



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

IMPACTO DE LA EVOLUCIÓN MEDIADA POR HLA A NIVEL POBLACIONAL EN  
LA CAPACIDAD REPLICATIVA DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA EN EL CONTEXTO INMUNOGENÉTICO DE LA POBLACIÓN MEXICANA

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

PRESENTA:  
MARIBEL SOTO NAVA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. GUSTAVO REYES TERÁN  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMITÉ TUTOR  
DR. LUIS PADILLA NORIEGA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS  
DR. ENRIQUE ORTEGA SOTO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2018



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.



*A Alfonso,  
mi compañero de toda la vida, te amo.*

*A mis tíos Carolina y Ernesto,  
Juntos son mi apoyo incondicional.*

*A mis padres Micaela y Guillermo,  
Mis guías.*

*A Aracely,  
Mi hermana y mejor amiga.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Este gran proyecto no ha podido realizarse sin la valiosa aportación de muchas personas a las que quisiera agradecer en este trabajo.

Agradezco el apoyo constante que me ha brindado el Dr. Gustavo Reyes Terán, jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas (CIENI) dentro del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ¡Gracias por siempre alentarnos a seguir adelante!

Agradezco al Dr. Santiago Avila Ríos por su apoyo académico, por sus conocimientos, su paciencia y amistad a lo largo del desarrollo de este proyecto.

Agradezco Humberto Valenzuela, Selma Alva, Daniela Garrido, por su apoyo en la tipificación de los alelos HLA.

Agradezco a Claudia García y a Daniela Tapia por permitirme el acceso a la base de datos del protocolo E02-05 y E10-10 y a las secuencias del gen *pol*.

Agradezco a Thalia García y Tania Escamilla por su gran apoyo en los ensayos de capacidad replicativa viral.

Agradezco a Marissa Pérez, Margarita Matías, Alma Rincón, Olivia Briceño, César Cortés, Sandra Pinto, Celia Boukadida, Monserrat Chávez que siempre están ahí para responder dudas, sugerencias al proyecto o simplemente dar las palabras de aliento en los momentos difíciles que se presentan a lo largo del Doctorado. ¡Gracias por siempre sacarme una sonrisa cuando más la necesitaba!

Agradezco también a Leticia Kuri y Paloma Carranza, que ya no están en el CIENI porque han salido cumplir nuevas metas, pero sé, que siempre puedo contar con ustedes.

Agradezco a Silvia del Arenal por el enorme trabajo realizado al mantener las muestras siempre ordenadas y de fácil acceso cuando las necesitamos.

Agradezco a la Química Verónica Quiroz por todo el gran trabajo realizado en la extracción de los DNAs.

Agradezco a los Químicos: Edna Rodríguez, Raymundo González, Israel Molina, Angélica Juárez, Alieth Piña y Mónica Cruz por su enorme esfuerzo en la toma de muestra del CIENI.

Agradezco a Nelly López, Ángeles Mondragón, Carolina Demenegui y Ramón Hernández por su apoyo en el Laboratorio de Diagnóstico del CIENI para la determinación de las cargas virales y la cuenta de los linfocitos T CD4+.

Agradezco el enorme esfuerzo del equipo administrativo del CIENI: Zeidy Arenas, Berenice Cancino, María de Jesús Espinoza y Guadalupe Hernández.

Agradezco a los médicos del CIENI Akio Murakami, Karla Romero y María Gómez por su apoyo para el reclutamiento de los pacientes.

Agradezco el apoyo del equipo de Informática del CIENI, Esteban Paz, Jesús Domínguez, Luis Jiménez y Pablo César.

Agradezco mucho a mi comité tutor formado por el Dr. Luis Padilla Noriega y el Dr. Enrique Ortega Soto, gracias por su apoyo y sugerencias para el proyecto.

Agradezco a la Dra. Zabrina Brumme por su valiosa aportación en la escritura del artículo y análisis de los datos y por brindarme la oportunidad de estar en su laboratorio por casi tres meses.

Agradezco al Dr. Jonathan M. Carlson por el análisis realizado a los datos.

Agradezco al Dr. Simón A. Malla, a la Dra. Mina John y al Dr. Richard Harrigan por haber prestado su base de datos para realizar el análisis comparativo entre las cohortes.

Agradezco al grupo HIVDR MexNet por el reclutamiento y envío de las muestras al CIENI. Este grupo incluye a María L. Méndez, David de los Santos Cebrero (CAPASITS Acapulco, Guerrero), César Rivera-Benítez (General Hospital General, ciudad de Mexico), Juan Sierra-Madero, Audelia Alanis-Vega (Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición, Ciudad de México), Luz A. González-Hernández, Jaime Andrade-Villanueva (Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco), Jaime Álvarez-Zayas (CAPASITS Puerto Vallarta, Jalisco), Héctor Carrillo-Martínez (CAPASITS Nezahualcóyotl, Estado de México), José L. Centeno (CAPASITS Ecatepec, Estado de México), Everardo Barreto, Tanya Campos (CAPASITS Tlalnepantla, Estado de México), Jesús Oaxaca-Navarro (CAPASITS Cuernavaca, Morelos), Ricardo Aya-de la Fuente (CAPASITS Monterrey, Nuevo León), César A. Carrasco-Ayala, Lesvia M. Rivera-Abarca, Gabriela Velázquez (SEAI Oaxaca), Elizabeth Papaqui-Limón, Indiana Torres-Escobar (CAPASITS Puebla), María J. del Carmen-Ricalde, David Valenzo-Loeza, Carlos A Barrera-Arellano (CAPASITS Cancún, Quintana Roo), Adrián Flores-Gaxiola (CAPASITS Culiacán, Sinaloa), Carlos A Avilez-Gaxiola (CAPASITS Hermosillo, Sonora), Adonay Jiménez-Jiménez (Dr. Juan Graham Casusus Hospital, Tabasco), Juan Beltrán-Saldaña (CAPASITS Tampico), Arturo Arteaga-Martínez (Hospital General, Veracruz), Elizabeth Domínguez-Ramírez (Hospital Subregional, Coatzacoalcos, Veracruz), Jorge M. de la Roca-Chiapas (Hospital Subregional, Rio Blanco, Veracruz), Miriam J. García-Collins, Hilda Basilio-Badillo (Hospital Subregional, Poza Rica, Veracruz), Dulce M. Cruz-Lavadores, Carlos R. González-Álvares (CAPASITS Mérida, Yucatán), Luis E Arias-Tlaculio (CAPASITS Valladolid, Yucatán), and Samuel Navarro-Álvarez (Hospital General Tijuana, Baja California).

Agradezco a la Lic. Evangelina Vargas por su apoyo administrativo en las oficinas del Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM.

Agradezco al jurado de examen de grado: Dr. Luis Guillermo Llorente, Dra. Leonor Huerta, Dr. Enrique Espinosa y al Dr. Santiago Pérez por la revisión de la tesis y sus comentarios al trabajo realizado.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo que nos brinda a lo largo de esta meta académica (No de Beca: 317556).

Agradezco al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, lugar donde se realizó este proyecto

Finalmente, agradezco al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y a la Universidad Autónoma de México (UNAM), máxima casa de estudios en nuestro país, que me ha brindado la oportunidad de crecer académica y profesionalmente.

## **Financiamiento**

Este trabajo fue financiado por la Comisión de Equidad y Género de las Legislaturas LX-LXI y la Comisión de Igualdad de Género de la Legislatura LXII de la H. Cámara de Diputados de la República Mexicana otorgado al Dr. Gustavo Reyes-Terán.

Por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT SALUD 2013-01-202475) otorgado al Dr. Santiago Avila-Ríos.

Este trabajo también fue financiado por la Canadian Institutes for Health Research otorgados a la Dra. Zabrina L. Brumme, al Dr. Santiago Avila-Ríos, al Dr. Gustavo Reyes-Terán, al Dr. Mark A. Brockman, al Dr. Simon A. Mallal y a la Dra. Mina Johns (PJT-148621).

Maribel Soto-Nava como estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas recibió una beca (No. de Beca 317556) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).



## ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
APV	Amprenavir
ATP	Adenosín-trifosfato
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CA	Cápside viral (p24)
CRF	Forma recombinante circulante
CRV	Capacidad replicativa viral
CTL	Linfocitos t citotóxicos
CV	Carga viral
CypA	Ciclofilina A
d4t	Estavudina
ddI	Didanosina
DIS	Región de inicio de la dimerización
DMSO	Dimetil sulfoxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRV	Darinarvir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FSS	Señal estimulante del cambio de lectura
FTC	Emtricitabina
GALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
GFP	Proteína verde fluorescente
GXR	Línea celular de linfocitos T CD4+ que tienen insertado el gen de la proteína verde fluorescente en su genoma.
HAP	Polimorfismo Asociados a los alelos HLA de clase I
HLA	Antígeno leucocitario humano
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IDV	Indinavir
IN	Integrasa (p31)
IRES	Sitio de entrada interno del ribosoma
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
LTR	Repeticiones largas terminales

MA	Matriz (p17)
MHC	Complejo principal de Histocompatibilidad
MHR	Región mayor de homología dentro de p24
MOI	Multiplicidad de infección
mRNA	RNA mensajero
MT	Mujeres trans
MTS	Mujeres trabajadoras de sexo
MVC	Maraviroc
NC	Nucleocápside (p7)
Nef	Factor negativo (p27)
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos
NRTI	Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos
NVP	Nevirapina
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Valor de razón de momios
PABS	Proteína de unión a la cola poli A
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
pbs	Sitio de unión al primer
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDN	Red de dependencia filogenética
PDN	Modelo de red de dependencia filogenética
PI	Inhibidores de proteasa
PIC	Complejo de pre-integración
PIP2	Fostatidil inositol (4,5) bifosfato
Pro	Proteasa (p10)
PUDI	Personas que usan drogas inyectables
RAL	Raltegravir
Rev	Proteína reguladora del virión (p19)
RIL	Rilpivirina
RNA	Ácido ribonucleico
RRE	Elemento de respuesta a Rev
RT	Transcriptasa Reversa (p66/p51)
RTC	Complejo de retrotranscripción
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SIV	Virus de Inmunodeficiencia de Simios

SQV	Saquinavir
SU	Proteína de Superficie (gp120)
TAF	Tenofovir alafenamida fumarato
TAR	Elemento de respuesta a Tat
Tat	Transactivador viral (p14)
TM	Proteína Transmembranal (gp41)
TPV	Tipranavir
URF	Forma recombinante única
UTR	Región no codificante
Vif	Factor de infectividad viral (p23)
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
Vpr	Proteína viral r (p15)
Vpu	Proteína viral v (p16)
TCR	Receptor de la célula T

## Tabla de contenido

Índice de Figuras.....	13
Índice de tablas .....	14
Índice de material suplementario.....	14
0. Resumen.....	15
1. Introducción.....	16
1.1. Panorama de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el mundo.....	16
1.2. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en México .....	17
1.3. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	19
1.3.1. Origen y clasificación del VIH .....	19
1.3.2. Organización del genoma viral y estructura del VIH.....	23
1.3.3. Ciclo de replicación del VIH.....	26
1.4. Vías de transmisión de la infección por VIH.....	43
1.5. Historia natural de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral.....	44
1.6. Antígeno Leucocitario Humano estructura y variabilidad del HLA en el mundo	49
1.7. Respuesta de los linfocitos T citotóxicos dependiente de la molécula HLA y su impacto en la evolución del VIH.....	53
2. Planteamiento del problema.....	58
3. Importancia .....	59
4. Objetivos .....	60
4.1. Generales.....	60
4.2. Particulares .....	61
5. Hipótesis .....	61
6. Métodos .....	62
6.1. Comparación de la huella de HLA sobre VIH entre México y Canadá/EUA.	62
6.2. Construcción de virus recombinantes y ensayos de capacidad replicativa viral	73
7. Resultados .....	81
7.1. Comparación de la huella asociada a HLA sobre el VIH entre México y Canadá/EUA.....	81
7.1.1. Descripción de la cohorte .....	82
7.1.2. Diversidad de las secuencias Gag y PR-RT en México y Canadá/EUA	82

7.1.3.	Comparación de la frecuencia alélica HLA entre México y Canadá/EUA	84
7.1.4.	Huella diferencial del HLA sobre Gag y PR-RT de VIH en México y Canadá/EUA .....	86
7.1.5.	La huella asociada a HLA en el VIH es más escasa y débil en México que en Canadá/EUA .....	94
7.1.6.	Explorando las razones por las que la selección asociada a HLA sobre el VIH es débil en México.....	101
7.1.7.	Excepciones: Huellas asociadas a HLA más fuertes en México que en Canadá/EUA .....	103
7.2.	Efecto de la huella asociada a HLA sobre la capacidad replicativa del VIH en México.....	105
7.2.1.	Validación de la generación de virus recombinantes.....	105
7.2.2.	Correlación de la capacidad replicativa con los marcadores de la infección por VIH .....	106
7.2.3.	Relación entre la capacidad replicativa y los alelos HLA.....	108
7.2.4.	Aminoácidos que afectan la CRV del VIH en México .....	111
7.2.5.	Efecto de las mutaciones asociadas a HLA sobre la CRV .....	111
8.	Discusión.....	113
9.	Conclusiones y perspectivas.....	121
10.	Referencias .....	123
11.	Material suplementario .....	145

## Índice de Figuras

Figura 1 Número estimado de adultos y niños que viven con VIH a nivel mundial ...	17
Figura 2 Origen del VIH.....	20
Figura 3 Clasificación del VIH .....	21
Figura 4 Distribución de los clados y CRFs del VIH-1 a nivel mundial .....	22
Figura 5 Estructura del genoma del VIH .....	23
Figura 6 Estructura del VIH .....	25
Figura 7 Ciclo de replicación del VIH .....	29
Figura 8 Historia natural de la infección por VIH .....	45
Figura 9 Estructura de las moléculas de HLA de clase I .....	51
Figura 10 Distribución de los alelos HLA alrededor del mundo .....	52
Figura 11 Respuesta del CTL restringida por la molécula HLA.....	53
Figura 12 Patrón de bandas de la amplificación de la región viral gag por electroforesis .....	66
Figura 13 Patrón de bandas de la amplificación de los genes HLA-A, -B y -C por electroforesis .....	70
Figura 14 Modelo de la red de dependencia filogenética (PDN) .....	72
Figura 15 Patrón de bandas en la verificación de la integridad de los plásmidos pNL4-3 y pNL4-3Δgag-pro. ....	75
Figura 16 Metodología para la generación de los virus recombinantes gag-pro. ....	76
Figura 17 Muestras representativas de la segunda vuelta de amplificación de gag-pro para la generación de virus recombinantes.....	77
Figura 18 Línea de tiempo utilizada para la generación y propagación de los virus recombinantes.....	78
Figura 19 Estrategia de análisis para obtener la frecuencia de células GXR GFP+ en los cultivos virales. ....	81
Figura 20 Diferencias en entropía en Gag y PR-RT de VIH de México y Canadá/EUA .....	84
Figura 21 Diversidad genética de Gag y PR-RT del VIH-1 subtipo B de México y Canadá/EUA .....	85
Figura 22 Diferencia en la frecuencia alélica de HLA de clase I entre México y Canadá/EUA .....	86
Figura 23 Mapa comparativo de escape inmunológico de Gag entre México y Canadá/EUA .....	90
Figura 24. Mapa comparativo de escape inmunológico de PR-RT entre México y Canadá/EUA .....	93
Figura 25 Distribución de los codones en Gag y PR-RT de VIH que tienen una asociación adaptada a HLA en México y en Canadá/EUA.....	97
Figura 26 Comparación de la distribución de valores p de HAPs entre México y Canadá/EUA .....	98
Figura 27 Huella asociada a HLA débil en México comparada con Canadá/EUA... ..	100
Figura 28 Polimorfismos de VIH asociados a HLA que mostrarán mayor asociación en México en comparación con Canadá/EUA.....	104

Figura 29 Árbol filogenético para validar los virus recombinantes generados con las secuencias a partir de plasma.....	107
Figura 30 Correlación de la CRV de los virus recombinantes con los marcadores de la infección por VIH .....	108
Figura 31 Asociación entre la CRV y los alelos HLA.....	110
Figura 32 Aminoácidos en Gag que afectan la CRV .....	112
Figura 33 Efecto de los HAPs sobre la capacidad replicativa viral.....	113

## Índice de tablas

Tabla 1 Primers ocupados en la amplificación, secuenciación y generación de virus recombinantes que contienen los genes virales gag-proteasa.....	65
Tabla 2 Primers usados para la amplificación anidada por PCR y secuencia para la tipificación de los alelos HLA - A, -B y -C .....	69

## Índice de material suplementario

Figura S 1 Validación de los resultados excluyendo los casos de HLA imputados/ambiguos .....	145
Tabla S 1 Frecuencia de las ambigüedades de HLA-A, HLA-B y HLA-C a 4-dígitos en la cohorte de México .....	146
Tabla S 2 Diferencias de Entropía para los codones de Gag entre México y Canadá/EUA .....	147
Tabla S 3 Diferencias de entropía para los codones de PR-RT entre México y Canadá/EUA .....	153
Tabla S 4 Comparación de las frecuencias alélicas de HLA entre México, Canadá y EUA.....	158
Tabla S 5 Polimorfismos asociados a HLA identificados en Gag y PR-RT en VIH-1 subtipo B en México .....	164
Tabla S 6 Polimorfismos asociados a HLA identificados en Gag y PR-RT de VIH-1 de subtipo B en Canadá/EUA .....	173
Tabla S 7 Comparación de la fuerza de selección para los polimorfismos asociados a HLA en Gag y PR-RT entre México y Canadá/EUA.....	192
Tabla S 8 Aminoácidos en Gag asociados con alteraciones en la CRV .....	208

## O. Resumen

El VIH evita la respuesta de los linfocitos T CD8+ de clase I a través de la selección de mutaciones de escape que dejan una “huella” mutacional característica – también conocida como polimorfismos asociados a los alelos HLA (HAPs) – en la secuencia del VIH a nivel poblacional. Aunque muchas huellas de los alelos HLA son universales entre las poblaciones humanas y subtipos de VIH, otras pueden ser específicas de la región como resultado del contexto inmunogenético único de cada población hospedera. Usando un modelo probabilístico corregido filogenéticamente, se compararon los HAPs en los genes virales Gag y Pol (en la región de la proteasa y la transcriptasa inversa, PR-RT) del VIH en 1,612 individuos infectados por virus de subtipo B, sin tratamiento antirretroviral, de México y 1,641 de una cohorte de referencia de Canadá/EUA. Un total de 252 alelos diferentes de HLA de clase I fueron encontrados, incluyendo 140 que fueron observados en ambas cohortes, 67 únicos en México y 45 únicos en Canadá/EUA. Con un umbral estadístico definido de  $q < 0.2$ , se identificaron 358 HAPs en México (201 en Gag y 157 en PR-RT), mientras que para Canadá/EUA se identificaron 905 (534 en Gag y 371 en PR-RT). Los HAPs identificados en México incluyen tanto vías de escape asociadas a los alelos HLA “canónicos” como nuevas asociaciones, en particular con alelos HLA enriquecidos en las poblaciones mestizas y amerindias. De manera notable, la huella de los alelos HLA sobre el VIH en México no solo fue escasa, sino que en promedio y de forma significativa fue más débil con respecto a la presente en Canadá/EUA, con algunas excepciones. De todos los HAPs descritos para la cohorte mexicana, se encontraron solo 9 que afectaban la capacidad replicativa viral, 6 de ellos asociadas estadísticamente con valores de capacidad replicativa viral alta y 3 de ellos asociados con valores de capacidad replicativa viral bajos. Un análisis exploratorio sugiere fuertemente que la huella de HLA débil en el VIH en México puede deberse, en parte, a la débil y/o poco consistente presión inmune mediada por los alelos HLA en esta población, en comparación con poblaciones mayoritariamente caucásicas. Las implicaciones de estas diferencias para una vacuna que induzca inmunidad contra el VIH ameritan estudios posteriores más exhaustivos.

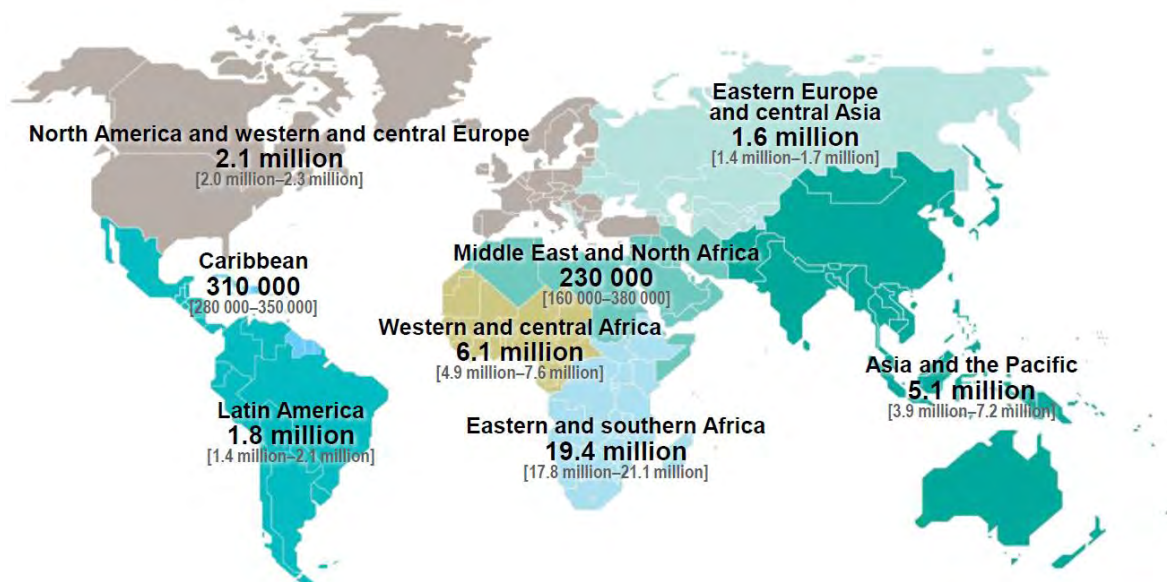


## 1. Introducción

### 1.1. Panorama de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el mundo

Después de más de 30 años del descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la infección continúa siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo a los reportes de la Organización Mundial de la Salud (ONU), a finales de 2016 existían 36.7 millones [34.8 – 44.9 millones] de individuos infectados con VIH a nivel global (10). El área más afectada por la infección a nivel mundial es África oriental y meridional con 19.4 millones de personas viviendo con VIH [17.8 – 21.1 millones] seguida de África central y occidental con 6.1 millones de personas viviendo con VIH [4.9 – 7.6 millones] y Asia y el Pacífico con 5.1 millones [3.9 millones – 7.2 millones] (**Figura 1**). Según la hoja informativa de ONUSIDA, a finales de 2016 existieron 1.8 millones de nuevas infecciones a nivel global y se registraron 1 millón muertes relacionadas con el SIDA [830,000 – 1.2 millones] (18). Sin embargo, a nivel global, el número de nuevas infecciones se ha reducido en 11% en adultos, mientras que en niños en 47% desde 2010 [de 300,000 nuevas infecciones en el 2010 a 160,000 nuevas infecciones en 2016]. Así mismo, el número de muertes relacionadas con el SIDA, ha disminuido de manera importante desde el 2005 (48% de 2005 a 2016) (18). La ONU ha establecido metas ambiciosas para el control global de la epidemia de VIH hacia 2020 buscando que: 1) 90% de personas que viven con VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH, ya que se estima que existen 7.5 millones de personas que viven con el VIH en todo el mundo que no saben que tienen el virus; 2) 90% de personas que conocen su estatus de infección tengan acceso al tratamiento antirretroviral, ya que se estima que actualmente 10.2 millones de personas que tienen VIH requieren el tratamiento pero no tienen acceso a él y 3) que el 90% de las personas que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral tengan una supresión de la carga viral a niveles indetectables, lo que contribuirá además a reducir las nuevas infecciones, ya que se estima que existen aún 10.8 millones de personas que viven con VIH, que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral pero que no están en

supresión viral (19). Este objetivo ambicioso a nivel mundial requiere la inversión de millones de dólares en salud. Se sabe que a finales del 2014 se habían invertido 20,200 millones de dólares para la respuesta del SIDA en pacientes de bajos y medianos recursos (20). Con esto se cree que hacia el 2030 se logrará también el objetivo de cero nuevas infecciones por VIH, cero discriminaciones y cero muertes relacionadas con el SIDA.



**Figura 1 Número estimado de adultos y niños que viven con VIH a nivel mundial**

Se muestra el número estimado de adultos y niños que vivían con VIH a nivel global a finales del 2016. África oriental y meridional es el área más afectada a nivel mundial con 19.4 millones de personas que viven con VIH. En América Latina se estima que existen 1,8 millones de adultos y niños que viven con VIH. Tomado de (10).

## 1.2. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en México

La situación de la epidemia de VIH/SIDA en nuestro país refleja el gran esfuerzo realizado. Se ha logrado el acceso universal gratuito al tratamiento antirretroviral, pero aún falta mucho con respecto a la detección temprana y oportuna de las personas que viven con VIH. Hasta el primer trimestre del 2017, el Centro Nacional de la Prevención y Control del VIH y SIDA (CENSIDA) estimó 254,871 casos de VIH/SIDA notificados desde el inicio de la epidemia en 1983, de los cuales el 54.4% (138,972) de las personas aún viven (21). A finales del 2016, se registraron 9,257 nuevos casos de VIH, de los cuales 4,112 (44%) se diagnosticaron en etapa de SIDA. Los estados con una

tasa mayor de casos nuevos de VIH fueron: Campeche 17.4, Yucatán 13.7, Quintana Roo 7.8 Tabasco 7.6 y Oaxaca 6.7 (tasa por 100,000 habitantes) (22).

La infección por VIH en nuestro país sigue siendo concentrada en grupos de mayor riesgo, ya que no se ha establecido en la población general (23). La prevalencia de la infección por el VIH en la población adulta de 15 a 49 años es de 0.23%, siendo los hombres los más afectados (77%). Las poblaciones más afectadas por la infección por VIH son: hombres trabajadores sexuales (HTS), hombres que tienen sexo con hombres (HSH), seguidos de mujeres trans en trabajo sexual (MT-TS), con prevalencias de 21.1%, 17.3% y 15.5% respectivamente (24). Los hombres y mujeres que usan drogas inyectadas tienen una prevalencia de la infección de 5.8% mientras que la población menos afectada son las mujeres trabajadoras sexuales (MTS) con 0.7% (24).

La transmisión de la infección por VIH en México ha sido principalmente por vía sexual. Esta vía de transmisión fue la causante del 98.5% de los nuevos casos reportados en el 2014 para hombre y 97% para mujeres. El 54% de las nuevas infecciones fueron registradas en la población HSH, mientras que el 29% de los hombres que viven con VIH declararon haberse infectado en una relación heterosexual (23).

Hacia finales del 2016, 86,960 personas que viven con VIH se encontraban bajo tratamiento antirretroviral, de las cuales el 78.5% eran hombres y el 21.5% mujeres. Del total de personas bajo tratamiento antirretroviral, más del 80% tenía carga viral indetectable a los 6 meses del inicio del mismo (21).

Es notorio que se han hecho esfuerzos para cumplir los objetivos planteados en la respuesta al VIH/SIDA en nuestro país. Sin embargo, el desconocimiento del tema que lleva a un diagnóstico tardío, la baja distribución de los programas de prevención de la infección por VIH en los grupos de riesgo más importantes en el país y el acceso a centros de atención para las personas que viven con VIH para brindarles un servicio integral donde el tratamiento antirretroviral pueda iniciarse de forma oportuna, aún siguen siendo puntos clave que deben de seguir trabajándose en nuestro país. De acuerdo a la meta propuesta por ONUSIDA, en México hasta diciembre de 2016 el 63% del total de personas que se estima viven con VIH, saben su estatus, de ellas el

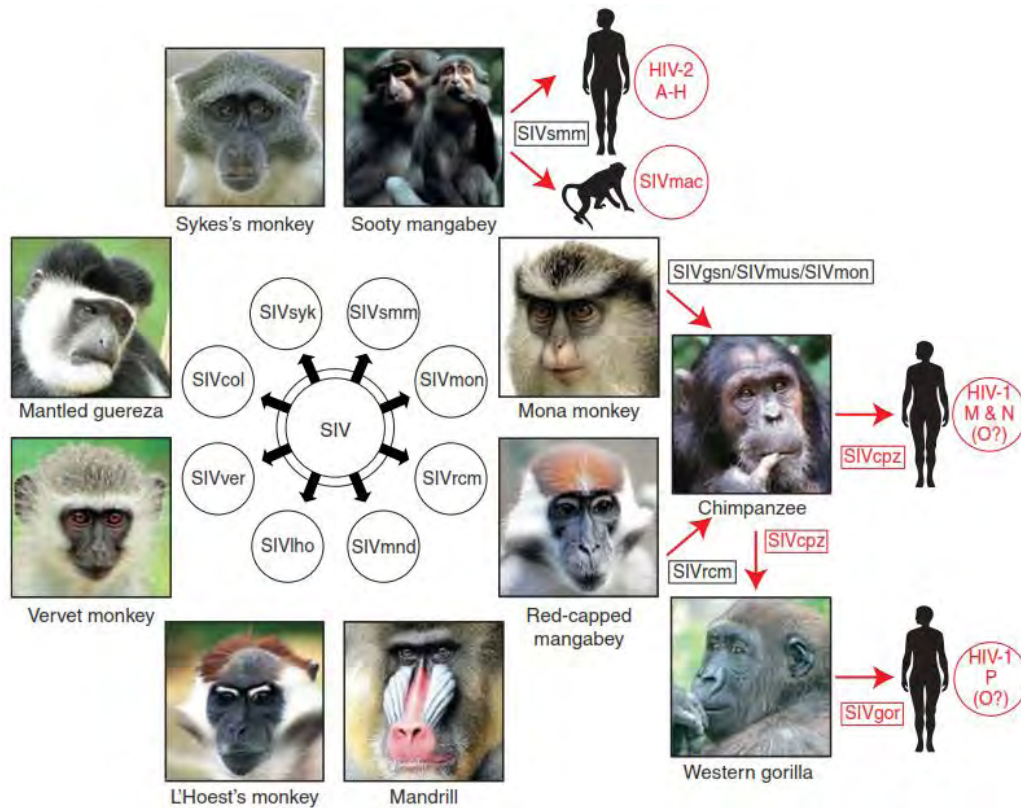
94% se encuentran con tratamiento antirretroviral y el 81% de ellas tiene supresión viral (24).

### 1.3. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

#### 1.3.1. Origen y clasificación del VIH

El VIH se originó de varios saltos zoonóticos del SIV (virus de inmunodeficiencia en simios) de primates no humanos a humanos en el Oeste y Centro de África. Se cree que la transmisión a través de las especies ocurrió por exposición cutánea y de las mucosas a fluidos infectados de carne de caza o por mantener a simios como mascotas y recibir mordidas u otras heridas (25, 26). Hasta la fecha se conocen más de 40 especies de lentivirus que afectan naturalmente a primates no humanos distribuidos en diferentes países africanos como Gabón, Guinea Ecuatorial, Camerún Tanzania y la República del Congo (27-30).

Filogenéticamente los virus más cercanos al VIH-1 son el SIV<sub>cpz</sub> y SIV<sub>gor</sub> que fueron aislados del chimpancé (*Pan troglodytes troglodytes*) y de los gorilas (*Gorilla gorilla*) mientras que el SIV más cercano al VIH-2 es SIV<sub>smm</sub> que infecta al Sooty Mangabey (27, 31-33) (**Figura 2**). La gran diversidad del VIH está asociada con múltiples zoonosis de SIV entre varias especies de primates no humanos además de la introducción de estos virus dentro de los humanos. Cada uno de los grupos del VIH se han generado de transmisiones entre especies independientes (revisado en (3)).



**Figura 2 Origen del VIH**

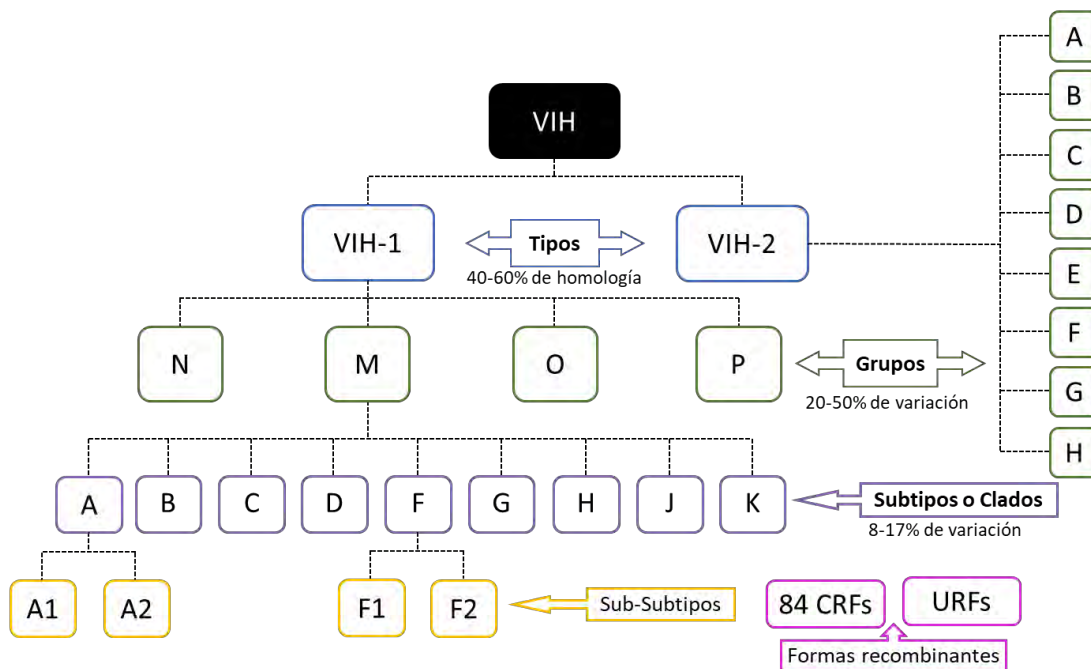
Especies de SIV que afectan a primates no humanos. El sufijo indica la especie de donde se origina. Muchos de estos virus realizaron zoonosis entre las especies hasta llegar VIH que afecta al humano. En rojo se muestran algunos ejemplos de zoonosis con el virus al que dieron origen. Tomado de: (3)

Como se mencionó antes, los dos tipos de VIH son VIH-1 y VIH-2 y provienen de zoonosis independientes. Ambos tienen una homología genética de hasta el 60% en el gen viral *gag* (34).

El VIH-2 incluye 8 grupos diferentes, su distribución está limitada a al Oeste de África en países como Guinea-Bissau y Senegal (35) (**Figura 3**). Los grupos A y B han sido encontrados en un grupo de individuos considerable, siendo el grupo B el más predominante en Costa de Marfil (36, 37), mientras que los demás grupos del VIH-2 han sido encontrados en individuos únicos, sugiriendo que representan infecciones con una propagación muy limitada..

Hasta el momento se conocen 4 grupos diferentes el VIH-1, que difieren ente si entre 20-50% en el gen viral *env* (38). El grupo M es el causante de más del 90% de las infecciones por VIH-1 a nivel global. El grupo O está menos distribuido y se encuentra

presente en menos del 1% de las infecciones por VIH-1 a nivel global, encontrándose únicamente en Camerún, Gabón y algunos países vecinos (39, 40). El grupo N es mucho menos prevalente que el grupo O, solo se ha encontrado en 13 individuos en Camerún. Finalmente el grupo P fue descubierto recientemente en dos individuos provenientes de Camerún (41, 42) (**Figura 3**).



**Figura 3 Clasificación del VIH**

La figura muestra los dos tipos de VIH que existen VIH-1 y VIH-2, con sus grupos correspondientes. El grupo M causante de más del 90% de los casos de infección por VIH/SIDA en el mundo tiene 9 clados diferentes y 84 Formas recombinantes circulantes (CRFs). El clado A y F a su vez están diversificados en dos sub-subtipos. Se muestra también el porcentaje de homología o variación entre los tipos, grupos y clados.

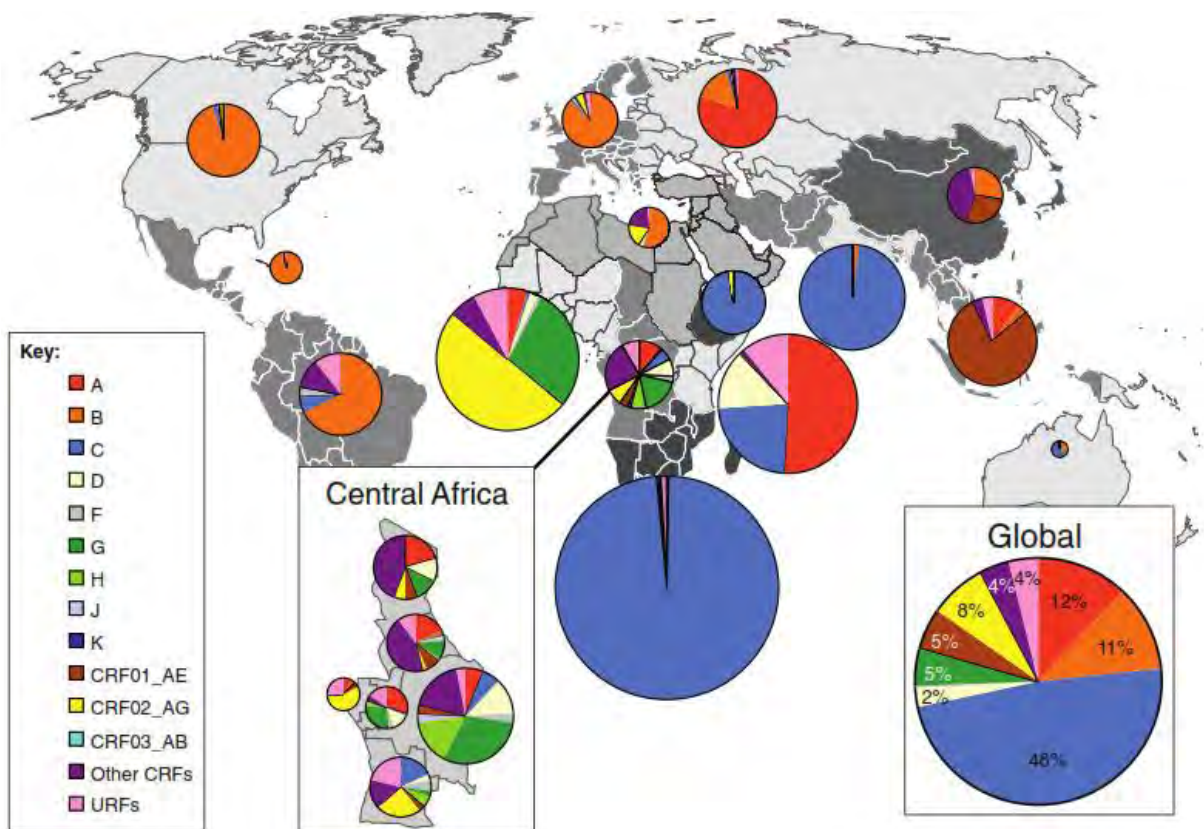
A su vez el grupo M se encuentra dividido en 9 clados diferentes A-D, F-K y J, K (**Figura 3**) que varían entre 8-17% en su genoma. Dado que el grupo M es el mayormente distribuido a nivel mundial, la distribución de cada uno de sus clados varía globalmente.

El clado C es el más abundante a nivel global, representando el 48% de las infecciones a nivel global (**Figura 4**). Esto se explica debido a que el clado C es el agente causante del 98% de las infecciones por VIH en África del Sur, siendo este continente el más afectado por la infección por VIH a nivel global (43).

Por otra parte, el subtipo B, afecta principalmente a América del Norte, América Central y muchos países de Europa con el 11% de las infecciones totales a nivel global (16).



La distribución de los clados D, E, F G, H J y K ha sido limitada; la mayoría de estas se han encontrado en África central y occidental (**Figura 4**).



**Figura 4 Distribución de los clados y CRFs del VIH-1 a nivel mundial**

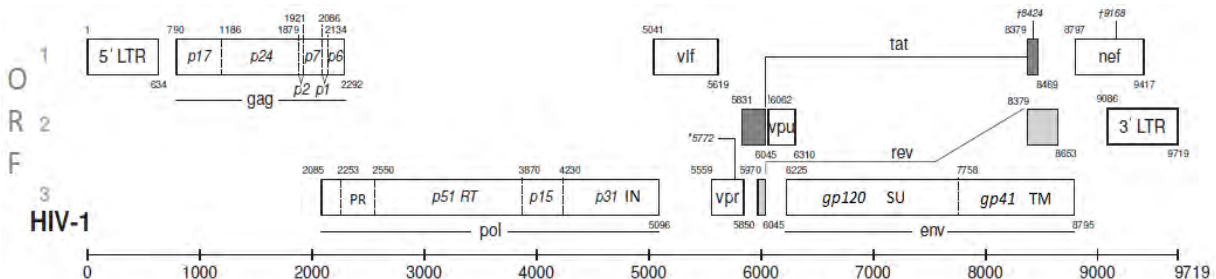
Distribución global de los diferentes clados de VIH y las principales CRFs. El pastel representa la proporción de cada clado y las CRF del 2004-2007 en cada región. El tamaño de cada pastel corresponde con el número relativo de individuos que viven con VIH en cada región. Cada clado está representado por un color distinto. África Central es la región donde se encuentran casi todos los clados del VIH-1 del grupo M, apoyando la hipótesis de que fue ahí donde se originó la epidemia del VIH en el humano (4-8). Por su parte el clado B se encuentra distribuido en América del Norte, América Latina y Europa. Tomado de (16).

Por último, hay que mencionar que existen virus circulantes que contienen recombinaciones entre los clados más comunes. Estos virus mosaico se denominan formas recombinantes circulantes (CRFs, por sus siglas en inglés) y formas recombinantes únicas (URFs) y sus secuencias contienen partes de virus de diferentes clados. Hasta la fecha se conocen 84 CRFs distribuidas en a nivel mundial (Base de datos de VIH de Los Álamos, [www.hiv.lanl.gov/](http://www.hiv.lanl.gov/)) encontradas en 3 o más individuos no relacionados epidemiológicamente para las CRFs o un solo individuo para URFs.

En la **Figura 4** se muestra la distribución a nivel global de las principales CRFs, las más comunes son CRF01\_AE, CRF02\_AG y CRF\_03\_AB.

1.3.2. Organización del genoma viral y estructura del VIH  
 El VIH pertenece al género de los lentivirus dentro de la familia *Retroviridae*. Posee un genoma de RNA de cadena sencilla positiva de aproximadamente 9.8Kb. Su genoma contiene tres genes principales que comparte con todos los retrovirus, *gag* (grupo de antígeno-específico), *pol* (polimerasa) y *env* (envoltura) que codifican para las proteínas necesarias para su ciclo de replicación (**Figura 5**).

Su genoma tiene 3 marcos de lectura abiertos (ORFs, por sus siglas en inglés) y codifica para 15 proteínas diferentes nombradas de acuerdo con su peso molecular. El gen *gag* codifica para las proteínas estructurales del virus: la matriz (*p17*, MA) que forma una envoltura que se encuentra unida directamente a la bicapa lipídica; la cápside (*p24*, CA) que forma un core en forma de fullereno cónico dentro de la matriz; la nucleocápside (*p7*, NC) encargada de cubrir y proteger al RNA viral y *p6*, proteína que ayuda a la salida de los virus.



**Figura 5 Estructura del genoma del VIH**

El genoma del VIH, integrado en el genoma de la célula infectada, mide aproximadamente 9.8Kb. Tiene 3 marcos de lectura abiertos (ORF) y codifica para 15 proteínas diferentes (marcadas como rectángulos). En cada extremo tiene secuencias de repeticiones terminales (LTR) que contienen importantes regiones regulatorias, especialmente para la iniciación de la transcripción y poliadenilación. El inicio del gen está indicado con números en la parte superior izquierda y corresponde al primer nucleótido en el codón de inicio en el gen, mientras que el codón de paro está indicado con un número en la parte inferior derecha. Los exones eliminados por splicing en Tat y Rev son marcados con rectángulos grises. Modificado de:(15)

El gen *pol* codifica para las enzimas virales: la proteasa (*p10*, PR), encargada de cortar las poliproteínas para madurar al virión recién liberado de la célula; la transcriptasa reversa (*p66/p51*, RT), que se encarga de transcribir el RNA viral a DNA en las etapas tempranas del ciclo de replicación y la integrasa (*p31*, IN), que se encarga de modificar

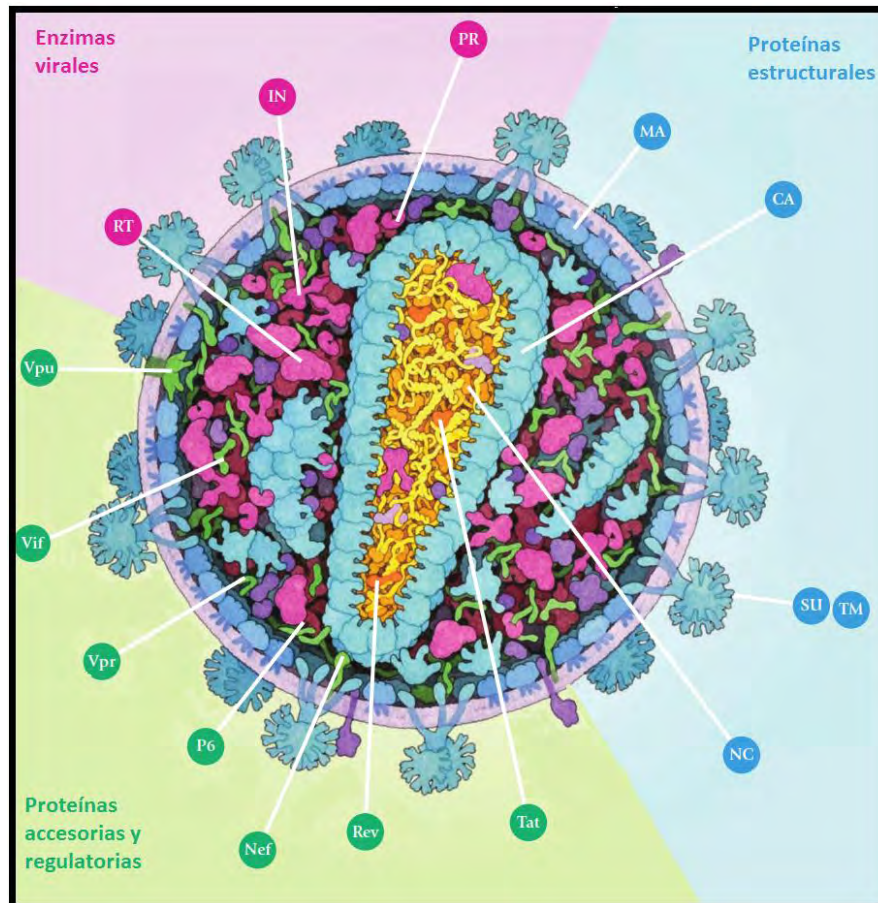


el DNA viral y transportarlo al núcleo para su integración en el genoma de la célula hospedera.

El gen *env* codifica para las proteínas que se encuentran en la envoltura del virión: la proteína de superficie (*gp120*, SU), proteína encargada de unirse a la célula blanco y que tiene afinidad tanto por el receptor de células T CD4 (44) como por los receptores de quimiocinas que el VIH usa como correceptores (ver más adelante) y la proteína transmembranal (*gp41*, TM), que contiene los péptidos de fusión que ayudan en el proceso de entrada del VIH a la célula.

El genoma del VIH codifica también para proteínas reguladoras y accesorias. La proteína reguladora del virión (*p19*, Rev), y el factor transactivador viral (*p14*, Tat) se consideran proteínas reguladoras del ciclo viral, mientras que, las proteínas: factor de infectividad viral (*p23*, Vif), la proteína viral u (*p16*, Vpu), la proteína viral r (*p15*, Vpr) y el factor negativo (*p27*, Nef) son consideradas como proteínas accesorias.

La estructura general del VIH se muestra en la **Figura 6**. En su superficie se encuentran la proteína SU anclada al virus por la unión no covalente con la proteína TM formando trímeros de heterodímeros de SU-TM, de los cuales, un virión tiene  $14 \pm 7$  trímeros (45). La capa lipídica que toma al gemar de la célula contiene muchas proteínas celulares como las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA por sus siglas en inglés), actina y ubiquitina (46). En su interior contiene una matriz que se encuentra unida a la envoltura lipídica que contiene aproximadamente 2000 copias de MA. Cuenta también con una cápside en forma de furelleno cónico, formada por hexámeros y pentámeros de la proteína CA, que se encuentra en el centro del virión. Las dos hebras de RNA que conforman el genoma viral, pueden o no ser idénticas y se encuentran dentro de la cápside, cubiertas por la proteína NC (o p7). Dentro del virión se encuentran tres enzimas indispensables para comenzar su ciclo de replicación, la proteasa (PR), la transcriptasa reversa (RT) y la Integrasa (IN), y se han encontrado también, proteínas como Nef, Vif, y Vpr además de varias moléculas de tRNA<sup>Lys3</sup> que van unidas al RNA viral (47).



**Figura 6 Estructura del VIH**

La figura muestra un modelo de la estructura del VIH determinado por el banco de proteínas (PDB) (1). Se indica la posición de las diferentes proteínas que se integran en el virión. El color agrupa a las proteínas según su función: en azul las proteínas estructurales: matriz (MA), cápside (CA), proteína de superficie (SU), y la proteína transmembranal (TM); en verde las proteínas accesorias y regulatorias: la proteína viral u (Vpu], el factor de infectividad viral (Vif), la proteína viral r (Vpr), la proteína p6, el factor negativo (Nef), el regulador del virión (Rev) y el transactivador viral (Tat) mientras que en magenta las enzimas virales: la transcriptasa inversa (RT), la Integrasa (IN) y la proteasa (PR). El genoma del virus está compuesto por 2 moléculas de RNA que se encuentran en amarillo. La membrana lipídica se muestra en violeta. Modificado de: (14).

### 1.3.3. Ciclo de replicación del VIH

Las células blanco del VIH son las células que expresan el receptor CD4 (Células CD4+) que incluye a los linfocitos T cooperadores CD4+ y macrófagos (revisado en (48)).

#### Unión del virus a la célula blanco

Para comenzar el ciclo de replicación, el VIH debe encontrar y unirse a la célula blanco a través de la proteína gp120 viral con el receptor CD4 (44). Se ha observado también que gp120 puede unirse de manera inespecífica a otras moléculas de las células con carga electrostática negativa como proteoglicano de heparan-sulfato (49) o más específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (50), estas uniones favorecen el acercamiento del virus con el receptor celular CD4, cuya unión aumenta la eficiencia de la infección (51) (**Figura 7**, paso 1).

La unión de la molécula gp120 con el receptor CD4, causa cambios conformacionales dentro de gp120 que exponen los dominios de unión al correceptor. La proteína gp120 es una proteína altamente glicosilada que contiene dominios conservados (C1 – C5) y dominios variables (V1 – V5), denominados de esa forma por heterogeneidad genética. Los dominios variables forman bucles a excepción de V5. La región V3 es la región más importante para la unión al correceptor (revisado en (52)), ya que después de que la proteína gp120 se une al receptor CD4, sufre cambios en sus dominios V1 y V2, seguidos de cambios dentro de V3.

Como paso final de la unión del virus a la célula, el VIH se une a través de gp120-V3 al correceptor. Los correceptores principales para el VIH son el receptor de  $\beta$ -quimiocinas C-C tipo 5, (CCR5, (53, 54)) y el receptor de  $\alpha$ -quimiocinas C-X-C tipo 4 (CXCR4, (55)). De acuerdo al tipo de correceptor que usa el VIH, se le puede denominar virus R5 si usa el correceptor CCR5, virus X4 si usa el correceptor CXCR4 y virus R5X4 si puede utilizar ambos receptores (**Figura 7**, paso 1) (56).

Unos de los más grandes hallazgos sobre los correceptores, es el descubrimiento de una delección de 32pb en el receptor CCR5, que tiene una frecuencia de alrededor del 10% en personas de origen caucásico (57, 58). Esta delección causa un codón de paro

premature en el segundo bucle de CCR5, causando la retención de esta proteína en el retículo endoplásmico, por lo cual no se expresa en la membrana celular. Se sabe que la homocigosis para este polimorfismo resulta en resistencia a la infección por VIH, mientras que la heterocigosis solo brinda protección parcial a la infección (57, 58).

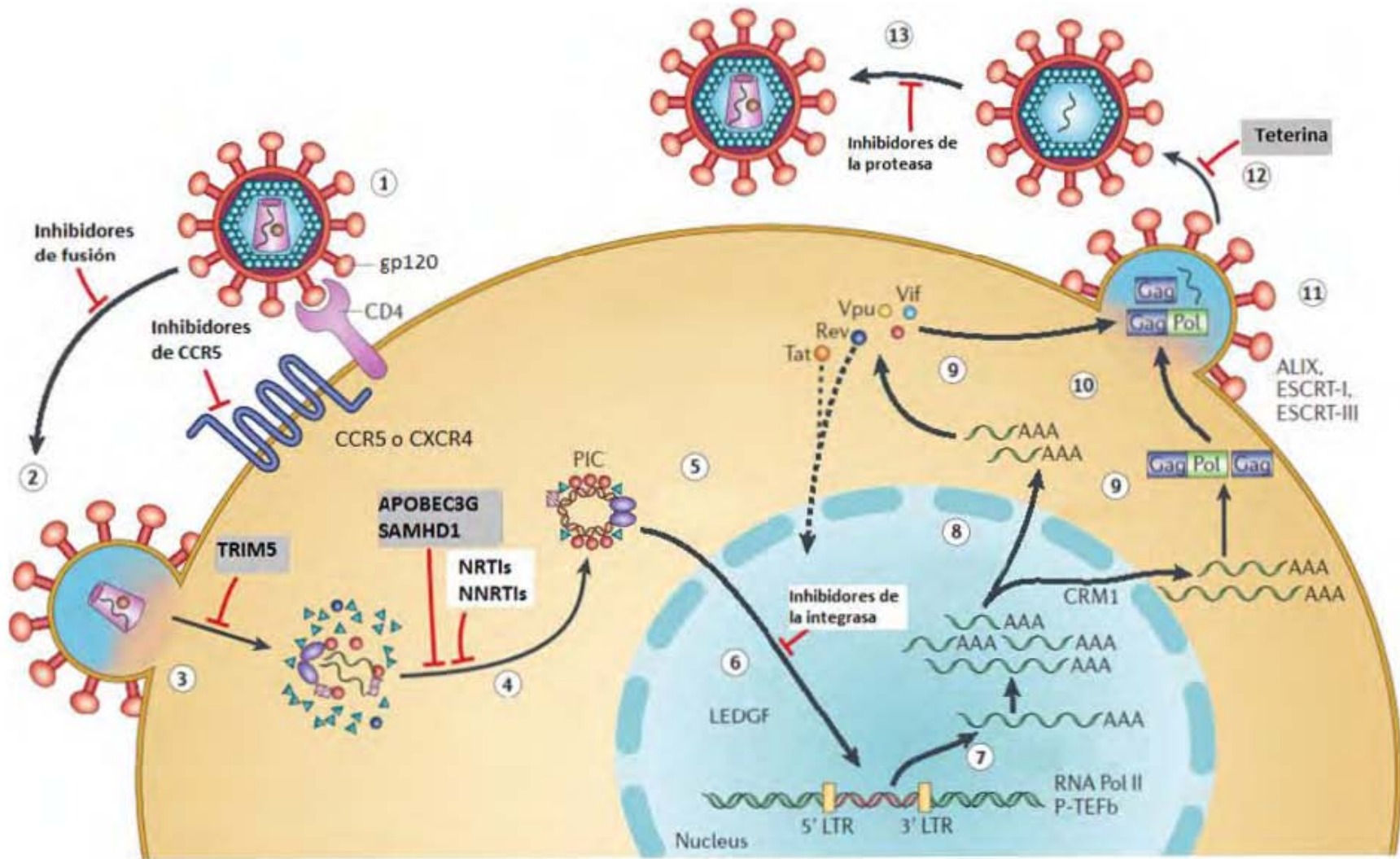
Sin embargo, se ha observado que el VIH puede usar otras moléculas como correceptores, dentro de estos se encuentran: CCR1, CCR2b, CCR3, CCR6, CCR8, APJ, CXCR6 (BONZO/StrI33), GPR15 (BOB), CX3CR1, CMKLR1 (ChemR23), CXCR3 o CXCR7 (RDC1) (59-65). El conocimiento de todas estas moléculas que interactúan con el virus, son un reto para diseñar nuevos compuestos que bloqueen la entrada del virus a las células y modular la transmisión y diseminación en el organismo.

#### Entrada del virus a la célula blanco

El siguiente paso del ciclo de replicación viral, es la fusión de las membranas del virus y la célula blanco (**Figura 7**, paso 2). Este proceso de fusión ocurre después de que gp120 se unió al correceptor y provocó cambios conformacionales que exponen dominios hidrofóbicos de la proteína transmembranal gp41 (TM), que se insertan en la membrana celular. Los llamados péptidos de fusión de cada gp41 se doblan para formar una bisagra, uniéndose la región amino-terminal (HR-N) y el dominio carboxi-terminal (HR-C) de los trímeros, formando así un paquete de 6 hélices (6HB) (66, 67). Las membranas quedan lo suficientemente cerca, para formar un poro de fusión (revisado en (68)) y liberar el contenido viral al citoplasma de la célula blanco. Aún no se tienen muy clara la estructura nativa de la proteína gp41, ni si es necesario un trímero o múltiples trímeros para la completa fusión de membranas.

#### Descapsidación de la partícula viral

Una vez formado el poro entre membranas, la cápside que se encuentra en el interior de la matriz viral, pasa al citoplasma de la célula (**Figura 7**, Paso 3). Debido a que el RNA del VIH se encuentra encerrado en una cápside, ésta debe sufrir el proceso de descapsidación para que la transcripción reversa y la integración del DNA viral se pueda llevar a cabo.



### Figura 7 Ciclo de replicación del VIH

El ciclo de replicación comienza con la unión de la proteína gp120 al receptor CD4+ de la célula hospedera (Paso 1), esta unión causa cambios conformacionales que expone los dominios de unión de gp120 al correceptor CCR5 o CXCR4. Cambios conformacionales dentro de gp41 provocan que se expongan los dominios de fusión y se puedan unir las membranas del virus y de la célula huésped (paso 2). Una vez dentro, la cápside sufre una desintegración (paso 3) para promover la transcripción reversa del RNA viral a DNA (paso 4). El DNA viaja al núcleo en un complejo de integración (denominado PIC por sus siglas en inglés), con ayuda de la integrasa (paso 5), una vez en el núcleo, la proteína celular LEDGF reconoce al complejo de la integrasa con el DNA viral y lo guía hacia el DNA celular (paso 6). La integración ocurre en sitios donde la cromatina sea laxa en genes transcripcionalmente activos. Una vez integrado el genoma viral (llamado provirus), comienza la transcripción de los genes (paso 7). Los transcritos son transportados al citoplasma con ayuda de la proteína celular CRM1 (paso 8). Los primeros transcritos codifican para las proteínas reguladoras Tat y Rev y la proteína Nef (paso 9). La proteína Tat regresa al núcleo y funciona como un transactivador aumentando la producción de RNA viral. La proteína Rev, se encarga principalmente de regular el proceso de splicing, y ayuda al transporte de los RNA virales hacia el citoplasma. Los RNA mensajeros son traducidos para producir las proteínas Vif, Vpr, Vpu, las poliproteínas de la envoltura y Gag-Pol. Una vez que existen los polipéptidos de Gag-Pol estos se ensamblan cerca de la membrana lipídica donde ya se encuentran ancladas las proteínas de superficie gp120 y gp41, el transporte hacia la membrana es a través de las proteínas celulares de transporte de vesículas (paso 10). Los complejos celulares ALIX, y ESCRT (paso 11), son secuestrados para ayudar a la gemación de la nueva partícula viral (paso 12). Una vez fuera el virus debe madurar (paso 13) con ayuda de la proteasa viral que se encarga de cortar las diferentes poliproteínas de Gag y Pol. Varios pasos importantes del ciclo de replicación han sido intervenidos (líneas rojas) por fármacos antirretrovirales (cuadros blancos) o por factores de restricción celular (cuadros grises). NRTIs, inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos; NNRTIs inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos; LTR, regiones terminales repetidas. Tomado y modificado de: (17)

Se sabe que la cápside tiene forma de fullereno con un tamaño de 100 -120 nm de largo y de 50-60 nm de ancho (69), que tiene intercalados 250 hexámeros y 12 pentámeros de la proteína viral p24 (CA) (70-72), el ángulo formado por el cono se encuentra entre 18° y 24° que puede variar de una partícula a otra (69).

Dentro de la cápside se encuentra: el RNA viral acoplado a la proteína Nucleocápside (p7, NC), la proteína viral r (Vpr), la enzima transcriptasa reversa (RT) y la Integrasa viral (IN), además de algunas proteínas celulares como la Ciclofilina A (CypA) y la proteína APOBEC3G (73).

Se tiene claro que la descapsidación ocurre después de que se llevó a cabo la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática y antes de que el DNA viral sea integrado al DNA de la célula blanco; sin embargo, aún no se conoce exactamente el momento en que ocurre este proceso (**Figura 7**, paso 3).

Existen varias teorías sobre cuál es el mecanismo de descapsidación; algunas proponen que este evento puede ocurrir de forma temprana al momento de introducir

la cápside en el citoplasma de la célula blanco, mientras que otras proponen que puede ocurrir justo fuera del poro nuclear (74-77). Sin embargo, se sabe por muchos estudios que el tiempo en el que se lleve a cabo la descapsidación es muy importante para la síntesis de DNA viral productiva así como los factores celulares que juntos forman el complejo de retrotranscripción (RTC, por sus siglas en inglés) (78, 79).

El factor celular más estudiado es la proteína celular peptidilpropilil-isomerasa denominada Ciclofilina A (CypA), que se une a las proteínas virales CA, provocando que la formación de la cápside viral sea más estable y evitando así la descapsidación prematura. Además, CypA causa cambios en las proteínas CA donde se une disminuyendo la susceptibilidad a factores de restricción celulares (80).

Otra función de CypA es contrarrestar el efecto del factor de restricción celular encontrado en macaco Rhesus, rhTRIM5 $\alpha$ , el cual, cuando no se encuentra CypA unida a CA, provoca la descapsidación prematura impidiendo la transcripción reversa del RNA viral a DNA (**Figura 7**, paso 3) (81, 82).

#### Retrotranscripción del RNA viral

La formación del complejo RTC es muy importante para el ciclo de replicación viral, ya que de esto depende que el virus pueda integrar su DNA recién sintetizado dentro del genoma de la célula blanco. El proceso de retrotranscripción del RNA viral para producir DNA viral es un proceso sumamente complejo, en el que se ve involucrada la enzima viral retrotranscriptasa (RT), enzima con funciones de polimerasa de DNA dependiente de RNA y DNA; y una RNAasa que degrada RNA cuando se encuentra en un dúplex de DNA-RNA.

La RT es un heterodímero que está compuesto por dos subunidades, una mayor denominada p66 (con 560 aminoácidos) que tiene el dominio catalítico del complejo y una subunidad menor llamada p51 (que cuenta con 440 aminoácidos) cuya función es darle estructura a la enzima (83-85).

Para llevar a cabo el proceso de retrotranscripción (**Figura 7**, paso 4), la RT requiere de un molde o templado y un primer o cebador como todas las demás polimerasas. El templado que utiliza la RT es el RNA viral empacado en la cápside, constituido por una

hebra de RNA de sentido positivo (es decir, el genoma viral y el RNA mensajero son copiados de la misma hebra de DNA). El cebador utilizado para la retrotranscripción es una molécula de RNA de transferencia para lisina ( $\text{tRNA}^{\text{Lys3}}$ ), que lleva consigo dentro del virión de un ciclo anterior.

El cebador se encuentra unido al RNA viral por complementariedad de bases a una región denominada sitio de unión al primer o pbs (por sus siglas en inglés) que tiene aproximadamente 180 nucleótidos de longitud y se encuentra en el extremo 5' del RNA viral. Esta unión forma un dúplex de RNA-DNA que sirve como sustrato para la RNAasa H de la RT. Con esto, la primera parte que se copia a DNA es la región pbs, seguida de la región U5 y la región R presentes en el LTR 5' viral.

Una vez que el RNA viral termina y la RT no puede seguir más por falta de molde, la nueva hebra de DNA (-) forma un puente por homología de la región R recién copiada del extremo 5' con la región R de la región 3' del RNA viral, a este proceso se le conoce como transferencia de hebra y de esta manera la RT puede continuar con la síntesis de DNA (-) tomando como molde el resto del genoma viral.

De esta forma, la transcripción de la hebra de DNA (-) continua con las regiones U3, *env*, *pol* y *gag*; mientras que la RNAasa H degrada los restos de RNA presentes en el dúplex DNA-RNA que se van formando con la síntesis de DNA.

Existe una secuencia dentro del RNA viral rica en purinas denominada ppt (por sus siglas en inglés), que es resistente a la RNAasa H y queda como primer para síntesis de la hebra de DNA (+). El VIH como otros retrovirus tiene más de un sitio ppt, uno que se considera el principal y se encuentra cercano al extremo 3' y otro en la región central del RNA viral que no es indispensable para la síntesis de la hebra de DNA (+), pero puede incrementar la habilidad del virus para generarla (86, 87).

La hebra de DNA (+) comienza entonces a partir de la región ppt en dirección 3', copiando de la hebra de DNA (-) las regiones U3, R, U5 y los primeros 18 nucleótidos del  $\text{tRNA}^{\text{Lys3}}$  que aún sigue unido a la hebra de DNA(-) (88). En este momento se debe realizar la segunda transferencia de hebra para poder continuar con la síntesis de la



hebra DNA (+). Para esto, se forma un puente por homología entre la región pbs recién sintetizada con la región pbs de la hebra de DNA (-).

Esta nueva transferencia de hebra permite la continuación de la síntesis del DNA (+) con la copia de la región *gag*, *pol*, *env* y la región *ppt*, formándose así, la síntesis de DNA viral de doble hebra.

La transcripción reversa da como resultado a un producto más largo que el RNA viral, debido a la formación de las regiones largas de repetición o LTRs. Estas secuencias son idénticas en ambos extremos y se forman por la copia de la región U3 del extremo 3' y las regiones R y U5 del extremo 5'. Estas regiones U3-R-U5 favorecerán la integración del DNA viral al DNA de la célula infectada.

Como se muestra en la **Figura 7**, la retrotranscripción está afectada por dos factores de restricción celular: APOBEC3G y SAMHD1. APOBEC3G es un factor de restricción celular integrado en el virión en una infección celular previa (89) y actúa en el ciclo de replicación viral de la nueva infección. La proteína APOBEC3G es una desaminasa de citidinas, la cual cambia a las citocinas a uracilos (C→U) en la hebra de DNA (-) viral recién sintetizada, creando muchos cambios en la secuencia viral (90). Estos cambios son copiados a la hebra de DNA (+) viral, con cambios de guanina a adenina (G→A) comprometiendo la integridad del genoma. Sin embargo, la proteína viral Vif, integrada también en el virión, se une directamente a APOBEC3G e induce su ubiquitinación para su posterior degradación por el proteasoma (91, 92).

SAMHD1 o proteína 1 que contiene dominios histidina-aspartato (HD) y motivos alfa-esteril (SAM), es una proteína celular que se ha encontrado en el núcleo de linfocitos T CD4+ activados, monocitos, macrófagos, células dendríticas, y en algunas ocasiones en células T CD4+ en reposo (93, 94). Esta proteína es inducible por IFN en monocitos (95) pero no así en DCs ya que en presencia de IFN, aumenta la cantidad de mRNA de SAMHD1 pero no resulta en la expresión de la proteína (96).

SAMND1 es una hidrolasa desoxinucleido-trifosfatasa dependiente de dGTP que separa los dNTPs en desoxinucleósidos y trifosfatos libres (97, 98). Como consecuencia, reduce la cantidad de dNTPs intracelulares a niveles muy bajos,

evitando así que la retrotranscripción del RNA viral se lleve a cabo (93, 99, 100). La proteína viral que contrarresta el efecto de esta proteína celular, promoviendo su degradación, es la proteína viral X (Vpx), presente solo en el VIH tipo 2.

Debido que el VIH-1 no tiene ninguna proteína anti-SAMHD1 para evitar la activación inmune por la detección de sus proteínas virales, se considera que SAMHD1 es una proteína clave para las nuevas estrategias terapéuticas.

#### Transporte del DNA viral al núcleo e integración

Una vez que se llevó a cabo la síntesis completa del DNA viral, la enzima viral Integrasa, hidroliza los extremos 3' de ambas hebras, para generar extremos reactivos CA-OH 3' libres. Este proceso cambia el complejo denominado RTC al complejo de pre-integración (PIC) (**Figura 7**, paso 5) que debe pasar a través del poro nuclear para la posterior integración del DNA viral en el DNA de la célula infectada.

El PIC está compuesto por el DNA viral, moléculas de MA, RT, la IN y la proteína accesoria Vpr (101-103). La presencia de estas proteínas en este complejo se debe a que cuentan con señales de localización nuclear, que favorecerán el paso a través del poro nuclear (104-106). Sin embargo, se sabe que la proteína CA, a pesar de no tener señales de localización nuclear, está íntimamente involucrada en el paso del PIC a través del poro nuclear al interactuar con la proteína celular NUP358 (107).

Las nuevas investigaciones de las proteínas virales y celulares que están implicadas en el paso a través del poro nuclear demuestran que las señales de localización más importantes son las presentes en la IN (108) debido a que esta enzima interactúa con el adaptador 1 de importinas KPN $\alpha$  (Rch1) (108), la importina  $\alpha$ 3 (KPNA4) (109), la importina 7 KPB  $\beta$  (110, 111) y la transportina 3 (TNPO3) (112, 113). Se propone que la IN y Vpr, se unen a las proteínas NUPs que facilitan el paso por el poro nuclear sin necesidad de un adaptador KPN, incluye la interacción de IN y NUP153 (114) y Vpr interactúa con Pom121 (115) y hCG1 (116).

Aún no se conoce el mecanismo exacto por el cual todas estas proteínas celulares y virales llevan a cabo el proceso del transporte del PIC al núcleo; sin embargo, se sabe que de este proceso depende la integración del DNA viral en la célula infectada.

El VIH como otros retrovirus requiere la integración del DNA viral en el genoma de la célula hospedera (117) (**Figura 7**, paso 5), lo que puede ayudar a la estabilización del genoma viral y permitir la persistencia del VIH por muchos años incluso en ausencia de la replicación del virus.

El proceso de integración comienza justo después de que termina el proceso de retrotranscripción. La IN es la enzima viral encargada de llevar a cabo este proceso, que en su forma activa consta de tres subunidades iguales, con dos sitios activos.

Se requieren de dos procesos para la integración del DNA viral: la modificación del extremo 3' y la transferencia de la hebra de DNA viral al DNA de la célula hospedera (117, 118). El primer proceso, que se lleva a cabo en el citoplasma de la célula, los extremos 3' del DNA viral son modificados al eliminar los dos últimos nucleótidos conservados GT de cada extremo 3', dejando libres los nucleótidos CA que promoverán el ataque al DNA de la célula hospedera.

El segundo proceso, denominado transferencia de hebra, se lleva a cabo en el núcleo celular. En este proceso, el DNA viral, con sus extremos 3' modificados, ataca al DNA de la célula infectada en un par de enlaces fosfodiéster dando como resultado, la integración intermedia de los extremos 3' del DNA viral. Por su parte los nucleótidos en cada extremo 5' deben ser unidos por enzimas de reparación del DNA celular. El DNA integrado en el DNA celular es conocido como provirus.

Se sabe que, debido a la generación de los extremos reactivos en la región 3' del DNA viral, la autointegración es un proceso muy frecuente en el VIH (119-121).

La mayoría de las partículas virales son no infecciosas (122); antes de tener una integración exitosa dentro del DNA de la célula, existen muchas formas de DNA circulante que no genera infección, como son los DNA circulares con 1- LTR, producidos por recombinación homóloga (123) o transcripción reversa aberrante (124, 125) y las formas circulantes con 2-LTRs, formados por la unión del DNA viral no homóloga (126).

Para que el VIH tenga una correcta integración en el DNA celular, usa en su favor algunos factores celulares para favorecer una integración eficiente. Entre los factores

más importantes se encuentra la proteína celular factor de crecimiento derivado del epitelio o LEDGF/p75 que se une a la IN viral y le ayuda a asociarse a la cromatina de la célula hospedera (127, 128).

Este factor celular es tan importante para el VIH, que en estudios donde se elimina a LEDGF se ha observado que la integración es: 1) menos frecuente en unidades transcripcionalmente activas, 2) menos frecuente en genes regulados por LEDGF y 3) más frecuente en sitio del DNA ricos en GC. Estos hallazgos demuestran que LEDGF controla la localización de la integración del DNA viral en la célula blanco (128) (**Figura 7**, paso 6).

El sitio de integración del VIH ha sido ampliamente estudiado, muchos estudios revelan que el VIH se integra en sitios al azar, pero los sitios transcripcionalmente activos están fuertemente favorecidos para la integración (129). Se han encontrado en varios tipos celulares muchas correlaciones con los sitios activos de la cromatina, sitios con regiones ricas en A/T flanqueadas por regiones con alto contenido G/C, islas con gran densidad CpG, intrones cortos, alta frecuencia de regiones Alu, y baja frecuencia de regiones repetidas LINE, así como algunas modificaciones epigenéticas como son: H3K4me, H3K4me2, H3K9me, H3K27me, H3K36me (130-137).

#### Transcripción de las proteínas virales

Una vez integrado el genoma del virus en el genoma de la célula hospedera, se le denomina provirus y actúa como un templado transcripcional (revisado en (138)). La secuencia LTR contiene varios elementos donde se unen los factores de iniciación (139). Contiene tres sitios en tándem de unión a SP1 (140), una caja TATA muy eficiente (141) y una secuencia iniciadora altamente activa (142). Adicional a los elementos del promotor, el provirus del VIH tiene regiones enhancer o potenciadoras que contiene dos motivos de unión al factor NF- $\kappa$ B (143), donde también se puede unir el factor NFAT (144). El conjunto de estos elementos hace que el LTR sea un promotor muy eficiente y capaz de soportar altos niveles de transcripción. (139).

Los primeros transcritos virales producidos son mRNA (RNA mensajero) que sufren múltiples eventos de splicing. Estos mRNAs tempranos codifican para las proteínas regulatorias Tat y Rev.

La función de Tat es muy importante para la transcripción de los genes de VIH, ya que funciona como un factor de transactivación, favoreciendo la producción de mRNA virales (145). Para que Tat pueda llevar a cabo su función, requiere la presencia de una estructura secundaria formada en el mRNA viral recién sintetizado denominada TAR (elemento de respuesta a Tat, por sus siglas en inglés) y un cofactor celular denominado pTEFb.

La región TAR, es una estructura en forma de tallo y bucle rico en uracilo reconocida por Tat (146, 147). Se sabe que Tat debe reconocer a TAR sólo si sufre cambios estructurales en el RNA (148-151). Estos cambios ocurren cuando Tat se une al TAR junto con un factor celular denominado pTEFb compuesto por la cinasa CDK9 y la ciclina CyCT1 (152-154), formando así un compuesto estable entre Tat-pTEFb y TAR.

De manera interesante, pTEFb no solo forma un complejo estable al unir a Tat con TAR, sino que al sufrir cambios conformacionales que activa de forma constitutiva a CDK9 (154, 155) y cumple con dos funciones principales: 1) fosforilar al factor negativo de elongación NELF forzando su disociación del complejo de elongación y evitar que la transcripción se pause (156); 2) la hiperfosforilación del dominio carboxi-terminal de la RNA polimerasa II (155, 157), enzima indispensable para la elongación de los mRNAs.

Una vez que Tat, favorece la producción de mRNA virales, deben producirse mRNA que codifiquen para todas las proteínas necesarias para la generación de nuevas partículas virales (**Figura 7**, paso 7)

Como se había mencionado antes, los primeros transcritos o transcritos tempranos formados, son los que codifican para las proteínas Tat, Rev y Nef. Estos transcritos son muy pequeños ya que sufren varios eventos de splicing y pueden salir del núcleo a través del poro nuclear con ayuda de proteínas celulares (158, 159).

Debido a que el mRNA mensajero del VIH contiene 4 sitios donadores de splicing 5' y 8 diferentes sitios aceptores de splicing 3', se pueden producir más de 70 diferentes tipos de mRNA con diferentes niveles de splicing (160, 161), pero el VIH requiere de

la formación de mRNA largos para la codificación del resto de las proteínas virales necesarias para completar su ciclo de replicación.

Para poder regular eso, el VIH-1, al igual que otros retrovirus, tiene un factor que regula el transporte de los mRNA fuera del núcleo, la proteína Rev interactúa con un elemento altamente estructurado en el gen *env* de 351 nucleótidos (162, 163) denominado elemento de respuesta a Rev (RRE, por sus siglas en inglés) (162, 164). En ausencia de Rev (o bajas concentraciones de esta), la región RRE es removida del mRNA al sufrir eventos de splicing y por lo tanto Rev no puede sacar estos mRNAs; en cambio, en presencia de Rev, ésta se une a la región RRE en los mRNA que han sufrido pocos o ningún evento de splicing favoreciendo así la salida de mRNA de mayor tamaño.

La unión de Rev con el sitio RRE, provoca la oligomerización de más moléculas de Rev a lo largo de mRNA viral (165). Cada molécula de Rev interactúa con una proteína CRM1 (conocida también como exportina 1) a través de una región de 10 aminoácidos dentro de Rev (denominada como NES por sus siglas en inglés o señal de exportación nuclear) (163, 166). Una vez unido el complejo mRNA-Rev<sub>n</sub>-CRM-1<sub>n</sub>, CRM1 interactúa con las proteínas del poro nuclear para permitir la salida del complejo hacia el citoplasma (**Figura 7**, paso 8).

Debido a esto, los tres tipos de transcritos principales para el VIH son: 1) mRNAs con múltiples eventos de splicing (~1.8Kb) que codifican para las proteínas Tat, Rev y Nef; 2) mRNAs con pocos eventos de splicing (~4Kb) que codifican para las proteínas Env, Vif, Vpr y Vpu; y 3) mRNAs sin eventos de splicing (9Kb) que contienen todo el genoma viral y codifican para las poliproteínas de Gag y Gag-Pol (Revisado en (138),(167)).

#### Traducción de las proteínas virales por la maquinaria celular

Una vez que los mRNAs se encuentran fuera del núcleo, estos comienzan el proceso de traducción de las proteínas del VIH. Al igual que los mRNAs celulares, los mRNA del VIH tiene un cap-5' y una cola poli A en 3' para poder ser traducidos, secuestrando la maquinaria de traducción de la célula (**Figura 7**, paso 9). Sin embargo, el VIH tiene diferentes estrategias para traducir sus proteínas virales, que pueden clasificarse como: inicio de traducción dependiente de cap-5' e inicio de la traducción independiente de cap-5'. En esta última estrategia se incluyen mecanismos como lo

es el inicio de traducción dependiente de los sitios de entrada internos ribosomales (IRES, por sus siglas in inglés), la traducción de mRNAs policistrónicos y el cambio de lectura ribosomal (revisado en (168, 169)).

El inicio de la traducción dependiente de cap-5' en VIH se puede ver disminuida hasta un 60% debido a la presencia de la proteína viral Vpr que altera el ciclo celular. Vpr mantiene a la célula en la fase G2/M. Esta fase es asociada con la hipofosforilación de los factores de iniciación eIF4E y 4E-BP, que causa una desintegración del complejo eIF4F y por lo tanto la disminución de la funcionalidad de eIF4E provocando así, que la iniciación por este mecanismo se vea afectada (170, 171).

Otra razón por la cual la traducción dependiente de cap-5' se ve afectada es debido a que, la región 5'LTR en su región no codificante (UTR-5') contiene muchos dominios que tienen estructuras secundarias de tallo-bucle, como son: la región TAR, región pbs, la secuencias de iniciación de dimerización (DIS) (163). Estas estructuras hacen un poco difícil el acceso del ribosoma dependiente de cap-5' sin embargo, este mecanismo si se ha observado *in vitro* (172) e *in vivo* (173, 174). El factor de elongación eIF4F puede ser reclutado después del reconocimiento del cap-5' en el UTR-5' y así promover el reclutamiento del complejo de pre-iniciación de la traducción 43S.

El mRNA del VIH como el de otros virus, tiene estructuras IRES en su UTR-5'. El VIH tiene dos IRES, uno en la región UTR-5' (175) y otro dentro de la región codificante de gag (176) Ambos sitios se han visto que pueden funcionar según las condiciones *in vitro* (175, 177, 178). El IRES más utilizado es el que se encuentra dentro del UTR-5', el cual, es utilizado cuando la iniciación dependiente de cap-5' se ve inhibida (169, 176). El IRES en la región codificante de gag ha sido poco estudiado y la delección de esta región no afecta la replicación del virus en algunos tipos celulares (179).

De manera muy interesante, el VIH optimiza su genoma al traducir varias proteínas a partir de un mismo mRNA. Este es el caso de las proteínas Vpu y Env que son traducidas a partir de un mismo mRNA. La traducción de la proteína Vpu es baja debido a que su codón de inicio se encuentra en un contexto Kosak débil, por lo tanto, la

traducción de la proteína Env se ve favorecida porque su codón de inicio tiene un contexto Kosak mucho más eficiente (180, 181).

Otra estrategia de traducción utilizada por el VIH es el cambio de lectura por parte del ribosoma, para la traducción de las poliproteínas Gag y Gag-Pol. El precursor Gag-Pol es sintetizada en una tasa de 1/10 comparado con la poliproteína Gag (182, 183). La presencia de una secuencia de 7 nucleótidos (UUUUUUUA) y una estructura secundaria denominada señal estimulante del cambio de lectura (FSS, por sus siglas en inglés) (184) provocan que el ribosoma se mueva un nucleótido hacia atrás (-1) en la secuencia del gen *pol* (185).

#### Ensamble de la partícula viral

Para el ensamble del nuevo virión, las poliproteínas Gag (55kDa) y Gag-Pol (160kDa), juegan un papel sumamente importante en este proceso debido a los dominios de MA, CA, NC y p6, que tienen múltiples funciones en la etapa tardía del ciclo de replicación del VIH (186, 187) (**Figura 7, paso10**).

La MA es el dominio de la poliproteína Gag que permite la asociación de ésta con la membrana celular y al reclutamiento de las proteínas de Env en el nuevo virión formado (188, 189). En el dominio N-terminal, MA tiene un sitio para la unión del ácido graso mirístico (188), dominio que, si es mutado, afecta la unión de la MA con el cuerpo multivesicular (190) y no le permite la unión con la membrana celular. Este miristato está implicado en la unión covalente con fosfatidil-inositol (4,5) difosfato (PIP2), compuesto muy abundante en el lado interno de la membrana celular. Estudios han demostrado que la membrana celular que toma el virus al salir, contiene gran cantidades de PIP2, colesterol y esfingolípidos (191, 192), lo que le permite la incorporación de las proteínas de Env, SU-TM al virus (ver más adelante) y promover la sinapsis viral en la transferencia de virus célula-célula (193).

El gRNA (RNA genómico) incorporado en el nuevo virión debe ser un RNA sin ningún evento de splicing y es empacado gracias al dominio NC de la poliproteína Gag (revisado en (194)). La proteína NC contiene dos dominios denominados dedos de zinc. Esta secuencia de aminoácidos está compuesta por Cys-Cys-His-Cys, dominios



básicos que favorecen la unión entre NC y el gRNA. La unión NC y gRNA promueve también la incorporación del tRNA<sup>Lys3</sup> junto con el gRNA viral (195).

La NC reconoce la señal de empaquetamiento presente en el gRNA viral (elemento  $\psi$ , localizado cerca del UTR-5'), estudios sugieren que esta unión ocurre en el citosol y no cerca de la membrana celular (196, 197). El hecho de que la señal  $\psi$  se sobrelapa con la señal DIS sugiere que NC reconoce mucho mejor a los dímeros de gRNA que a los monómeros (198).

El dominio CA, ayuda a la multidimerización de varias poliproteínas Gag y Gag-Pol durante el ensamble de la nueva partícula viral. Estas proteínas son alineadas de forma radial, quedando la MA unida a la cara interna de la membrana y el dominio C-terminal hacia el interior de la partícula viral (186). Estudios más recientes (199, 200) de técnicas de crio-microscopía electrónica revelan que para formar esta configuración de las poliproteínas, existe una interacción CA-CA y que la estructura cuaternaria de estas uniones entre CA inmaduras son diferentes a las estructuras de CA madura en los viriones una vez fuera de la célula (200). Sin embargo, son necesarios más estudios para conocer la configuración completa de estas interacciones entre CA-CA en el empaquetamiento de la nueva partícula viral.

Como se mencionó anteriormente, la incorporación de las proteínas de superficie SU-TM ha sido ligada a la interacción con la MA (201, 202). Aunque se desconoce el proceso completo de la incorporación de estas proteínas virales, se tienen algunos modelos que pueden explicar esto: *a)* la incorporación de SU-TM de forma pasiva o independiente de la MA; *b)* la incorporación debido a la coexistencia de SU-TM en la superficie y Gag en la cara interna de la membrana en balsas lipídicas; *c)* la unión directa de la MA con la cola citoplasmática de TM, reclutando SU-TM en los sitios de salida de los virios y *d)* la interacción indirecta entre la MA con el complejo SU-TM con alguna proteína chaperona (201). Estudios genéticos soportan el modelo en que la MA interactúa directamente con la cola citoplasmática de gp41, debido a que mutaciones en una u otra proteína bloquean la incorporación de SU-TM en los viriones (203).

Después del ensamble y multimerización de Gag y Gag-Pol en la cara interna de la membrana celular (**Figura 7, paso 10**), es necesaria la salida del nuevo virión para producir nuevas infecciones virales. (**Figura 7, paso 11**).

#### Gemación de la partícula viral

El proceso de salida o gemación del virión esta mediado por proteínas celulares encargadas de la liberación de vacuolas. El complejo ESCRT (o complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte) es utilizado por el VIH para este proceso (204).

El dominio viral encargado de la liberación de los viriones es la proteína p6 en Gag. Esta proteína contiene tres dominios sumamente importantes para el reclutamiento del complejo ESCRT, dominios que, al ser eliminados afectan gravemente la liberación de las partículas virales, causando su acumulación en la membrana celular (205).

La secuencia de aminoácidos de p6 implicadas en este proceso son tres: PTAP, PPXY y YPX<sub>n</sub>L (donde X es cualquier aminoácido, n=1-3 residuos) (205). El dominio PTAP es muy conservado en VIH-1, VIH-2 y otros retrovirus, y es el encargado de interactuar con la proteína TSG101 (gen 101 de susceptibilidad tumoral), que forma parte del ESCRT-I (206, 207). El dominio YPX<sub>n</sub>L puede interactuar con la proteína ALIX (conocida como proteína X que interactúa con ALG2 o PDCD61P) que a su vez interactúa con ESCRT-III (208, 209). Este dominio junto con PPXY forma parte de un sistema redundante del VIH para favorecer la salida de los viriones, pero que no es tan eficiente como el dominio PTAP (210).

Aun no se tienen muy claras las diferentes interacciones que requiere el VIH para su gemación. Se sabe que p6 a través de sus dominios de PTAP interactúa con TSG101 del complejo ESCRT-I, la interacción entre ESCRT-I y ESCRT-II en la salida del virión no es muy clara; sin embargo, se ha observado la co-localización de ambos complejos en el sitio de ensamble de Gag (211). La participación del complejo ESCRT-III en la salida de la partícula de VIH se ha podido demostrar de forma experimental, siendo reclutada en la parte final del proceso de liberación de la partícula viral (212). Las proteínas más importantes de este complejo son CHMP2 y CHMP4 (213) que se oligomerizan formando filamentos (214-218) permitiendo la unión de VPS4 (219, 220)

y la posterior escisión de las membranas celular y viral, para la liberación de la partícula viral (**Figura 7 paso 12**).

La gemación de la nueva partícula viral es un proceso esencial para la generación de virus libres. Sin embargo, la proteína celular teterina, influye en este paso tan importante. Teterina (o BST2/CD317, antígeno de la célula estromal de la médula ósea) es una proteína transmembranal, expresada en células B maduras, células estromales de la médula ósea, células dendríticas plasmacitoides y algunas líneas celulares (221, 222). Esta proteína actúa como un factor antiviral contra el VIH (223, 224), al disminuir la cantidad de virus libres (223, 225). Su dominio extracelular media la unión teterina-teterina y contiene moléculas de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) que le sirven de anclaje a la membrana celular. Estas moléculas se unen preferencialmente a las islas lipídicas que están contenidas en la membrana viral previniendo así la liberación de la partícula viral (226). Por su lado, el virus tiene una proteína que contrarresta el efecto de teterina: Vpu se une a la teterina a través de su dominio transmembranal atrapándola en el aparato de Golgi o marcándola para que sea degradada por la vía del proteasoma (227-229).

#### Maduración de la partícula viral

Una vez que la partícula se encuentra libre fuera de la célula, las poliproteínas Gag y Gag-Pol deben ser cortadas en proteínas individuales para su correcto ensamblaje dentro de la partícula viral, proceso conocido como maduración (**Figura 7, paso 13**). La enzima encargada de la maduración de la partícula viral es la proteasa (PR). Esta es una aspartil-proteasa que tiene su dominio activo en la cara interna del dímero (230). Mutaciones dentro de la proteasa pueden afectar su eficiencia y ser muy perjudiciales para la maduración de la partícula viral, provocando la acumulación de partículas infectivas, con formas aberrantes o cápsides no funcionales (231). Las partículas inmaduras contienen a las poliproteínas de Gag acomodadas en forma radial, hasta que la proteasa lleva a cabo su función y la morfología del virión cambia de forma importante.

#### 1.4. Vías de transmisión de la infección por VIH

La transmisión del VIH ocurre a través del contacto con los fluidos corporales que contienen virus y/o células infectadas. Los fluidos con mayor carga viral son la sangre y sus derivados; el semen, los fluidos de la vagina y del recto y la leche materna. A pesar de que otros fluidos como las lágrimas, la orina y la saliva tienen carga viral, esta es muy baja y la infección a través de estos fluidos es extremadamente rara (232).

Por esto, la transmisión del VIH puede dividirse en tres vías principales: la exposición parenteral, causada por la transfusión de sangre o picadura con una aguja infectada; a través del contacto sexual no protegido y la transmisión vertical, de madre a hijo durante el parto o a través de la leche materna.

A nivel mundial, la vía de transmisión más común es a través del contacto sexual no protegido, seguida de la transmisión por compartir jeringas infectadas en los usuarios de drogas intravenosas y finalmente la transmisión de madre a hijo (233).

De acuerdo con un metaanálisis del 2014, el mayor riesgo de transmisión del VIH es la transfusión sanguínea, con un riesgo de 9,250 por 10,000 eventos de exposición, seguido de la transmisión de madre a hijo con un riesgo de 2,260. Por otro lado, el contacto sexual anal receptivo tiene un riesgo de 138 y el compartir agujas infectadas en los usuarios de drogas intravenosas tiene un riesgo de 63 por 10,000 eventos de exposición a la fuente infectada. (234).

Además de la vía de transmisión, existen algunos cofactores que pueden aumentar el riesgo de la transmisión del VIH, uno de los principales cofactores es la carga viral plasmática, (235, 236). Previos estudios han reportado que por cada  $\text{Log}_{10}$  de CV en plasma, se incrementa 2.89 veces el riesgo de transmisión en una pareja discordante por cada acto sexual sin protección (237). De esta manera, en una exposición sexual sin protección, el riesgo relativo de transmisión cambia según la etapa de la infección: la infección aguda tiene un riesgo relativo de 7.25, seguida de la etapa de SIDA con un riesgo relativo de 5.81 ambas comparadas con la etapa asintomática (234).

## 1.5. Historia natural de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral

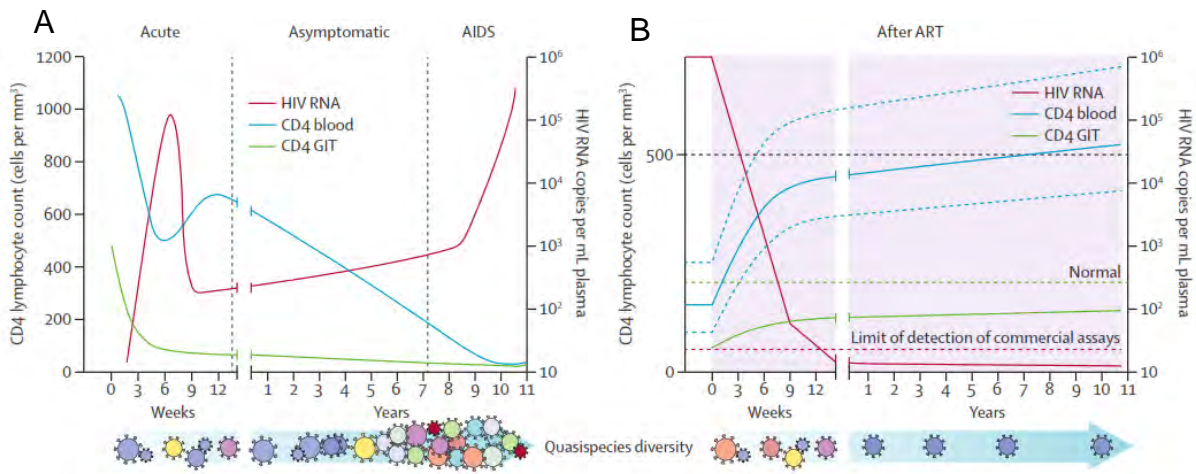
El curso típico de la infección por VIH está dividido en tres etapas distintas denominadas: etapa aguda, etapa crónica o asintomática y etapa de SIDA. Estas etapas pueden variar considerablemente entre un individuo y otro y modificarse significativamente con el uso de tratamiento antirretroviral.

La etapa aguda tiene una duración aproximada de 12 semanas. Las dos primeras semanas después de la entrada del virus son conocidas como etapa eclipse, debido a que el virus no puede detectarse con métodos tradicionales, ni existe una respuesta inmune o algún síntoma visible. Las primeras células infectadas en la etapa de eclipse son los linfocitos T CD4+ activados que se encuentran en el sitio de transmisión. En una infección a través de las mucosas, los linfocitos T CD4+ en el sitio expresan CCR5, correceptor que generalmente usan los virus transmitidos por esta vía (238).

Al finalizar la etapa de eclipse, el virus se replica y distribuye a muchos tejidos y órganos lo que causa que la CV aumente hasta  $10^7$  copias de RNA por ml de plasma en las primeras 3 semanas de la infección (239-241) (**Figura 8A**). Esta diseminación de la infección es causada por las células dendríticas (DC), que, en sí mismas son pobremente infectadas por VIH en comparación con los linfocitos T CD4+ (242), pero contienen receptores en su superficie que se unen al VIH con mucha afinidad. Uno de estos receptores es DC-SIGN o CD209 (receptor específico de células dendríticas ICAM3) expresado en la superficie de las DCs, al cual, se unen los virus y son llevados a los ganglios linfáticos en el proceso normal de maduración y presentación de antígeno de las células dendríticas (243).

El sitio más afectado por la diseminación de la infección es el tejido linfoide asociado al intestino o GALT, el cual contiene el 80% de los linfocitos T CD4+ del organismo (239). En este sitio, aproximadamente el 20% de las células muere por la infección por VIH, mientras que el 60% de los linfocitos T CD4+ que no están infectados presentes en el GALT, muere por apoptosis causada por su activación por la liberación de micropartículas apoptóticas (244) y nunca se recupera durante la infección por VIH.

Después de esta abrupta caída de los linfocitos T CD4+ en las primeras tres semanas, estos pueden recuperarse a niveles cercanos a los normales en sangre. Los síntomas clínicos de la etapa aguda son muy parecidos a una infección por influenza, o a una mononucleosis y son perceptibles entre el 50-70% de los individuos (245). Los síntomas incluyen fiebre en el 96% de los casos, linfadenopatias (74%), faringitis (70%), rash (70%), dolor de cuerpo y articulaciones (54%) y dolor de cabeza o náuseas. Estos síntomas pueden comenzar en el día 7 después de que el virus ha entrado al organismo, pero resolverse dentro del primer mes (246).



**Figura 8 Historia natural de la infección por VIH**

La figura muestra los cambios en la cuenta de los linfocitos T CD4+ (línea azul), de la carga viral plasmática (línea roja) y los linfocitos del tejido asociado al Intestino (GIT, línea verde) en la historia natural de la infección por VIH (A) y los cambios de estos marcadores de la infección después de iniciar tratamiento antirretroviral (B). Las línea punteada roja, corresponde al valor de carga viral mínimo que puede detectarse con en ensayos comerciales; la línea punteada verde, es la cuenta de linfocitos T CD4+ normal en el GIT; las líneas punteadas azules son el rango de cuenta de células T CD4+ que puede establecerse en los individuos que tienen tratamiento antirretroviral. Se puede observar también debajo de cada gráfica la diversidad de las cuasiespecies presentes en el individuo. Cada gráfica está dividida en las tres etapas de la infección. Tomado de: (11)

Después del pico de viremia, presentado en la etapa aguda, la CV disminuye hasta 5 Log<sub>10</sub> y se mantiene en un valor relativamente estable, este punto es conocido como setpoint viral. En promedio, el *setpoint* se encuentra alrededor de las 30,000 copias de RNA/ml (4.2 Log<sub>10</sub>) en individuos que no han recibido tratamiento antirretroviral (247).

Este valor de CV se mantiene estable debido al equilibrio entre el recambio viral en plasma y la respuesta inmune adaptativa controladora de la infección.

La etapa asintomática comienza con el establecimiento del setpoint viral alrededor de la semana 12. Esta etapa puede variar considerablemente entre individuos, durando más de 20 años en individuos que pueden controlar la infección (menos del 5%, algunos con CV menor de 50 copias/ml) o menos de 3 años en individuos rápidos progresores. En los individuos promedio, la etapa crónica dura aproximadamente entre 8 y 10 años sin la intervención del tratamiento antirretroviral (revidado en (248)).

Algunas de las características clínicas de esta etapa incluyen la carga viral estable, la cuenta de linfocitos T CD4+ entre 350-800 células/ $\mu$ l, algunos individuos pueden presentar ganglios inflamados (principalmente los cervicales, axilares e inguinales) y presentar debilidad o cansancio; sin embargo, muchos de estos síntomas pueden pasar desapercibidos (revisado en (249) (**Figura 8A**)).

Una vez que la cuenta de linfocitos T CD4+ disminuye y la CV aumenta nuevamente, aumenta la susceptibilidad del individuo a infecciones oportunistas y tumores relacionados con la infección por VIH definiendo la etapa conocida como SIDA (o síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Estas infecciones oportunistas han sido clasificadas en diferentes guías a nivel mundial y son divididas de acuerdo con la cuenta de los linfocitos T CD4+. Entre 200 – 350 células/ $\mu$ l, el individuo puede presentar tuberculosis pulmonar, infección por herpes zoster, candidiasis orofaríngea, salmonelosis, sarcoma de Kaposi, neoplasia intraepitelial cervical entre otros. Con menos de 200 células/ $\mu$ l de plasma se encuentran las infecciones por: *Pneumocytis jirovecii*, agente causal de neumonía; *Cryptosporidium parvum* y *Microsporidium*, agentes implicados en el 20% de las diarreas presentadas; *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, rotavirus y citomegalovirus, los cuales causan colitis inflamatoria; herpes simple mucocutáneo y neuropatía periférica, además de la debilidad generalizada asociada a VIH. En los individuos con menos de 100 células/ $\mu$ l de sangre, los cuadros son aún más graves, presentado toxoplasmosis cerebral, meningitis criptococcal, linfoma del sistema

nervioso central, linfoma no-Hodgkin's, demencia asociada al VIH y finalmente la muerte (revisado en (249)).

A lo largo de la historia de la epidemia por VIH, se han hecho muchos avances en la investigación en fármacos que cambien por completo la historia natural de la infección (**Figura 8B**). Estos fármacos han causado que la infección por VIH sea una infección crónica y no mortal como lo era al inicio de la epidemia (revisado en (250)), ayudado a que los individuos que viven con VIH a que alcancen una expectativa de vida muy cercana a la población no infectada (251).

Comenzando con una monoterapia en 1987, biterapia en 1992 hasta llegar a la combinación de 3 fármacos que actúan en diferentes sitios del ciclo de replicación en 1996, el uso el tratamiento antirretroviral ha logrado disminuir dramáticamente los niveles de la CV en plasma hasta lograr valores indetectables (<50 copias de RNAviral/ml), lo cual ha permitido una reconstitución de la cuenta de linfocitos T CD4+ en valores casi normales (**Figura 8B**), a disminuir la morbilidad y mortalidad asociada con el SIDA y en general a mejorar el estado de salud de la mayoría de los individuos que viven con VIH (252, 253).

Los fármacos antirretrovirales usados actualmente están divididos en 5 familias distintas de acuerdo con la fase del ciclo de replicación viral que inhiben (véase **Figura 7**):

- 1) *Inhibidores de unión al correceptor*. Esta familia hasta el momento tiene un fármaco aprobado denominado *maraviroc* (MVC). Este fármaco es un antagonista de CCR5 que al unirse provoca cambios conformaciones que bloquean la unión del VIH ((254, 255) (**Figura 7, paso 1**). Para conocer si los individuos son candidatos que recibir este fármaco, se debe conocer el tropismo del virus, ya que al ser específico para el correceptor CCR5, funciona solo con los virus R5 que usan este receptor.
- 2) *Inhibidores de fusión*. Dentro de los inhibidores de fusión se encuentra *enfuvirtida* (ENF). Este es un pequeño péptido que es homólogo a la región 6HB formada en gp41. De esta forma se bloquea la formación de bisagra de gp41 y



se evita la fusión de la membrana viral con la membrana celular (**Figura 7, paso 2**).

- 3) *Inhibidores de la transcripción inversa*. Dentro de esta familia se encuentran dos clases de fármacos: *a*) los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (NRTIs por sus siglas en inglés) y *b*) Inhibidores de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (NNRTIs, por sus siglas en inglés), los cuales impiden la síntesis de las hebras de DNA a partir del RNA viral (**Figura 7, paso 4**). Los NRTIs fueron los primeros fármacos aprobados por la FDA (Administración de fármacos y alimentos en Estados Unidos), para el tratamiento de la infección por VIH (256). Estos fármacos son administrados como pre-fármacos, ya que requieren que dentro de la célula sean fosforilados (257). Una vez activados, estos fármacos son utilizados como dNTPs para la síntesis del DNA viral (**Figura 7, paso 4**), al no tener el grupo OH-3' libre, evitan la unión del siguiente dNTP y bloquean así la síntesis del DNA viral. Esto puede ocurrir en la síntesis de la hebra de DNA+ o en la hebra de DNA- (258-260). Hasta el 2015, existían 4 fármacos NRTI aprobados: *estavudina* (d4T), *lamivudina* (3TC), *abacavir* (ABC) y *tenofovir* (TDF) mientras que *zidovudina* (AZT), *didanosina* (ddl), *zalcitabina* (ddC) ya no están disponibles ni se ocupan en la primera línea de tratamiento.(261). Los NNRTI son fármacos que se unen a un bolsillo hidrofóbico formado en el dominio no catalítico de la RT (84), provocando cambios conformacionales en el sitio catalítico que reduce el funcionamiento de la enzima (262). Existen 4 fármacos dentro de la familia de los NNRTI: *rilpivirina* (RIL), *efavirenz* (EFV), *etravirina* (ETV) y *nevirapina* (NVP)
- 4) *Inhibidores de la integración*. También conocidos como inhibidores de la transferencia de hebra, son fármacos que bloquean una de las funciones de la IN (**Figura 7, paso 6**). Están compuestos por un farmacóforo que une metales, el cual secuestra al magnesio del sitio activo de la IN y un grupo hidrofóbico que interactúa con el complejo DNAviral-IN (263). Esta es una familia de fármacos de reciente investigación, por lo que solo están disponibles tres fármacos: *raltegravir* (RAL), *elvitegravir* (EVG) y *dolutegravir* (DTG).

- 5) *Inhibidores de la maduración*. Estos fármacos actúan en el paso final del ciclo de replicación (**Figura 7, paso 13**) afectando la función de la PR al unirse al sitio activo de la enzima. (264, 265). Actualmente existen 10 inhibidores de la proteasa (PI): *amprenavir* (APV), *atazanavir* (ATV), *darunavir* (DRV), *fosamprenavir*, *indinavir* (IDV), *lopinavir* (LPV), *nelfinavir* (NFV), *ritonavir* (RTV), *saquinavir* (SQV) y *tipranavir* (TPV).

Actualmente, la guía del uso del tratamiento antirretroviral para la infección de VIH del 2016, publicada por la OMS, recomienda comenzar el tratamiento en todos los adultos que viven con VIH inmediatamente después de conocer el diagnóstico, sin importar la etapa de la infección en la que se encuentre el individuo o la cuenta de los linfocitos T CD4+ (266).

La primera línea de tratamiento para los adultos consiste en dos NRTIs + un NNRT o un inhibidor de la Integrasa. Así el primer régimen sugerido es TDF + 3TC (o FTC) + EFV Para la segunda línea de tratamiento cuando existe alguna falla virológica (es decir, CV>1000 copias/ml en dos ocasiones con un intervalo de 3 meses entre cada una de las mediciones), la OMS recomienda dos NRTIs + un PI (este último potenciado con ritonavir (r) como LPV/r o ATV/r). Así que el segundo régimen sugerido puede ser (AZT + 3TC +LPV/r (o ATZ/r) o también se sugiere TDF + 3TC (o FTC) + LPV/r (o ATZ/r) (266).

## 1.6. Antígeno Leucocitario Humano estructura y variabilidad del HLA en el mundo

El Antígeno Leucocitario Humano (o HLA por sus siglas en inglés) está constituido por un conjunto de proteínas responsables de la presentación de antígeno. Los antígenos pueden ser endógenos (presentados por moléculas HLA clase I, pequeños péptidos provenientes de virus o de otros patógenos intracelulares) o exógenos (presentados por moléculas HLA clase II, péptidos de patógenos extracelulares que han sido tomados por una célula presentadora de antígeno como células dendríticas o macrófagos). Sin embargo, se ha observado que las células presentadoras de

antígeno pueden presentar péptidos exógenos en contexto de las moléculas HLA de clase I a través de la presentación cruzada (253).

Estas moléculas son codificadas dentro del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), dentro del brazo corto del cromosoma 6 en los humanos, compuesto por más de 100 genes separados que incluyen a las moléculas HLA de clase I, de clase II, moléculas del sistema de complemento, citocinas, proteínas del choque térmico y otras moléculas involucradas en el procesamiento de antígeno.

Las moléculas HLA clase I clásicas A, B y C se expresan en casi todas las células nucleadas (excepto en trofoblastos y neuronas) y presentan péptidos endógenos a los linfocitos T citotóxicos (CTLs) y a las células asesinas naturales (NK). Su estructura consiste en una cadena  $\alpha$  unida no covalente a una microglobulina  $\beta_2$ . La cadena  $\alpha$  es una glucoproteína dividida en tres dominios  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , y  $\alpha_3$ ; con un dominio transmembranal, seguido de una cola citoplasmática. La microglobulina  $\beta_2$  tiene una estructura muy parecida a la región  $\alpha_3$ , pero no contiene una estructura transmembranal (**Figura 9A**).

Los dominios  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  interactúan para formar 8 hileras  $\beta$  plegadas, formando una hendidura o surco profundo donde se unirá el un péptido de entre 8 y 10 aminoácido de longitud, que será expresado en la membrana celular (**Figura 9B**).

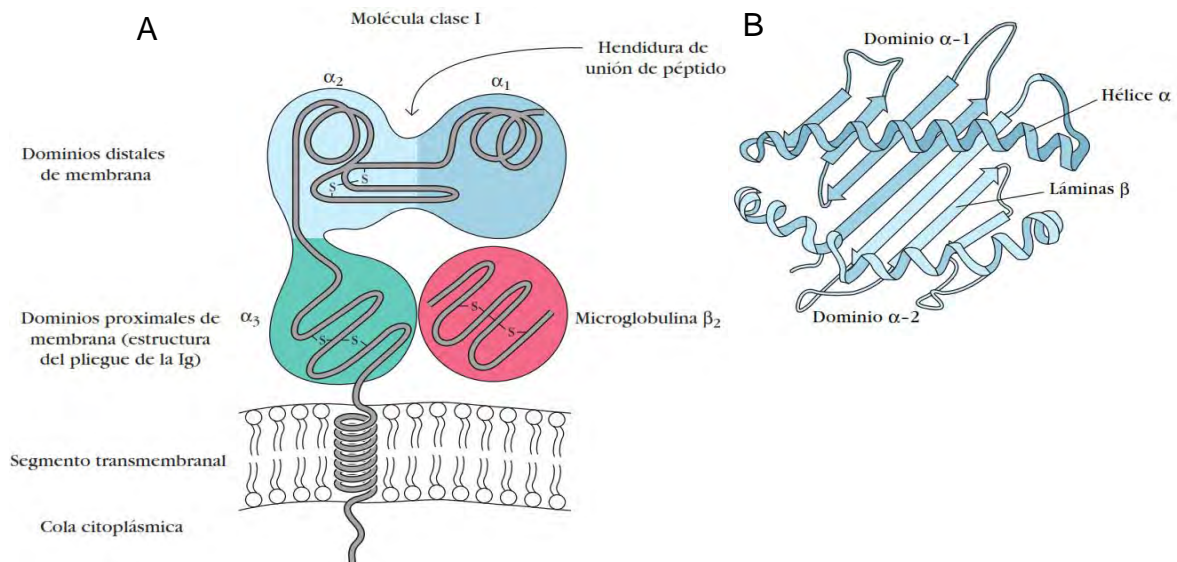
El dominio  $\alpha_3$  forma una estructura muy similar a la estructura de las inmunoglobulinas, por lo que las moléculas HLA son consideradas dentro de la superfamilia de las microglobulinas. Este último dominio parece ser muy constante y contiene secuencias de aminoácidos que interactúan con el receptor de la célula T o TCR de los linfocitos (casi siempre linfocitos T CD8+ citotóxicos o CTLs).

Hasta mayo de 2018, se han descrito 5,091 alelos diferentes para el HLA-B, 4,200 para el HLA-A y 3,854 para el HLA-C (disponible en la base de datos IMGT/HLA (267)), siendo el loci HLA-B el más polimórfico, no solo dentro del MHC sino de todo el genoma humano (268).

El extenso polimorfismo de los alelos HLA de clase I, se limita a los residuos que se encuentran en el sitio de unión al péptido de estas moléculas (2, 269). De esta forma

se definen los péptidos que pueden unirse a cada molécula HLA. El significado evolutivo del notable polimorfismo de las moléculas HLA de clase I, radica en que pequeñas diferencias entre las múltiples moléculas HLA determinarán los epitopos que serán presentados a los CTLs.

Estos epitopos presentados, determinarán que tan efectiva o no es la respuesta de los CTLs para controlar una determinada infección; esto, debido a que no todos los epitopos presentados en el contexto de las moléculas HLA generan una respuesta protectora que ayude a combatir dicha infección. Así, estas diferencias funcionales son blanco de selección natural Darwiniana, es decir, han seleccionado a individuos dentro de una población de acuerdo a su capacidad para controlar determinadas infecciones (2).



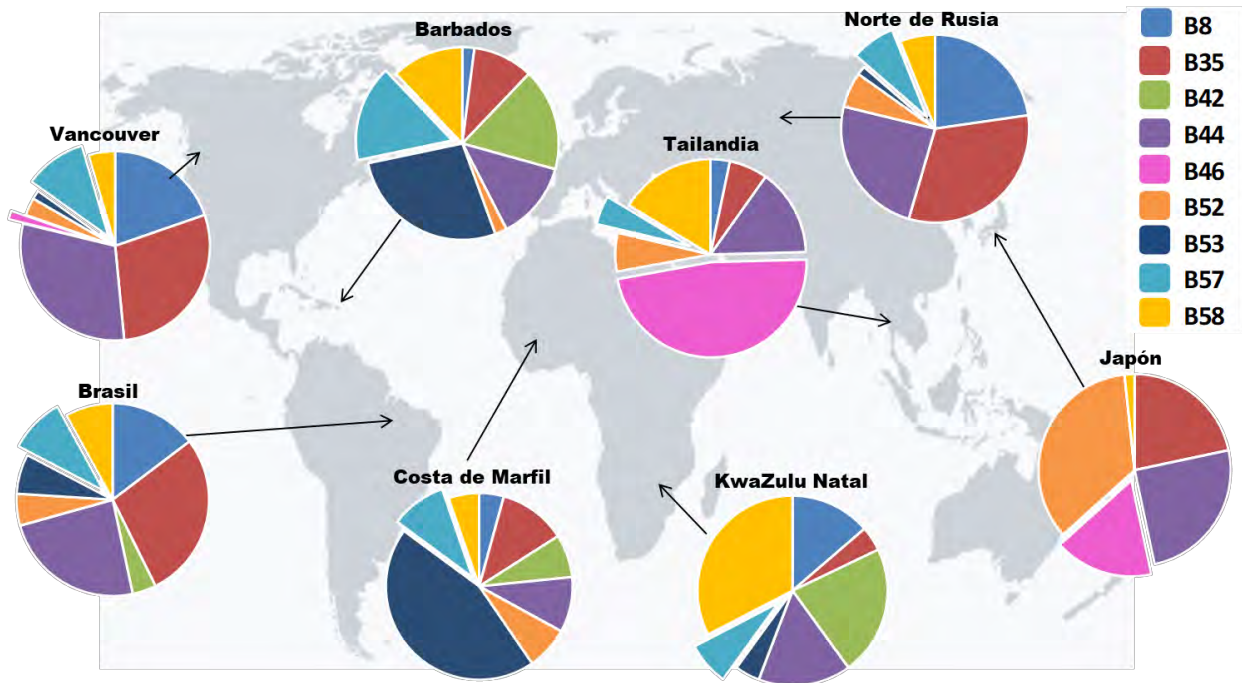
**Figura 9 Estructura de las moléculas de HLA de clase I**

Esquema de los diferentes dominios de la molécula HLA de Clase I y el surco de unión al péptido. Se puede observar el dominio extracelular, transmembranaral y la cola citoplásmica (A) y la estructura tridimensional del surco de unión al péptido formado por los dominios α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>. (B). Modificado de (12)

Además, moléculas HLA no solo presentan un alto grado de polimorfismo, sino también muestran una alta diversidad en distribución alélica entre diferentes poblaciones. La **Figura 10** muestra la frecuencia de 9 alelos HLA-B en diferentes países alrededor del mundo.

Se sabe que la diversidad real de los alelos HLA es menor debido a que ciertas combinaciones alélicas ocurren con mayor frecuencia en los haplotipos HLA que lo esperado si la combinación de estos fuera aleatoria, un estado que se denomina desequilibrio de ligamiento. Brevemente, el desequilibrio de ligamiento es la diferencia entre la frecuencia observada para una combinación particular de los alelos y la esperada con base en las frecuencias de los dos alelos si estos se distribuyen al azar.

El polimorfismo de los haplotipos HLA humanos ha sido generado por recombinación, mutación puntual y conversión génica, todo lo cual contribuye a la diversidad de genes HLA dentro de la población (12).

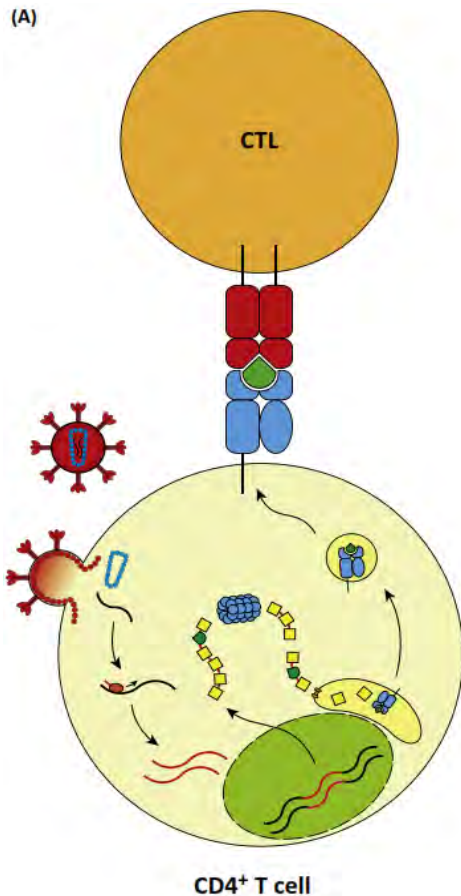


**Figura 10 Distribución de los alelos HLA alrededor del mundo**

La figura ilustra la prevalencia de 9 alelos HLA-B en 8 poblaciones diferentes. Puede observarse que alelos como B\*57 tiene una alta frecuencia en algunas poblaciones como Barbados, pero puede estar ausente en otras como Japón. Modificado de (2).

## 1.7. Respuesta de los linfocitos T citotóxicos dependiente de la molécula HLA y su impacto en la evolución del VIH

Como se mencionó arriba, la función de las moléculas HLA es la expresión de péptidos endógenos (HLA-clase I) o exógenos (HLA-clase II) según la célula y el tipo de procesamiento que tuvo dicho péptido.



Los péptidos expresados en el contexto de las moléculas HLA de clase I A, B y C son presentados a los CTLs y provienen del procesamiento de las proteínas de los patógenos endógenos como es el VIH, que se encuentran en el citoplasma. Estas proteínas virales son procesadas a través del proteasoma celular y cortadas en pequeños péptidos. Algunos de estos péptidos virales constituyen determinantes antigénicos denominadas epítomos, los cuales, son llevados al retículo endoplásmico para que puedan unirse a la molécula HLA de clase I (**Figura 11**).

El complejo HLA-epítopo viral viaja a través del citoplasma en una vesícula y es llevado hasta la membrana de la célula infectada para que el CTL específico pueda reconocerlo. Este

reconocimiento ocurre a través del receptor de célula T (TCR) y tiene como consecuencia la liberación de los gránulos de granzima y perforina que provocarán la eliminación de la célula infectada.

La figura muestra una representación del procesamiento de las proteínas virales para la presentación de epítomos en el contexto de la molécula HLA de clase I. Se puede observar la entrada del VIH a la célula, la transcripción reversa de su genoma y su posterior integración al genoma celular. Las proteínas virales recién traducidas (cadena amarilla de figuras geométricas) pueden ser procesadas por el proteasoma celular en péptidos pequeños que entrarán al retículo endoplásmico donde se unirán a la molécula de HLA (figura verde) y serán expresados en la membrana celular. Los CTLs específicos reconocerán al complejo HLA-epítopo a través de su TCR resultando la eliminación de la célula infectada

La respuesta de los CTLs restringida por las moléculas HLA juega un papel sumamente importante en el control de la infección por VIH. Cuando ésta aparece, existe una dramática disminución de la CV durante la fase aguda (270, 271) y ayuda al establecimiento del setpoint viral (272).

Esta respuesta de CTLs además de controlar la CV al inicio de la infección por VIH, ejerce también una presión en la evolución del VIH *in vivo* promoviendo la adaptación viral a través de la selección de mutaciones de escape (273). La aparición de estas mutaciones fueron descubiertas por primera vez a principios de los años 90s (274). En este estudio se demostró por primera vez que un epítipo dentro de p24 (Gag), presentado por la molécula B27+ dejaba de ser reconocido por los CTLs debido a la aparición de mutaciones dentro del epítipo. Este mecanismo le daba al virus una ventaja para sobrevivir a la respuesta inmunológica presente en los individuos. En este mismo estudio se hipotetiza por primera vez que las diferentes moléculas HLA son las que pueden dirigir este escape viral, al ser las moléculas encargadas de presentar los diferentes péptidos virales a los CTLs (274).

Las mutaciones de escape pueden afectar el reconocimiento del péptido por los CTLs principalmente por tres mecanismos distintos: las mutaciones pueden interferir con el procesamiento de los epítipos virales (275), prevenir la unión del epítipo viral a la molécula HLA (276, 277) o afectar el reconocimiento del complejo péptido viral - HLA por el TCR (278, 279).

Se ha demostrado en trabajos previos, que el escape a CTLs en el VIH ocurre con vías mutacionales predecibles en personas que responden a un epítipo restringido por un determinado HLA (280-283). Un ejemplo de esto es la vía mutacional restringida por los alelos B\*57, mediante la cual el 75% de los individuos que expresan estos alelos, selecciona variantes virales que llevan la mutación Gag T242N, dentro de los primeros 3 meses de haber adquirido la infección y el 50% de ellos, seleccionará la mutación Gag G248A teniendo así el escape completo restringido por B\*57 (277, 284-286).

El estudio de estas vías mutacionales a nivel individual revela que los escapes son dinámicos a lo largo de la infección por VIH. Se sabe que las mutaciones de escape a CTLs que tienen un alto costo en la capacidad replicativa viral revierten rápidamente

al ser transmitidas a hospederos que no expresan el alelo HLA selector (285-290). Además, la aparición de nuevas mutaciones de escape asociadas a HLA en el hospedero es rápida, fijándose la mayor parte dentro de la fase aguda de la infección (dentro de los 21 días post-infección en humanos) (271, 291).

Además de ser reproducibles, las mutaciones seleccionadas por los alelos HLA pueden tener diferentes impactos en el desenlace de la infección de cada paciente. Se sabe que algunos alelos HLA pueden ser más efectivos en el control de la infección que otros. Los alelos HLA protectores tienen a seleccionar mutaciones dentro de Gag y algunos dentro de Pol (284, 292), lo cual, en gran parte de los casos, tiene un alto costo en la capacidad replicativa viral (282, 293, 294).

Otra característica de muchos alelos HLA protectores es que seleccionan mutaciones de escape en aminoácidos que hacen contacto directo con el surco de la molécula HLA (llamados posiciones ancla) a diferencia de los alelos que no son protectores (277). Una razón adicional que puede explicar el efecto protector de algunos alelos HLA es su capacidad de presentar un repertorio más amplio de epítomos provenientes de más variantes virales que los alelos HLA que no son protectores, tal vez debido a que pueden incrementar la diversidad clonal, es decir, que estos epítomos pueden ser presentados a un mayor repertorio de TCR y/o a la reactividad cruzada que tienen ciertos epítomos con el repertorio de TCRs (295, 296).

Como se ha mencionado antes, una de las implicaciones de la selección de mutaciones de escape asociadas a HLA es la desventaja que pueden conferirle al virus debido a una disminución en la capacidad replicativa viral en comparación con los virus que no tienen estas mutaciones. Estudios previos, han mostrado que las proteínas virales en las que mutaciones producen efectos más importantes sobre el fitness viral son Gag (297-301), Pol (302) y Nef (303) principalmente. Sin embargo, también se ha comprobado ampliamente que la capacidad replicativa viral puede recuperarse con la selección de mutaciones adicionales denominadas mutaciones compensatorias. Estas mutaciones ayudan al virus a recuperar su capacidad replicativa de forma total o parcial. Un ejemplo de esto es la mutación asociada a HLA B\*27, Gag R264K, la cual disminuye drásticamente la capacidad de la replicación del virus; no obstante, *in vivo*



este polimorfismo se acompaña con el polimorfismo S173A que recupera la capacidad replicativa casi a niveles de un virus no mutado (299).

Las consecuencias de la presencia de un virus con baja capacidad replicativa en el desarrollo de la infección por VIH incluyen la reducción de la carga viral (300, 304, 305) y la reducción de la tasa de disminución de los linfocitos T CD4+. Asimismo, la transmisión de virus que poseen estas mutaciones en Gag restringidas por alelos HLA-B predice también menor *setpoint* de carga viral y una pérdida más lenta de los linfocitos T CD4+ en la persona que lo recibe (306, 307).

Debido a la especificidad y reproducibilidad del escape inmune, el virus de cada persona reflejará mutaciones de escape asociadas a selección por sus propios alelos HLA y por extensión, la secuencia del VIH circulante en una población reflejará adaptaciones a los alelos HLA expresados con mayor frecuencia en dicha población. Por esta razón, las frecuencias de los alelos HLA en una población pueden influenciar la diversificación de los subtipos de VIH en diferentes poblaciones (308). Las mutaciones con bajo costo en capacidad replicativa viral, seleccionadas por alelos HLA frecuentes en una población, pueden transmitirse y persistir en dicha población aún en personas que carecen del alelo HLA selector. Esto incrementa la posibilidad de adquisición de virus “pre-adaptados” a alelos HLA frecuentes a medida que la epidemia progresa en dicha población, con las respectivas consecuencias deletéreas en el establecimiento del setpoint viral y el avance de la infección a nivel individual.

A nivel población, el descubrimiento de que el escape mutacional a los CTLs, definido y restringido por las moléculas HLA, es predecible, ha permitido el desarrollo de estrategias estadísticas que identifiquen de manera sistemática los polimorfismos asociados a los alelos HLA (HAPs), también conocidos como “huella” asociada a los alelos HLA sobre el VIH, utilizando grandes conjuntos de datos poblacionales de secuencias de VIH ligadas a la tipificación de los alelos HLA de clase I de sus hospederos respectivos (283).

El primer estudio a nivel poblacional fue realizado por Moore y colaboradores en el 2002, quienes encontraron alrededor de 100 polimorfismos asociados estadísticamente con la expresión de alelos HLA específicos en el huésped (283).

Estudios posteriores demostraron que para la identificación de los polimorfismos asociados a los alelo HLA, es muy importante considerar los efectos filogenéticos del virus circulante en la población de estudio, esto, para evitar la presencia de falsos positivos y/o falsos negativos en los resultados (309).

Los últimos modelos utilizados para encontrar la huella del HLA sobre las secuencias del VIH son más sofisticados, logrando identificar aminoácidos que estadísticamente están sobre- (o sub) representados en personas que expresan un determinado HLA, corrigiendo por variables confusoras propias del hospedero y del virus que pueden afectar la detección de estas asociaciones (9, 310), confirmando la alta reproducibilidad del escape a CTLs en el VIH (311-315). Estos estudios también revelan que ciertas huellas asociadas a los alelos HLA pueden ser específicas de la población hospedera. Por ejemplo, a pesar de que el VIH subtipo B es predominante en Japón, Canadá, EUA y Australia, dos terceras partes de los HAPs identificados en Japón no fueron observados en las demás epidemias (312), debido a la distribución única de los alelos HLA de la población japonesa.

La identificación de la huella asociada a HLA es relevante para el diseño de vacunas. Una vacuna efectiva necesitará generar una respuesta inmunológica sostenida capaz de reconocer cepas virales genéticamente diversas, sin que el VIH pueda escapar (idealmente) o solo pueda escapar con un sustancial costo para la capacidad replicativa viral (310). Una estrategia prometedora es la selección de regiones virales inmunogénicas pero mutacionalmente restringidas como antígenos de vacunas [por ejemplo ver (294, 316)], las cuales pueden además ser optimizadas para incluir la diversidad de secuencias naturales encontradas a nivel global en el virus [por ejemplo, el uso de vacunas tipo mosaico (317, 318)]. Las huellas en el VIH asociadas a los alelos HLA son muy relevantes para las vacunas debido a que su presencia identifica regiones del VIH bajo presión inmunológica significativa y consistente por una respuesta de CTLs restringida por los alelos HLA (es decir, regiones inmunogénicas) y la vía mutacional común que el VIH usa para evadir esta respuesta. De esta manera, la evaluación de las huellas de los alelos HLA en conjunto con la información de las secuencias conservadas, los costos en el fitness viral y los mecanismos de escape

puede ser usada para identificar regiones virales inmunogénicas, pero restringidas mutacionalmente y variaciones en las secuencias virales inmunológicamente relevantes dentro de ellas. Ejemplo de estas regiones podrían ser aquellos epítopes conservados y sus variantes comunes que mantienen el procesamiento intracelular y su habilidad para unirse a la molécula HLA (319).

## 2. Planteamiento del problema

La respuesta de los CTLs está definida y restringida por las moléculas HLA de clase I, causando la selección de mutaciones de escape a la respuesta inmune en el VIH. Esta selección de mutaciones es específica y predecible de acuerdo con los alelos HLA predominantes en una población en particular, dejando una huella asociada a HLA sobre el VIH circulante. Por lo tanto, las moléculas HLA representan la principal fuerza que impulsa la evolución y diversificación del VIH dentro de los individuos y a nivel poblacional. Debido al alto polimorfismo de los alelos HLA y su distribución altamente divergente entre poblaciones, la identificación y comparación de la huella de HLA en poblaciones inmunogenéticamente diferentes es de suma importancia ya que ayuda a la identificación de las mutaciones asociadas a los alelos HLA que son específicas para cada población en particular o que se comparten entre distintas poblaciones.

Además, algunas de estas mutaciones de escape seleccionadas por los alelos HLA específicos imponen un costo en la capacidad replicativa del virus. Estudios previos sugieren que la capacidad replicativa viral, particularmente la mediada por la proteína Gag, es determinante en el establecimiento del setpoint viral y la velocidad de progresión de la enfermedad por VIH. Asimismo, estudios a nivel poblacional han observado que aquellas mutaciones asociadas a los alelos HLA que no tienen un impacto importante sobre la capacidad replicativa o aquellas mutaciones que ya han sido compensadas pueden ser transmitidas de un individuo a otro, causando una adaptación del virus circulante a los alelos HLA de la población en general.

Estudios comparativos de las mutaciones seleccionadas por los alelos HLA entre poblaciones inmunogenéticamente diferentes ayudan a la identificación de regiones genéticas virales bajo presión inmune que son compartidas y algunas otras que son

únicas en cada población. Estas regiones pueden ser candidatas para el desarrollo de una vacuna específica para cada población, sobre todo aquellas regiones que contienen regiones virales en las cuales se dificulta el escape viral o en las que el escape implica costos en la capacidad replicativa del VIH circulante. Por estas razones, en el presente estudio se caracterizó la huella asociada a HLA en los genes *pol* y *gag* del VIH circulante en población mexicana y se comparó con la previamente descrita en población caucásica de Norteamérica.

En previos estudios, se demostró que la distribución de frecuencia de los alelos HLA en México es significativamente diferente con respecto a la de los alelos HLA presentes en una población caucásica, siendo enriquecida en alelos HLA presentes en poblaciones mestizas (315, 320-323). En consecuencia, es factible pensar que la huella asociada a HLA en el VIH circulante en México, tendrá características únicas, no observadas en otras poblaciones inmunogenéticamente distintas. Este trabajo representa una oportunidad única para investigar el impacto de la inmunogenética del hospedero en la adaptación asociada a los alelos HLA en epidemias por VIH subtipo B geográficamente cercanas. El presente estudio extiende significativamente un estudio preliminar de la adaptación del VIH en Pol (315) incrementando el tamaño de la cohorte de estudio 5 veces, realizando los análisis a una resolución de tipificación de alelos HLA más alta (nivel de proteínas), y añadiendo una región genética del VIH adicional al análisis: Gag. Además, este estudio representa la comparación más grande a la fecha de la adaptación diferencial del VIH a los alelos HLA entre dos poblaciones humanas. Gag y Pol fueron estudiados debido a que estas proteínas están enriquecidas en epítomos conservados, porque el escape inmune en estos genes virales normalmente implica costos altos en la capacidad replicativa (324-326) y debido a que las respuestas inmunes a epítomos localizados en estas proteínas (en contraste con los localizados en otras proteínas virales) están asociadas más frecuentemente con un control de viremia superior (9, 277, 282, 292, 293, 327).

### 3. Importancia

La huella asociada a HLA en el VIH identifica regiones virales bajo presión intensa y consistente por la respuesta inmune restringida por los alelos HLA, así como las vías

mutacionales comunes que usa el VIH para evadir esta respuesta. En particular, la huella asociada a HLA puede identificar nuevas regiones inmunogénicas y/o epítopes blanco restringidos por alelos HLA aún no estudiados; además, los estudios comparativos entre poblaciones distintas inmunogenéticamente pueden aportar información sobre el grado en el cual las regiones inmunogénicas del VIH y las vías de escape son compartidas o son específicas de cada población, información que a su vez puede ayudar al diseño de vacunas contra el VIH que sean universales o adaptadas para regiones geográficas específicas. En este estudio se comparó la huella asociada a los alelos HLA en el VIH en dos poblaciones inmunogenéticamente distintas del Norte de América – México y Canadá/EUA. Se identificaron vías de adaptación del VIH tanto compartidas como específicas de cada población, pero también sorprendentemente se observó que la huella de HLA en México en general es más escasa y débil que la presente en Canadá/EUA, planteando la posibilidad de que las respuestas inmunes antivirales restringidas por los ellos HLA en México puedan ser más débiles y/o las vías de escape menos consistentes, que en otras poblaciones.

## 4. Objetivos

### 4.1. Generales

- Identificar los polimorfismos asociados a los alelos HLA presentes en la población mexicana en las proteínas virales Gag y Pol
- Comparar los polimorfismos asociados a HLA del VIH en una cohorte de individuos mestizos mexicanos con los presentes en una corte compuesta por dos poblaciones ampliamente estudiadas, procedentes de Canadá y Estados Unidos donde predomina el VIH subtipo B.
- Determinar el impacto de las respuestas de los CTLs restringidas por los alelos HLA más frecuentes en la población mexicana sobre la capacidad replicativa del VIH circulante.

#### 4.2. Particulares

- Amplificar y secuenciar la región viral de *gag*, y *pol* (proteasa y RT) a partir de RNA viral proveniente de plasma de individuos que viven con VIH y que no han tomado tratamiento antirretroviral.
- Tipificar a mediana/alta resolución (cuatro dígitos) los alelos HLA a partir de DNA genómico de cada uno de los individuos participantes.
- Identificar mediante métodos estadísticos polimorfismos en el VIH asociados a la expresión de alelos HLA específicos (“huella asociada a HLA”) en la cohorte mexicana.
- Comparar la huella asociada a HLA del VIH circulante en México con la previamente observada en virus circulante en Estados Unidos y Canadá.
- Construir virus quiméricos que contengan la región gag-proteasa viral de los individuos participantes dentro del marco genético del virus de referencia NL4-3.
- Medir la capacidad replicativa de los virus quiméricos y compararla contra el virus de referencia NL4-3.
- Identificar posiciones asociadas a HLA en el virus que modifiquen significativamente la capacidad replicativa viral en el contexto inmunogenético de la población mexicana.

#### 5. Hipótesis

- Se encontrarán diferencias en las distribuciones de frecuencias alélicas HLA entre la cohorte mexicana y la cohorte de referencia de Canadá/EUA.
- Se identificarán polimorfismos únicos asociados a los alelos HLA en la población mexicana no observados en la cohorte de Canadá/EUA.
- Se podrán identificar adicionalmente polimorfismos de VIH asociados a alelos HLA comunes en las dos cohortes de estudio.
- La capacidad replicativa viral del VIH circulante en México presentará características específicas asociadas al contexto inmunogenético de la población mexicana.

- Existirán mutaciones asociadas a HLA frecuentes en la población mexicana, que modifiquen la capacidad replicativa viral de manera significativa.

## 6. Métodos

### Declaración Ética

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER) en la Ciudad de México (claves E02-05, E10-10 y B24-10). El estudio fue conducido de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes aprobaron el uso de muestras de sangre para los objetivos del presente estudio a través de consentimiento escrito previo a la donación de la muestra.

### 6.1. Comparación de la huella de HLA sobre VIH entre México y Canadá/EUA

#### Cohorte de México

Se seleccionaron 1,612 individuos con infección crónica por VIH subtipo B, vírgenes a tratamiento antirretroviral. Todos los individuos fueron reclutados entre el 2000 y el 2014 como parte de los proyectos de investigación de Vigilancia de Farmacorresistencia y Evolución Mediada por el Antígeno Leucocitario Humano del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en México (E02-05 y E10-10). Los individuos fueron reclutados por muestreo de conveniencia en clínicas de atención a personas que viven con VIH y hospitales de referencia de la Ciudad de México y de los estados de Baja California, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Colima, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora, Estado de México, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Yucatán. Cada participante donó una única muestra de sangre que fue enviada al Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) en el INER en la Ciudad de México donde fue procesada. Se guardaron a -80 °C alícuotas de plasma y *buffy coat* de cada una de las muestras recibidas. Para algunos participantes se separaron células

mononucleares de sangre periférica (PBMCs) por gradiente de densidad con Ficoll, las cuales fueron criopreservadas en nitrógeno líquido.

#### Determinación de carga viral plasmática y cuenta de linfocitos T CD4+

Se determinó la carga viral (CV) plasmática utilizando el sistema m2000 (Abbott, Abbott Park, IL, EUA). La cuenta de linfocitos CD4+ fue determinada por citometría de flujo utilizando el paquete de reactivos TruCount en un citómetro FACSCanto II (BD Bioscience, San José, CA, EUA). Estos procedimientos se realizan como parte del seguimiento rutinario de las personas que viven con VIH en el Laboratorio de Diagnóstico Viroológico (LDV) del CIENI del INER.

#### Cohorte de referencia de Canadá/EUA

Se comparó la cohorte de México contra una población de referencia compuesta por dos cohortes infectadas por VIH-1 subtipo B vírgenes a tratamiento antirretroviral, provenientes de Canadá (protocolo British Columbia Observational Medical Evaluation and Research [HOMER]; n=1,103) (311, 328) y de EUA (AIDS Clinical Trials Group [ACTG] protocolo 5142) quienes también proporcionaron DNA a través del protocolo ACTG 5128; n=538) (329, 330). Ambas cohortes tienen disponibles secuencias de VIH y tipificación de los alelos HLA que se usaron como grupo de comparación. La cohorte Canadá/EUA fue elegida como cohorte de referencia, debido a que la epidemia de estas dos cohortes y la epidemia en México están geográficamente conectadas (331-334), se concentran en personas con el mismo factor de riesgo y están compuestas principalmente por infecciones del subtipo B de VIH-1.

La cohorte Canadá/EUA y la cohorte proveniente de Australia han sido previamente usadas para la identificación de polimorfismos de VIH asociados a los alelos HLA en VIH subtipo B (277). Aquí, la cohorte de Canadá/EUA fue reanalizada para la huella de los alelos HLA específicamente para la epidemia en Norte América. Como está descrito en (311, 328), la mayoría de los alelos HLA de clase I fueron definidos a 4 dígitos; datos faltantes o con una resolución intermedia fueron imputados a 4 dígitos a través de un algoritmo entrenado en subtipos de alelos HLA-A, -B y -C con >13,000 individuos (335) disponible en (<http://boson.research.microsoft.com/hla/>). Se han



hecho muchas validaciones de la robustez de las imputaciones de alelos HLA con esta herramienta, las cuales se encuentran disponibles en (277), así como las instrucciones para acceder a los datos pareados de alelos HLA/secuencias de VIH de esta cohorte.

#### Amplificación y secuenciación de *gag* y *pol* en la cohorte mexicana

Se extrajo RNA viral a partir de 1 ml de plasma usando los reactivos del estuche QIAamp Viral RNA kit (QIAGEN, Valencia, CA, EUA). Se realizó la amplificación del gen viral *gag* por PCR anidada, obteniendo un fragmento de 1500 pb. La primera vuelta para la amplificación se realizó en 25 µl de volumen final que contenía: 100 U de SuperScript III RT/Taq High Fidelity Enzyme Mix (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA), 0.4 µM del primer 2cRx y del primer 623Fi (**Tabla 1**); el programa de amplificación utilizado fue: 1 ciclo de 55°C por 30 min, 94°C por 2 min seguido de 35 ciclos de 94°C por 15 s, 55°C por 30 s, 68°C por 2 min y un ciclo de 68°C por 5 min. La segunda vuelta para la secuenciación de la región *gag* se realizó en un volumen final de 25 µl que contenía: 2.5 U de enzima Platinum Taq DNA polymerase (Invitrogen), 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM de dNTPs y 0.85 mM de cada primer de segunda vuelta de amplificación (G1 y G10) (**Tabla 1**); el programa de amplificación utilizado fue: 1 ciclo de 94°C por 3 min seguido de 35 ciclos de 94°C por 30 s, 56°C por 30 s, 72°C por 2 min y un ciclo de 72°C por 5 min. La amplificación de las muestras se verificó por electroforesis en un gel de agarosa al 1% y los productos de amplificación se purificaron por columna de sílice. Todas las muestras que tenían una banda de ~1500pb (**Figura 12**) fueron purificadas usando el estuche de reactivos QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN). La secuenciación se realizó con 8 primers diferentes y utilizando la química de BigDye Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA). Las secuencias fueron obtenidas con un equipo 3730xl Genetic Analyze Instrument (Thermo Fisher Scientific) de secuenciación por electroforesis capilar y analizadas en el programa Sequencing Analysis v5.4 (Thermo Fisher Scientific). Las secuencias fueron ensambladas utilizando el programa Geneious v5.6.7 (Biomatters, Auckland, NZ) y alineadas con el programa MEGA6 (336).

Para la secuenciación del gen *pol*, se amplificó completa la PR del VIH (99 aminoácidos) y los primeros 335 aminoácidos de la RT usando un protocolo casero

previamente publicado (337). Las secuencias fueron obtenidas en un equipo 3730xl Genetic Analyze Instrument (Thermo Fisher Scientific) y ensambladas usando el programa automático RECall (338). En cada corrida de amplificación se incluyeron controles negativos y se construyeron arboles filogenéticos mensuales, incluyendo cepas de VIH usadas en el laboratorio para detectar posible contaminación.

**Tabla 1 Primers ocupados en la amplificación, secuenciación y generación de virus recombinantes que contienen los genes virales gag-proteasa.**

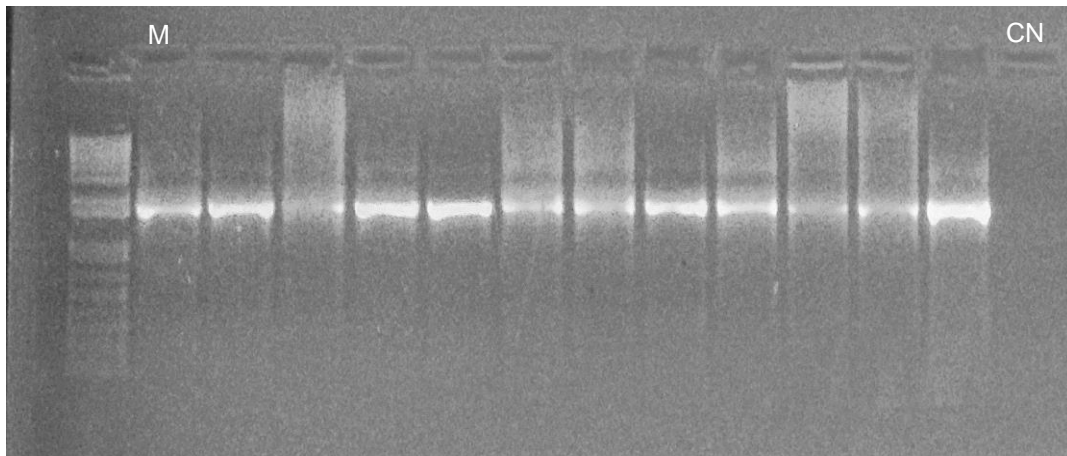
Reacción	Primer	Posición en HXB2 (nucleótido)
Primera vuelta de amplificación	623Fi: AAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAG	623 - 649
	2cRx: TAACCCTGCGGGATGTGGTATTCC	2849 - 2826
Segunda vuelta de amplificación	G1: GCAGGACTCGGCTTGCTGAA	691 - 710
	G10: TATCATCTGCTCCTGTATC	2343- 2325
Secuencia	G2: GCGGCGACTGGTGAGTA	734 - 750
	GS1R: TTATCTAAAGCTTCCTTGGTGTCT	1097 -1074
	GAS3F: CATCAATGAGGAAGCTGCAG	1401-1420
	GAS4R: GGTTCTCTCATCTGGCCTGG	1481 -1462
	GAS5F: CTCTAAGAGCCGAGCAAGCT	1697 -1716
	GAS6R: AAAATAGTCTTACAATCTGG	1790 -1771
	HPR1977F: GTTAAGTGTTCATTGTGG	1957 - 1976
	GA2274R: TCTTTATTGTGACGAGGGGTCTG	2295 - 2274
	Generación de virus recombinantes	GagProRecomb_F_Toshi: GACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGA GGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCCAAAAATTTTGAC TAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGG
GagProRecomb_R_new: GGCCCAATTTTTGAAATTTTTCTTCCTTTTCCATTCT GTACAAATTTCTACTAATGCTTTTATTTTTCTTCTGTC AATGGCCATTGTTAACTTTG		2704 - 2605
Todos los primers están enlistados en dirección 5'→3'. F: primer forward y R: primer Reverse		

### Sub-tipificación de VIH

Se sub-tipificaron las secuencia de *gag* y *pol* usando la herramienta REGA HIV Subtyping (3.0) disponible en <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/> confirmando los subtipos no-B y formas recombinantes observados con el programa de identificación de recombinación (RIP) disponible en <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html> (339).

## Identificación de clústers y análisis filogenéticos

Las secuencias de *gag* y *pol* fueron alineadas a la secuencia de referencia HXB2 usando un algoritmo de alineamiento casero basado en HyPhy (340). Se eliminaron todos los sitios donde existían inserciones en las secuencias aisladas de los individuos para conservar la numeración de codones igual a la secuencia de referencia HXB2. Se determinó la entropía de Shannon a partir de los alineamientos en aminoácidos utilizando la herramienta disponible en la Base de Datos de VIH de Los Álamos (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/ENTROPY/entropy.html>) con 500 randomizaciones.



**Figura 12 Patrón de bandas de la amplificación de la región viral *gag* por electroforesis**

Electroforesis en gel de agarosa al 1% de 12 productos de PCR de VIH de diferentes participantes y un control negativo (CN) del gen viral *gag* (banda ~1500pb). El marcador utilizado es 1Kb plus DNA Ladder (Invitrogen).

Se construyeron árboles filogenéticos usando el programa FastTree (<http://www.microbesonline.org/fasttree>) con el modelo GTR (general time-reversible) (341, 342). Los árboles fueron coloreados usando la herramienta Rainbow Tree (343) disponible en Los Álamos (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RAINBOWTREE/rainbowtree.html>).

Se determinaron distancias patrísticas a partir de árboles filogenéticos separados por cohorte y por gen usando el programa PATRISTIC (344). Se definieron clústeres en *gag* y en *pol* por distancia patrística dentro del clúster  $\leq 1.5\%$  y con un bootstrap  $\geq 90\%$  usando el programa Cluster Picker (University of Edinburg, UK) (345). Este umbral de

distancia genética ha sido previamente utilizado para inferir clústers de transmisión en cohortes de infección crónica por VIH (333). La compartimentalización genética entre las cohortes, fue determinada usando el índice de fijación ( $F_{ST}$ ) (346) implementado por HyPhy (340).

#### Tipificación de los alelos HLA en la cohorte mexicana

Se extrajo DNA genómico a partir de al menos  $6 \times 10^6$  células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o 200  $\mu$ l de buffy coat siguiendo las especificaciones del estuche de reactivos QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). La tipificación de los alelos HLA de clase I a 4 dígitos se llevó a cabo por PCR anidada modificando un protocolo previamente publicado (347). La técnica se basa en la amplificación de una región de 1Kb incluyendo el exón 2, el intrón 2 y el exón 3 de los genes HLA -A, -B y -C en reacciones separadas de PCR para cada gen, utilizando la enzima High Fidelity PCR system (Roche Applied Science, Laval, PQ). Los primers ocupados para la primera vuelta, segunda vuelta y reacción de secuencia se encuentran en la **Tabla 2**. Para la primera vuelta de PCR, se realizaron mezclas con un volumen final de 25  $\mu$ l que contenían: 0.87 U de High Fidelity Enzyme mix, 2.5 mM de  $MgCl_2$ , 0.25 mM de dNTP y 0.6  $\mu$ M del primer forward y reverse (**Tabla 2**) agregando a cada reacción 4  $\mu$ l del DNA extraído. Sólo para el gen HLA-A se agregó 5% de dimetil-sulfoxido (DMSO) en la primera y segunda vuelta para evitar la formación de estructuras secundarias en el DNA y favorecer la amplificación del fragmento requerido para la tipificación. El programa de amplificación fue: 1 ciclo a 96°C por 3 minutos seguidos de 35 ciclos de 95°C por 20 s, 60°C por 20 s y 72°C por 7 min. El volumen final de la segunda vuelta fue de 25  $\mu$ l y contenía: 1 U de High Fidelity Enzyme mix, 2.2 mM de  $MgCl_2$ , 0.2 mM de la mezcla de dNTP, y 0.55 mM de cada primer de segunda vuelta (**Tabla 2**). Se incluyeron controles negativos en cada reacción de amplificación.

Los productos de la segunda vuelta de PCR fueron verificados en un gel de agarosa al 1%. Todas las muestras con amplificación positiva para HLA-A (875 pb), para HLA-B (860 pb) y para HLA-C (850 pb) (**Figura 13**) se purificaron por método enzimático: Brevemente, se purificaron 4  $\mu$ l de cada producto de amplificación con 1  $\mu$ l de ExoSap-it (Afimetrix, Miles Road Cleveland), siguiendo las indicaciones del fabricante. Los

productos de amplificación para los genes HLA-A y HLA-C fueron diluidos 1:20 con agua de grado molecular mientras que los productos de PCR para HLA-B se diluyeron 1:5 para realizar la secuenciación utilizando la química BigDye Terminator v3.1 (Life Technologies). El equipo 3730xl Genetic Analyzer instrument (Life Technologies) se utilizó para generar las secuencias.

La asignación de los alelos HLA se realizó usando el programa uTYPEv6 (Thermo Fisher Scientific) por comparación con la base de datos IMGT/HLA (348). Con este método, se encontró un total de 92 pares de alelos HLA-A, 91 HLA-B y 39 HLA-C dentro del Catálogo de alelos comunes y bien documentados (Common and Well Documented Catalogue (349)) con ambigüedades de fase a una resolución del primer campo (a nivel del grupo de alelo) o en el segundo campo (a nivel del subtipo/proteína específica) (**Tabla S 1**). Estas ambigüedades fueron resueltas por asignación de la combinación de alelos más frecuentes y de acuerdo con el desequilibrio de ligamiento obtenido de nuestra población mestizo-mexicana. Los pares de alelos HLA con diferencias en polimorfismos fuera de los exones 2 y 3 fueron tratados como grupos G, incluyendo A\*74:01:01G (que incluye a los alelos A\*74:01/A\*74:02, nombrados como A\*74:01 en el análisis), C\*18:01:01G (que incluye a los alelos C\*18:01/C\*18:02, nombrados como C\*18:01 en el análisis), C\*17:01:01G (que incluye a los alelos C\*17:01/C\*17:02, nombrados como C\*17:01 en el análisis) y C\*04:01:01G (que incluye a los alelos C\*04:01/C\*04:09N, nombrados como C\*04:01 en el análisis) entre otros. Todos los haplotipos fueron confirmados usando la herramienta *HLA completion tool* (335)(disponible en <http://boson.research.microsoft.com/hla/>). Adicional a esto, un total de 33 HLA-A o HLA-C para los cuales no se obtuvo amplificación o secuenciación exitosa, fueron imputados con la misma herramienta. Ningún par de alelos HLA-B fue imputado, solo fueron considerados como datos faltantes (esto incluye 8 pares sin ningún alelo HLA-B y 8 pares donde solo un alelo HLA-B faltó).

**Tabla 2 Primers usados para la amplificación anidada por PCR y secuencia para la tipificación de los alelos HLA - A, -B y -C**

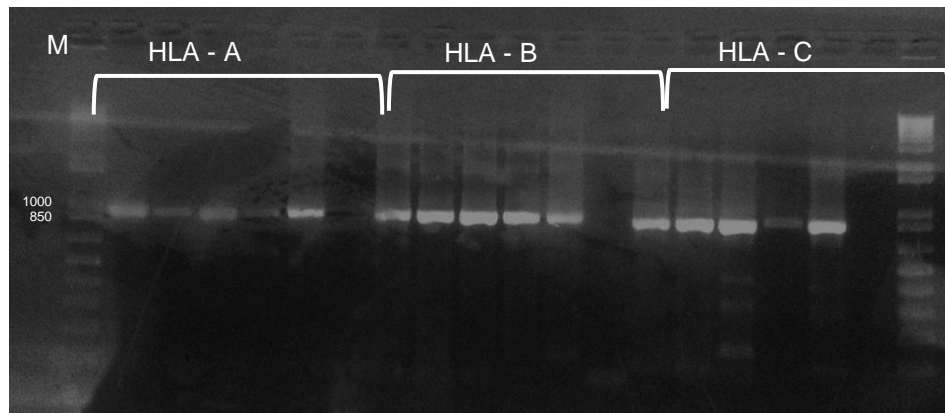
HLA	Primers primera vuelta	Primers segunda vuelta	Primers de secuencia
HLA – A	AF: GAAACSGCCTCTGYGGGAGAAGC AA	AS1F: AGCCGCGCCKGGASGAGGGTC	AS2R: GGCCCGTCCGTGGGGGATGAG
			AS4R: (el mismo para segunda vuelta)
			AS5F: CTACGTGGACGACACGCAGTT
	AR: TGTTGGTCCCAATTCTCTCCCCTC	AS4R: TGTGGGAGGCCAGCCCGGAGGA	AS6F: ACAGTCTCCGGGTCCGAGAT
			AS7R: TTTGGCCTMAACYSAAAATGAAAC AS8R: TTCCCGTTCTCCAGGTRTCTGC
HLA – B	BF_mod: GGGAGGAGMRAGGGGACCSCAG	BnewF: GCAGGCGGGGGCGCAGGACC	BS1F: GGAGCCGCGCCGGGAGGAGGGTC
			BS2R: GGATGGGGAGTTCGTGACCT
			BS3F: ACKGKGCTGACCGCGGGG
	BR: GGAGGCCATCCCCGGCGACCTAT	BS4R: GGAGATGGGGAAGGCTCCCCACT	BS11R: CGGGGTCACTCACCGKCCTC
			BS12F: GGSCKGGGCCAGGGTCTCAC BS13R: ACTGCCCTGGTACCMGCGC
HLA – C	CF: ARCGAGGKGCCKCCCGGCGA	CS1F: GGAGCCGCGCAGGGAGGWGGG TC	CS1F (el mismo para la segunda vuelta de PCR)
			CS7R: GGCTCCCCACTGCCCYTGGTAC
			CS8F: CGGGTCTCAGCCMCTCCTC
	CR: GGAGATRGGGAAGGCTCCCCACT	CS7R: GGCTCCCCACTGCCCYTGGTAC	CS9R: TGGATCTCAGACSGGGAGACT
			CS10F: GGGCTGACRCGGGGGCG CS11F: CGGGGCCAGGKTCTCACAYC
Todos los primers están enlistados en dirección 5' → 3'. Todos los primers corresponden a los primers publicados en (347).			

Una validación extra de nuestro método de tipificación de HLA en el contexto de una población mestizo-mexicana fue realizada al analizar los HLA de 323 individuos de la Ciudad de México, de los cuales se había hecho la amplificación de los exones 1 al 8 para HLA-A y HLA-C, y los exones 1 al 7 para HLA-B y secuenciación por métodos de siguiente generación usando el estuche de reactivos TruSight HLA v2 Sequencing Panel (Illumina, San Diego, California, EUA) y realizando la tipificación HLA a alta resolución mediante el software Assign HLA v2.1 (Illumina). Este método de tipificación permite resolver la fase gamética, logrando la tipificación en la resolución más alta posible. Para realizar la validación del método de tipificación a resolución intermedia empleada en el presente trabajo, de manera cegada, se extrajeron las secuencias de los exones 2 y 3 (sin resolver la fase gamética) de estos pacientes y se reinterpretaron

de la misma forma que se explicó previamente. Se obtuvo una concordancia de 99.89% al comparar las tipificaciones asignadas por secuenciación de siguiente generación de todos los exones con resolución de la fase gamética y las tipificaciones asignadas con solo los exones 2 y 3 sin resolución de la fase gamética, comparando únicamente los primeros 4 dígitos de la nomenclatura HLA (solo 1 loci de 969 fue asignado erróneamente). Esto demuestra la robustez del método de tipificación empleado en el presente trabajo.

#### Comparación de la frecuencia alélica de los alelos HLA de clase I

Las comparaciones de la frecuencia alélica de los alelos HLA de clase I, entre México y Canadá/USA fueron realizados usando la herramienta de comparación de la Base de Datos de Los Álamos, la cual compara las frecuencias alélicas mediante pruebas exactas de Fisher de dos colas. Los valores de p fueron corregidos por múltiples comparaciones, usando valores de q de Storey, para estimar la razón de descubrimientos falsos (350). Resultados con  $p < 0.05$  y  $q < 0.2$  fueron considerados estadísticamente significativos.



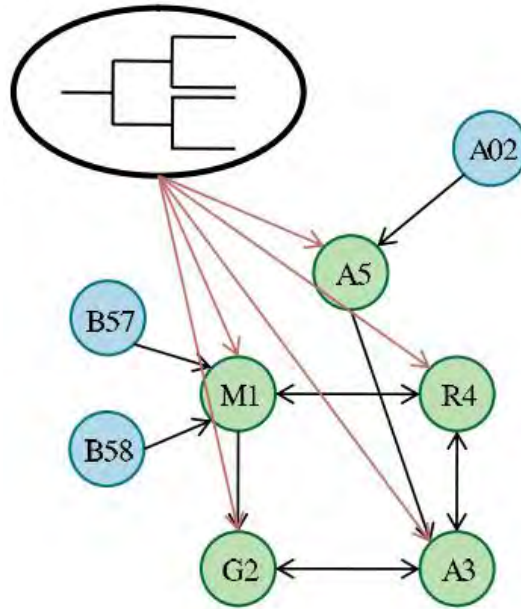
**Figura 13 Patrón de bandas de la amplificación de los genes HLA-A, -B y -C por electroforesis**

Muestras representativas de la amplificación de los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C. Se muestran 5 muestras y un control negativo para los tres genes. Se observan las bandas 875 pb para HLA-A, 860 pb para HLA-B y 850 pb para HLA-C. M: Marcador de peso molecular 1Kb Plus DNA Ladder (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA).

Identificación y comparación de los polimorfismos asociados a los alelos HLA, incluyendo un análisis para el escape diferencial entre poblaciones

Se identificaron los polimorfismos asociados a los alelos HLA de clase I (HAPs) en las proteínas de Gag y PR-RT en México y Canadá/EUA por separado, usando un modelo filogenético denominado red de dependencia filogenética (PDN) desarrollado por Carson y colaboradores (9). Este es un modelo basado en la dependencia probabilística entre un set de atributos predictores y atributos blanco. El atributo blanco se refiere a la ausencia o presencia de un residuo de aminoácido presente en cada uno de los codones de las proteínas de los genes gag y pol del VIH. El atributo predictor se considera la presencia o ausencia de un alelo HLA de clase I (mutación seleccionada por HLA) o la presencia o ausencia de otro aminoácido de la proteína (covariación de codones) (**Figura 14**). Este modelo predictivo toma en cuenta algunas fuentes confusoras para la detección de mutaciones de escape al sistema inmune como son: 1) la covariación de los codones de las proteínas del VIH y 2) el desequilibrio de ligamiento de los alelos HLA en un contexto filogenético de las secuencias del VIH (9).





**Figura 14 Modelo de la red de dependencia filogenética (PDN)**

El modelo de la red de dependencia filogenética (PDN) es un modelo gráfico que consiste en atributos blanco que resultan de una función probabilística de atributos predictores. Cada una de estas funciones probabilísticas toma en cuenta el contexto filogenético de las secuencias. Los atributos blanco (círculos verdes) pueden ser la presencia o ausencia de un aminoácido en cada posición del gen viral. Estos atributos blanco pueden depender de otros codones (covariación de codones) y/o alelos HLA (atributos predictores, círculos azules). Todos estos atributos blanco son influenciados por la filogenia (flechas rojas). Las flechas negras denotan la dependencia entre el atributo predictor y el atributo blanco. Tomada de: (9).

El modelo identifica dos tipos de asociaciones: “adaptadas” (cuando el aminoácido del VIH se encuentra sobrerrepresentado en individuos que expresan el alelo HLA, representando a la forma “escapada”) y “no adaptado” (cuando el aminoácido viral se encuentra sub-presentado en los individuos que expresan el alelo HLA y representa a la forma susceptible). Todas las asociaciones con  $q < 0.2$  fueron organizadas en un mapa de epítopes.

Para la comparación de la fuerza de selección de cada una de los HAPs en las dos cohortes, se tomaron los HAPs presentes en la cohorte de México y en la cohorte de Canadá/EUA, restringidos por alelos HLA de clase I observados en un mínimo de 10 individuos en ambas cohortes. Se utilizó un modelo previamente publicado basado en regresiones logísticas, corregido filogenéticamente para probar si la fuerza de selección restringida por el alelos HLA era significativamente diferente entre las

cohortes (312, 351). Brevemente, para cada HAP de interés, el modelo estima un valor de  $p$  probando si la selección media del alelo HLA es la misma en México y en Canadá/EUA (hipótesis nula) o si la selección entre ambas cohortes es diferente (hipótesis alternativa) (312). Al igual que en otros análisis, valores de  $q \leq 0.2$  fueron definidos como umbral significativo para el análisis de escape diferencial. Finalmente, para demostrar que el método para resolver imputación/ambigüedades no afectaba significativamente la búsqueda de HAPs o la fuerza de las asociaciones en la cohorte de México, se repitieron los análisis excluyendo todas las ambigüedades y los loci HLA imputados para esta cohorte y se verificó que todas las observaciones originales aun estuvieran presentes.

## 6.2. Construcción de virus recombinantes y ensayos de capacidad replicativa viral

Se construyeron virus recombinantes que contenían la región *gag-proteasa* de los virus de 646 individuos infectados por VIH-1 subtipo B en etapa crónica de la infección, pertenecientes a la cohorte de México dentro del esqueleto genético del virus de referencia NL4-3. Todos los virus recombinantes se titularon y se les midió la capacidad replicativa siguiendo el protocolo previamente descrito (297, 300).

### Clonación de plásmidos pNL4-3 y pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro*

Para la generación de los virus recombinantes se utilizaron dos tipos de plásmidos: un plásmido que contenía todos los genes del virus de referencia NL4-3 (pNL4-3) que funcionó como control positivo en los ensayos posteriores y un plásmido proveniente del NL4-3 al que le fue eliminada la región *gag* y *proteasa* (pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro*). Ambos plásmidos fueron donados por el Dr. Philip Goulder (Universidad de Oxford, Inglaterra). Estos plásmidos fueron eluidos de papel filtro con agua de grado molecular y clonados usando las bacterias competentes del estuche One Shot Stbl3 Chemically competent *E. coli* (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, se descongeló en hielo un vial de bacterias competentes, agregando 5  $\mu$ l de DNA, las bacterias fueron incubadas en hielo por 30 min. Recibieron un choque térmico de 30 s a 42 °C seguidos de una incubación de 2 min en hielo. Se agregaron 250  $\mu$ l de medio

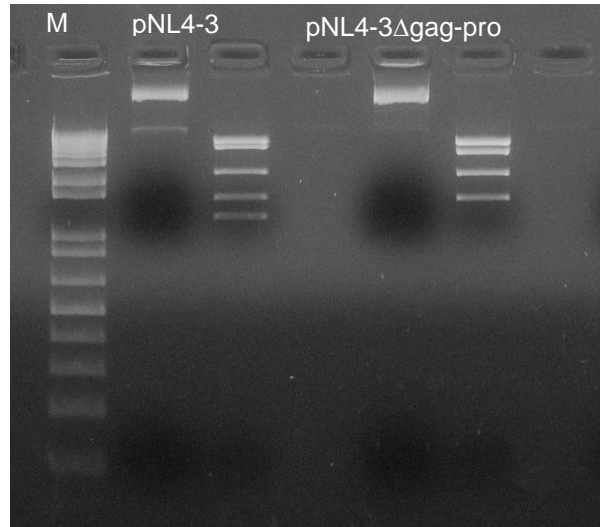
de recuperación S.O.C (proporcionado por en el kit) previamente calentado a 37 °C. Se incubaron en agitación horizontal a 37°C por 1 h a 225 rpm. Se colocaron 100 µl de cada transformación en una placa de agar Luria-Bertani (LB) adicionada con 100 µg/ml de ampicilina. Las placas fueron incubas toda la noche a 37°C para la propagación de colonias aisladas.

#### Verificación de los plásmidos pNL4-3 Y pNL4-3Δgag-pro

A partir de colonias aisladas de las placas recién clonadas, se verificó la integridad del plásmido transformado por digestión con enzimas de restricción. La verificación de los plásmidos se realizó con la purificación de ambos plásmidos usando los reactivos del estuche QIAprep Miniprep kit (QIAGEN) siguiendo las recomendaciones del fabricante. La integridad de los plásmidos transformados se pudo verificar por digestión con la enzima de restricción HindIII (New England BioLabs, Ipswich, MA). La reacción de esta digestión se realizó en un volumen final de 50 µl que contenía: 1 µg de plásmido, 10 µl de HindIII y 5 µl de Buffer NEB #2 (proporcionado en el estuche). La reacción de digestión se incubo a 37°C por 1 h y se verificaron las bandas, en un gel de agarosa al 1%. Se formaron 5 fragmentos para el pNL4-3 (5804 pb, 4314 pb, 2105 pb, 1712 pb y 1475 pb) y 4 fragmentos para el pNL4-3Δgag-pro (5804 pb, 2690 pb, 2105 pb y 1475 pb) debido al número de sitios de restricción para la enzima HindIII (**Figura 15**). Los plásmidos verificados se guardaron para su uso posterior en alícuotas a -80°C en 30% de glicerol.

#### Purificación de plásmidos para la generación de los virus recombinantes

Debido a que para la construcción de los virus recombinantes se requirieron cantidades importantes de los plásmidos pNL4-3 y pNL4-3Δgag-pro, fue necesario realizar purificaciones con altos rendimientos con su posterior verificación con la enzima HindIII (New England BioLabs). Para realizar esta clonación en alto rendimiento, se utilizaron los reactivos del estuche Plasmid Maxi Kit (QIAGEN), siguiendo el procedimiento según el fabricante. Cada nuevo lote de plásmido clonado fue verificado utilizando la enzima de restricción HindIII como control de calidad de la clonación antes de realizar la generación de virus recombinantes.

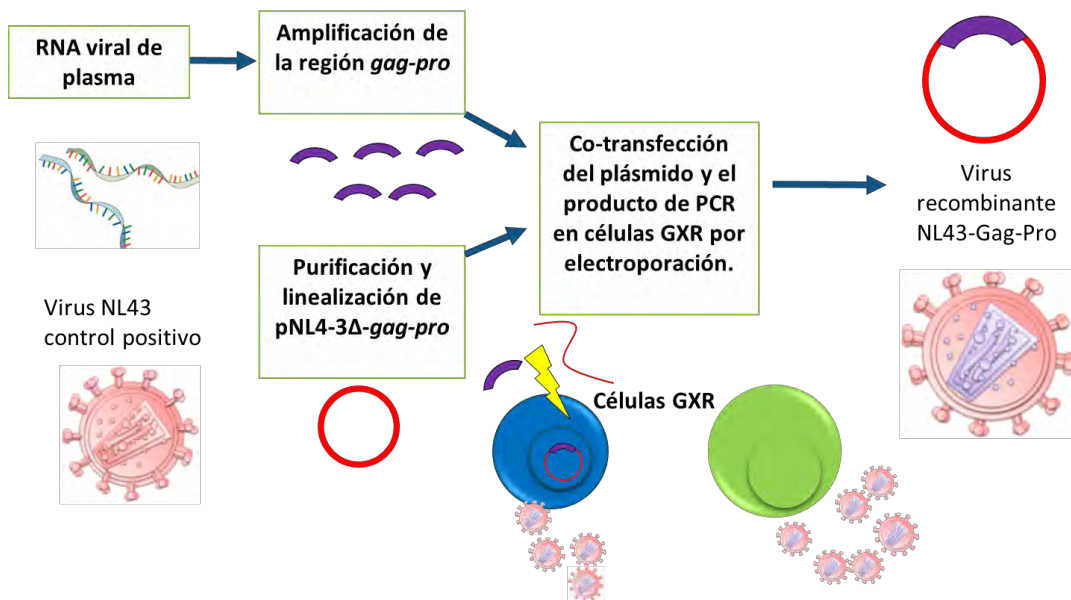


**Figura 15** Patrón de bandas en la verificación de la integridad de los plásmidos pNL4-3 y pNL4-3Δgag-pro.

Se muestra un gel de agarosa al 1% con el producto de digestión de los plásmidos pNL4-3 y pNL4-3Δgag-pro obtenido con la enzima HindIII (New England BioLabs) junto a cada uno de los plásmidos sin digerir. El marcador (M) usado es 1Kb plus DNA Ladder (Invitrogen).

### Generación y propagación de virus recombinantes

Para la generación de los virus recombinantes se requirieron tres componentes: 1) el fragmento viral *gag-proteasa*; 2) los plásmido purificados y verificados pNL4-3Δgag-pro y pNL4-3 y 3) la línea celular GXR (**Figura 16**).

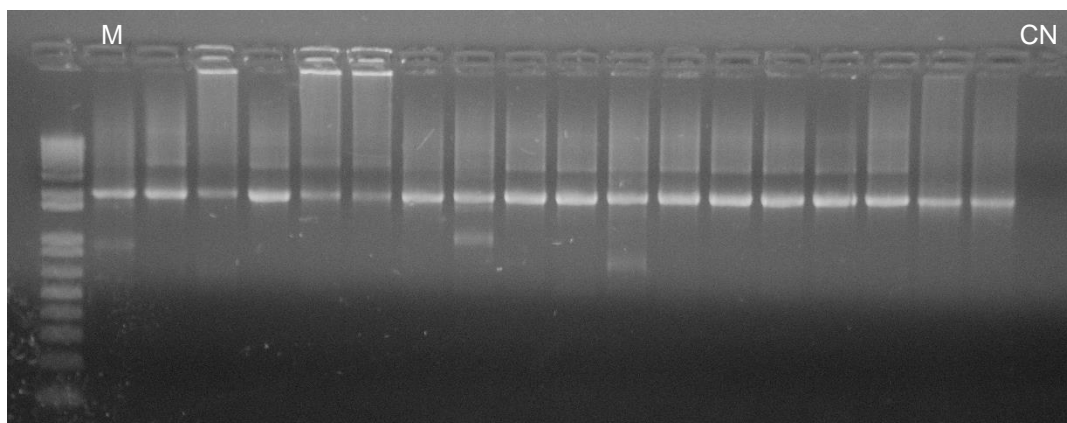


### Figura 16 Metodología para la generación de los virus recombinantes gag-pro.

A partir de RNA viral extraído de plasma de cada individuo se llevó a cabo la amplificación de las regiones virales *gag-proteasa* usando primers de 100 pb de largo que incluyen regiones homólogas al plásmido pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro*. El plásmido verificado (ver Figura 15) fue linealizado usando la enzima de restricción BstEII (New England BioLabs). Se co-transfectaron el producto de PCR y el plásmido linealizado por electroporación en la línea celular de linfocitos T GXR que contienen el gen de la proteína verde fluorescente (GFP) acoplado a un promotor LTR viral, de manera que la expresión de dicha proteína depende de la presencia de la proteína viral Tat. Si la electroporación es exitosa y se produce recombinación del producto de PCR con el plásmido dentro de la célula se genera un plásmido del VIH completo. Este nuevo plásmido recombinante formó un virus que tenía las proteínas virales provenientes de los genes *gag-proteasa* provenientes del virus presente en el plasma de cada individuo y el resto de los genes virales del virus de referencia NL4-3. Las células infectadas podrán detectarse por la expresión de GFP ligada a la presencia de la proteína viral Tat, mediante citometría de flujo.

1) **FRAGMENTO VIRAL *gag-proteasa***. Para la generación del fragmento viral *gag-pro*, se realizó una segunda vuelta de PCR, utilizando primers de 100 pb de largo (**Tabla 1**). Estos primers largos amplificaron un producto de PCR de ~1700 pb, que en sus extremos contenía parte de la secuencia del plásmido pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro* para permitir la recombinación del fragmento de PCR con el plásmido. Esta amplificación se realizó en un volumen final de 50  $\mu$ l que contenía 0.2 mM de dNTPs, 2 mM de MgSO<sub>4</sub> 0.2 mM de cada primer (Forward y reverse para generación de virus recombinantes **Tabla 1**); 1 U de la enzima Platinum Taq DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen), a cada mezcla de reacción se agregaron 2.5  $\mu$ l de la primera vuelta de PCR utilizada para la secuenciación del gen *gag*. El programa de amplificación utilizado fue 1 ciclo de 94°C por 2 min, seguido de 40 ciclos de 94°C por 30 s, 60°C por 30 s y 68°C por 2 min y un ciclo a 68°C por 7 min. La amplificación de los productos de PCR fue verificada por electroforesis en un gel de agarosa al 1% (**Figura 17**) y los productos de amplificación fueron purificados con columna de sílice usando el estuche de reactivos QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN) y guardados hasta su uso.

2) **PLÁSMIDO pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro***. El plásmido previamente purificado y verificado por digestión con la enzima HindIII (New England BioLabs), se linealizó por digestión con la enzima BstEII (New England BioLabs). Se linealizaron 10  $\mu$ g de plásmido por cada muestra a transfectar siguiendo las especificaciones de la enzima. La reacción de digestión debía conservar las siguientes proporciones por cada 10  $\mu$ g de plásmido: 20 U de enzima BstEII, 1x de BSA y 1x de Buffer NEB #3 (proporcionados por el estuche de la enzima). La mezcla de reacción se incubó por 2 horas a 60°C.



**Figura 17 Muestras representativas de la segunda vuelta de amplificación de gag-pro para la generación de virus recombinantes.**

Se muestra un gel de agarosa al 1% con 18 muestras representativas del producto PCR de segunda vuelta para generar los virus recombinantes (~1700 pb) y un control negativo (CN). El marcador (M) usado es 1Kb plus DNA Ladder (Invitrogen).

3) **CÉLULAS GXR.** En la generación de los virus recombinantes se utilizó la línea celular de linfocitos T que contenía la proteína verde fluorescente (GFP) insertada en su genoma (352) estas células fueron donadas por el Dr. Mark A. Brockman y la Dra. Zabrina L. Brumme (Universidad Simon Fraser, Vancouver, Canadá). Las células fueron cultivadas utilizando el medio R10+ (RPMI (Sigma – Aldrich) adicionado con 10% de suero fetal bovino (Lonza, Basel, ZH), 2 nM de L-Glutamina (Lonza), 100 U de penicilina y 100 U de estreptomina (Lonza)). Las células fueron divididas 2 días antes (D-2) de cada ensayo para asegurar una buena viabilidad (células viables > 80%) **(Figura 18).**

La generación de los virus recombinantes se llevó a cabo por la transfección por electroporación usando el equipo Bio-Rad Gene Pulser II (Bio-Rad, California, EUA). Día 0 (D0). En una celda de 0.4 cm (Bio-Rad) se mezclaron:  $2 \times 10^6$  células GXR en 800  $\mu$ l de medio R10+ con 50  $\mu$ l del producto de PCR purificado para la generación de virus recombinante y 10  $\mu$ g del plásmido pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro* previamente linealizado con la enzima BstEII (D0, **Figura 18**). El protocolo de electroporación que se utilizó fue un pulso con 300V, 500  $\mu$ F y resistencia infinita. Las células fueron incubadas a temperatura ambiente por 45 min y transferidas a una botella de cultivo T25 con 5 ml de medio R10+ precalentado a 37°C. En cada electroporación se incluyó un control

positivo que contenía al plásmido pNL4-3 y un control negativo que sólo contenía al pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro* linealizado sin ningún producto de PCR.

En el día 3 (D3) se agregaron 5 ml de medio R10+ a cada frasco de cultivo. A partir del día 9 (D9) se monitorearon los cultivos cada dos días por citometría de flujo usando el equipo Attune Acoustic Focusing Cytometer (Thermo Fisher Scientific), para medir el porcentaje de las células GFP positivas (GFP+) (**Figura 18**). En cada monitoreo de los cultivos virales, se tomaron 2 ml del cultivo viral, recuperando el volumen de cada cultivo con medio R10+ previamente calentado a 37°C. Las células tomadas de cada cultivo fueron centrifugadas a 1500 rpm por 10 min, seguido de dos lavados con 1 ml PBS (Lonza) adicionado con 2 mM de EDTA. Una vez lavadas las células fueron fijadas con 500  $\mu$ l formalina al 1%. Antes de adquirir en el citómetro, las células fueron diluidas con 1 ml de Focusing Fluid (Life Technologies).

La propagación de cada uno de los virus duró aproximadamente 20 días. Una vez que el porcentaje de células GFP+ fue mayor al 20%, el cultivo viral fue centrifugado a 1500 rpm por 10 min para recuperar el sobrenadante que contenía a los virus recombinantes. El sobrenadante se guardó en alícuotas de 1 ml a -80°C hasta su uso.



**Figura 18 Línea de tiempo utilizada para la generación y propagación de los virus recombinantes**

En esta línea de tiempo se muestra el periodo comprendido desde la electroporación del producto de PCR y el plásmido pNL4-3 $\Delta$ *gag-pro* hasta la cosecha de cada cultivo viral. D-2 fue el día en que se hizo una división de las células GXR para mantener a las células en un estado activo de replicación. D0, fue el día en que se realizó la electroporación (E), D3 fue el día en que se agregaron 5 ml de R10+ al cultivo. A partir del día 9 (D9) se realizó un monitoreo del porcentaje de células GFP+ por citometría de flujo (M). Este monitoreo se realizó cada dos días hasta obtener un porcentaje de células GFP+ mayor a 20% y poder cosechar los virus recombinantes.

### Titulación de los virus recombinantes

Con el interés de tener una cantidad de virus similar en todas las muestras para poder realizar el ensayo de capacidad replicativa, se realizó la titulación de las alícuotas virales infectando células GXR. Las células fueron divididas 2 días antes de ensayo para mantener a las células en un estado activo de replicación. En placas de 24 pozos,

se infectaron  $1 \times 10^6$  células GXR resuspendidas en 100  $\mu\text{l}$  de medio R10+ con 400  $\mu\text{l}$  del sobrenadante de cada virus por duplicado. En cada placa se incluyó un control negativo que contenía 400  $\mu\text{l}$  de medio R10+ y un control positivo que contenía 400  $\mu\text{l}$  de sobrenadante del virus NL4-3. Las placas se incubaron a  $37^\circ\text{C}$ , con 5% de  $\text{CO}_2$  y 90% de humedad. A las 24 h de la infección se agregó 1 ml de R10+ previamente calentado a  $37^\circ\text{C}$ . A las 48 horas después de la infección (D2) se transfirieron 250  $\mu\text{l}$  de cultivo viral a una placa de 96 pozos. Esta placa se centrifugó a 1500 rpm por 10 min para obtener un botón de células. Las células se lavaron dos veces con 1ml de PBS adicionado con 2 mM de EDTA y se fijaron con 150  $\mu\text{l}$  de formalina al 1%. La adquisición se realizó en el equipo Attune Acoustic Focusing Cytometer Auto Sampler (Thermo Fisher Scientific).

Para los ensayos de capacidad replicativa viral (CRV) se requirió una multiplicidad de infección (MOI) baja (del 0.3% de células infectadas al D2). Para obtener esta MOI al D2 se determinó volumen requerido de cada alícuota viral (título viral) con la siguiente fórmula:

$$\text{Título viral } (\mu\text{l}) = \frac{(0.3\%)(500\mu\text{l})}{(\% \text{ células GFP}_+ \text{ al D2})}$$

El título viral utilizado en el ensayo de CRV fue el volumen promedio obtenido en los duplicados.

#### Ensayo de capacidad replicativa

Una vez que se obtuvo el título viral, se continuó con el ensayo de CRV. Para este ensayo se utilizaron placas de 24 pozos donde se infectaron  $1 \times 10^6$  células GXR resuspendidas en 100  $\mu\text{l}$  con 400  $\mu\text{l}$  de la dilución de los virus (de acuerdo con el título de cada alícuota viral). A las 24 h (D1) se agregó 1 ml de medio R10+ previamente calentado a  $37^\circ\text{C}$ . A partir del D2 hasta el D7 se tomaron 500  $\mu\text{l}$  del cultivo y se transfirieron a placas de 96 pozos reponiendo el volumen tomado de cada cultivo con medio R10+ previamente calentado a  $37^\circ\text{C}$ . Las células se lavaron y fijaron como se describió anteriormente. Se midió el porcentaje de células GFP+ por citometría de flujo utilizando el equipo Attune Acoustic Focusing Cytometer Auto Sampler (Thermo Fisher



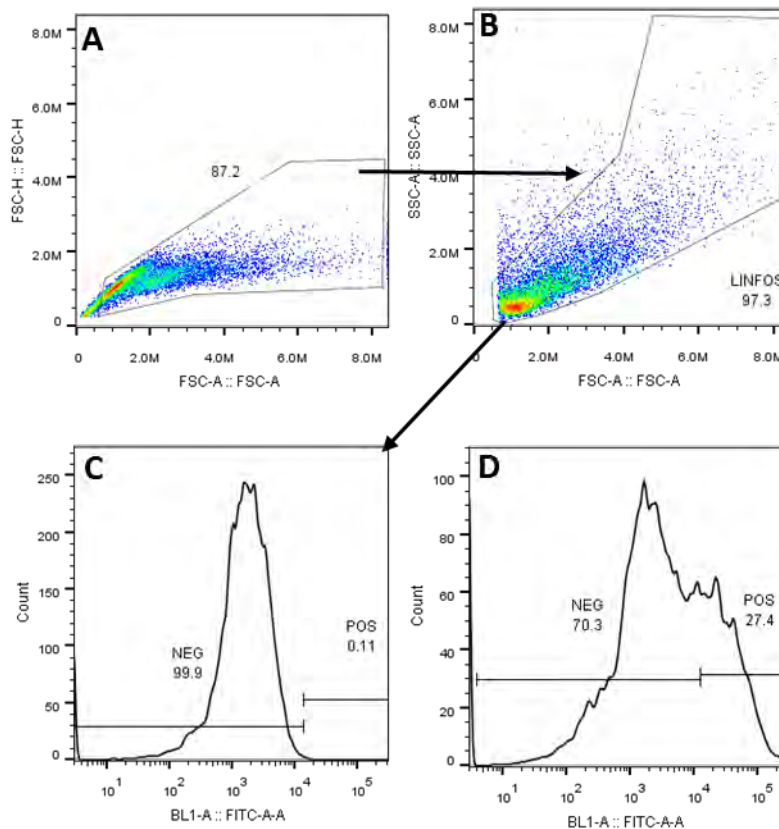
Scientific). Todos los ensayos de CRV se realizaron por duplicado, por lo que el valor de CRV es el promedio de los duplicados.

Para obtener el valor de CRV se utilizó la fórmula semi-log utilizando Excel (Microsoft corporation, Redmond, WA, US) tomando en cuenta los valores del D3 hasta el día en que el porcentaje de células GFP+ fuera mayor o igual a 15%. Cada valor semi-log fue normalizado con respecto al valor semi-log del control positivo del ensayo.

Como control de calidad de la construcción de los virus recombinantes se secuenciaron al azar el 10% del total de la cohorte siguiendo el método previamente descrito. Este control de calidad fue necesario para la verificación filogenética de que los fragmentos del gen *gag-pro* extraído y secuenciado a partir del RNA plasmático y el fragmento *gag-pro* proveniente del virus recombinante fueran iguales, sin la aparición o desaparición de mutaciones durante los tiempos de cultivo (desde la propagación hasta el ensayo de CRV).

Estrategia utilizada para el análisis de las células GXR+ por citometría de flujo

El monitoreo de la frecuencia de células GFP+ en los ensayos de propagación y titulación de los virus recombinantes, así como en los ensayos de CRV se realizaron por citometría de flujo, siguiendo la estrategia de análisis mostrada en la **Figura 19**. Para hacer este análisis se usó el programa FlowJo v7 (FlowJo LLC, Williamson Way, Ashland, OR.USA). Brevemente, el primer análisis sirvió para eliminar fragmentos celulares remanentes en las muestras (**Figura 19A**) seguido de la selección de todas las células por morfología (**Figura 19B**) en esta población se observó la expresión de la proteína GFP. Se utilizaron células no infectadas como control negativo para delimitar las poblaciones según su expresión de GFP en células GFP+ y GFP-, siempre colocando la frecuencia de células GXR GFP+ en ~0.1% (**Figura 19C**). En todos los análisis se adquirieron 10,000 eventos pertenecientes a la población de Linfocitos.



**Figura 19 Estrategia de análisis para obtener la frecuencia de células GXR GFP+ en los cultivos virales.**

El monitoreo de la frecuencia de células GFP+ para la propagación y titulación de los virus recombinantes, así como los ensayos de capacidad replicativa viral se realizaron por citometría de flujo. La estrategia de análisis que se llevó a cabo fue: A. Eliminación de fragmentos celulares. B. Selección de la línea celular por morfología (LINFOS). C. Delimitación de las células GFP- y GFP+ usando el control negativo (células que no fueron infectadas). D. Determinación de la frecuencia de células GFP+ de un cultivo donde las células fueron infectadas con un virus quimérico.

## 7. Resultados

### 7.1. Comparación de la huella asociada a HLA sobre el VIH entre México y Canadá/EUA

Para la comparación de la huella de HLA sobre el VIH, se identificaron y compararon los polimorfismos asociados a HLA (HAPs) de la cohorte mexicana y de la cohorte de Canadá/EUA por separado sobre la región viral gag y PR-RT del VIH, usando el modelo estadístico PDN explicado arriba.

### 7.1.1. Descripción de la cohorte

Se estudiaron dos cohortes infectadas por VIH-1 subtipo B, vírgenes a tratamiento antirretroviral provenientes de México (n=1,612) y Canadá/EUA (n=1,641). Ambas cohortes estaban compuestas predominantemente por hombres (México: 78.5%, Canadá/EUA 85.1%). La mediana de edad fue de 30 años [IQR 24 – 38] años en México y 37 [32 – 44] en Canadá/EUA. La mediana de CV fue de 4.75 [IQR 4.18 – 5.27] Log<sub>10</sub> copias de RNA/ml en México y 4.98 [4.55 – 5.46] Log<sub>10</sub> copias de RNA/ml en Canadá/EUA. La mediana de linfocitos T CD4+ fue de 311 [IQR 121 – 519] células/μl en México y 260 [110 – 400] células/μl en Canadá/EUA. En México, los individuos fueron reclutados entre el 2000 y el 2014, mientras que en Canadá/EUA fueron reclutados entre 1996 y el 2004.

### 7.1.2. Diversidad de las secuencias Gag y PR-RT en México y Canadá/EUA

Lo primero que se evaluó fue la diversidad y la relación filogenética entre los virus de ambas cohortes, para las secuencias disponibles de Gag y PR-RT, 1,450 y 1,529 respectivamente para México y 1,320 y 1,555 respectivamente para Canadá/EUA. El consenso específico de cada una de las cohortes difirió en solo 5 codones (de 500 codones, 1%) en Gag (en las posiciones 30, 312, 389, 403, y 490) y 2 (de 434 codones, 0.5%) en PR-RT (posición 93 en PR y 272 en RT).

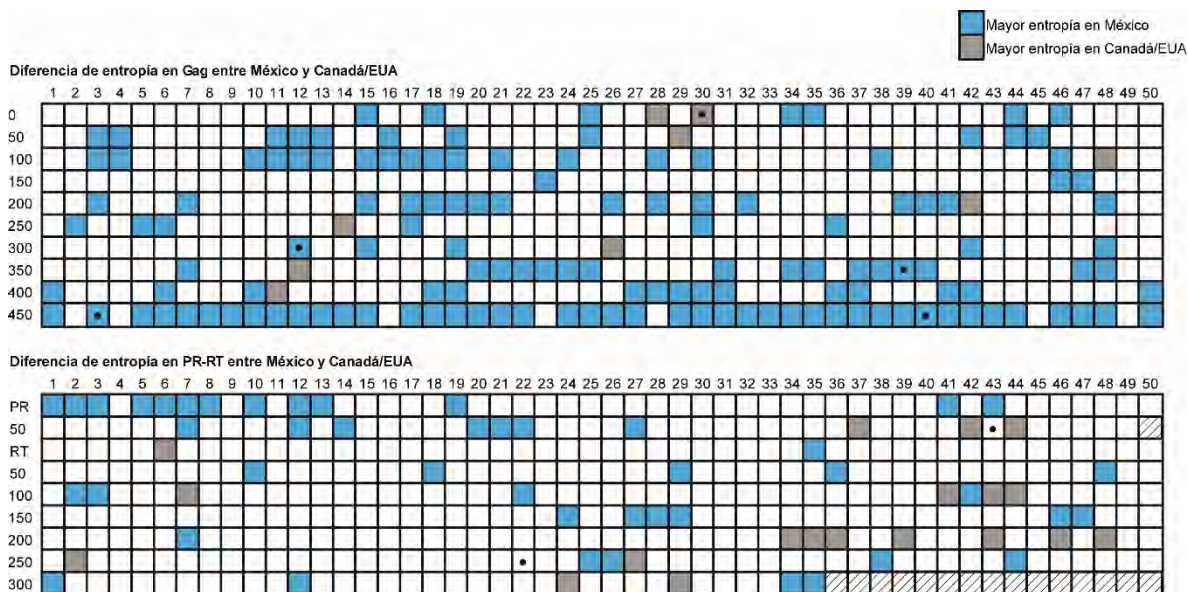
En general, la entropía de los aminoácidos de Gag fue significativamente mayor en México comparada con la de Canadá/EUA (mediana 0.056 vs 0.026 respectivamente,  $p < 0.0001$ ): en particular 38.2% (191/500) de los codones de Gag, mostró significativamente mayor entropía en la cohorte de México, mientras que solo el 4% (20/500) mostró mayor entropía en la cohorte de Canadá/EUA (con un umbral de  $p < 0.05$ ) (**Figura 20, Tabla S 2**)

En contraste, la entropía de PR-RT en México fue comparable con la de Canadá/EUA (0.022 vs 0.031, respectivamente;  $p = 0.08$ ) y en términos de proporción de codones con entropía mayor en una cohorte vs la otra (~17-18%) (**Figura 20, Tabla S 3**).

Después, se infirieron árboles filogenéticos de Gag y PR-RT a partir de alineamientos de nucleótidos (**Figura 21**). Como se esperaba, la diversidad general de Gag fue mayor que la PR-RT. También, dada la proximidad de los países en América del Norte, las secuencias de México y Canadá/EUA se observaron bastante entremezcladas filogenéticamente (el índice de fijación [ $F_{ST}$ ] fue muy bajo para Gag [0] y PR-RT [0.006]).

Además, no se encontró ningún clúster compuesto por secuencias de ambas cohortes a un umbral de  $\leq 1.5\%$  de distancia genética y un bootstrap  $\geq 90\%$ . El número de clústers incrementó si el umbral de distancia genética era de 4.5% dando como resultado 3 clústers dentro Gag y 4 clúster dentro de PR-RT compuestos por secuencias de ambas cohortes. En general, las secuencias de Gag y PR-RT provenientes de México mostraron tener mayor distancia patristica, comparada con la distancia patristica encontrada en las secuencias de Canadá/EUA (México: Gag: 0.1612; PR-RT: 0.1145 y Canadá/EUA Gag:0.1132 y PR-RT: 0.0912;  $p < 0.0001$  para ambos genes).

En conjunto, los resultados apoyan una epidemia de VIH-1 subtipo B en el Norte de América interconectada donde, en general, la diversidad en nucleótidos es mayor en México.

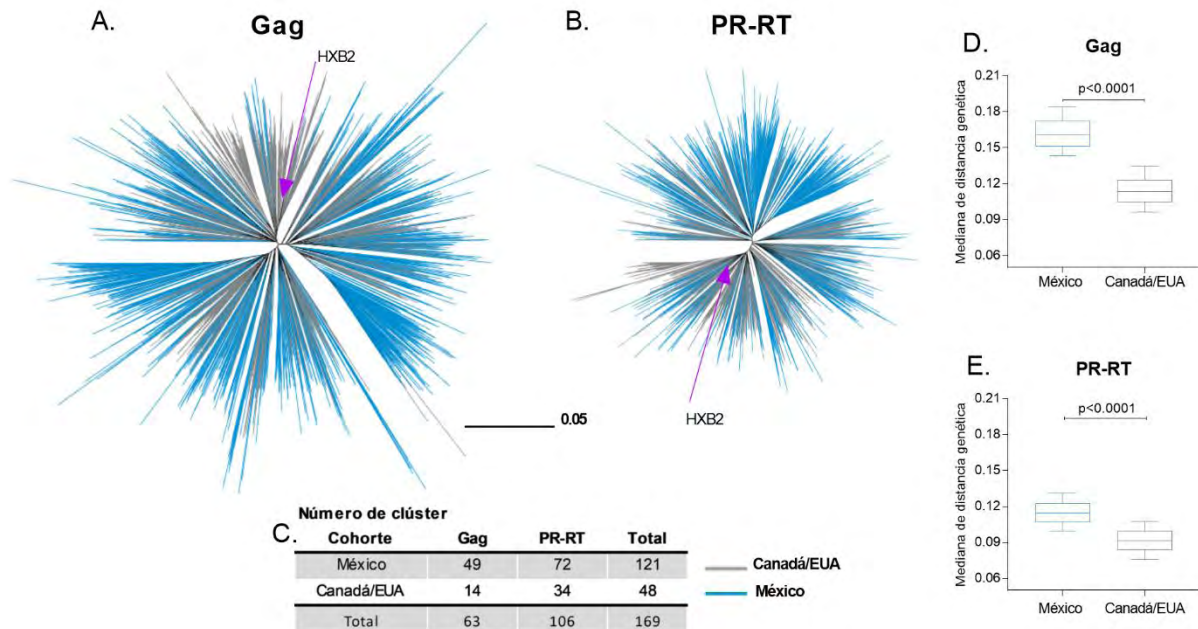


**Figura 20 Diferencias en entropía en Gag y PR-RT de VIH de México y Canadá/EUA**

Comparación de la entropía de Shannon de cada posición de VIH entre las cohortes. Cada cuadrado representa un codón de VIH. El panel superior muestra las 500 posiciones de Gag; el panel inferior representa las 99 posiciones de PR y las primeras 335 posiciones de la RT. Las posiciones donde la entropía de Shannon era significativamente diferente entre México y en Canadá/EUA ( $p < 0.001$ ) fueron coloreadas: azul para las posiciones con mayor entropía en México y gris para las posiciones con mayor entropía en Canadá/EUA. Los puntos negros denotan posiciones con diferente aminoácido en los consensos entre las cohortes. Las listas completas de los valores de entropía para Gag y para PR-RT se encuentran en la **Tabla S1 y S2** respectivamente.

### 7.1.3. Comparación de la frecuencia alélica HLA entre México y Canadá/EUA

Se encontró un total de 252 alelos HLA de clase I diferentes, definidos a una resolución de 4 dígitos (**Figura 22, Tabla S 4**). De estos, 140 fueron observados en ambas cohortes, 67 fueron observados exclusivamente en México y 45 fueron exclusivos de Canadá/EUA. En México, los alelos más frecuentes fueron A\*02:01, A\*24:02 y A\*02:06 para el *locus* A; B\*35:01, B\*39:05 y B\*40:02 para el *locus* B; y C\*04:01, C\*07:02, y C\*03:04 para el *locus* C. En Canadá/EUA, los alelos más frecuentes fueron A\*02:01, A\*03:01, y A\*01:01 para el *locus* A; B\*07:02, B\*35:01, and B\*08:01 para el *locus* B; y C\*07:02, C\*07:01, y C\*04:01 para el *locus* C (**Figura 22**).



**Figura 21 Diversidad genética de Gag y PR-RT del VIH-1 subtipo B de México y Canadá/EUA**

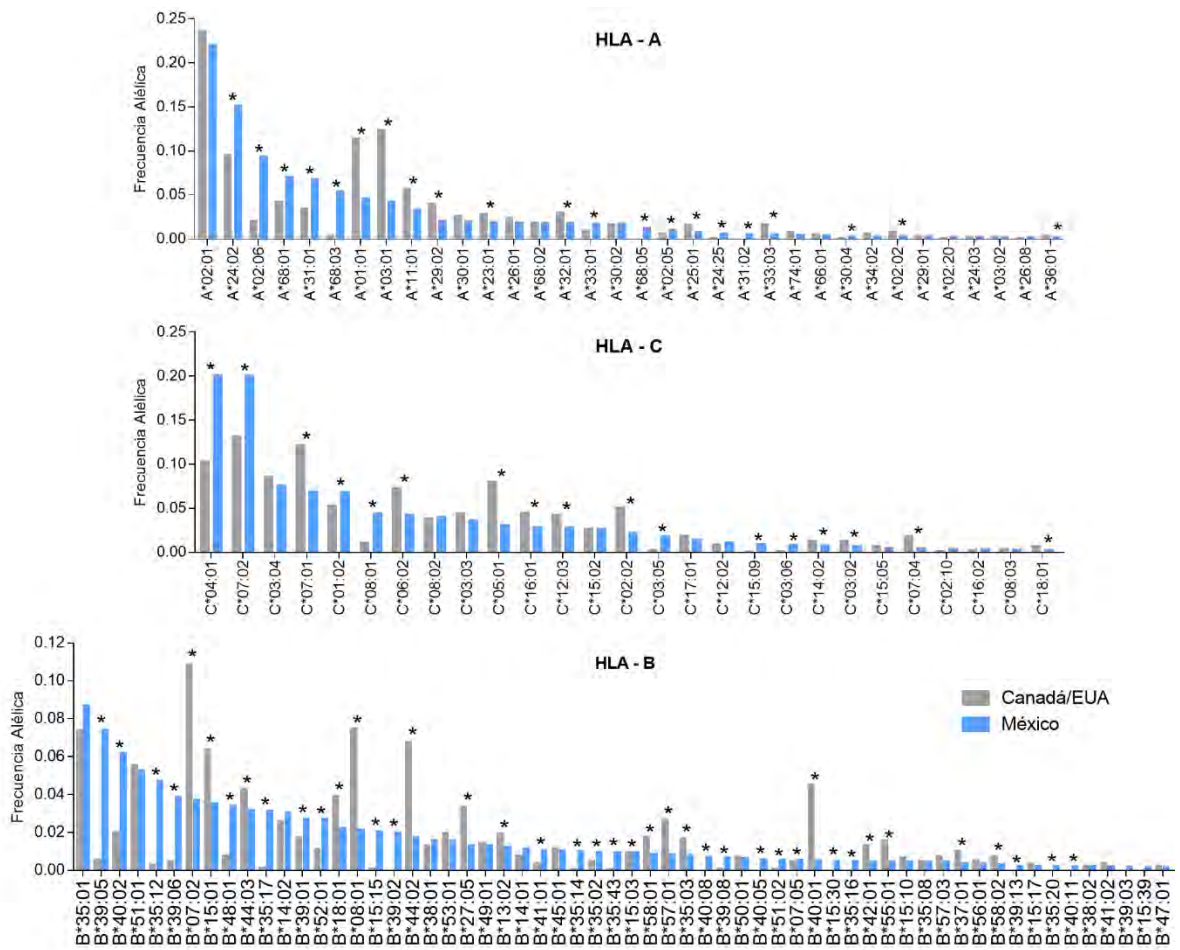
La figura muestra los árboles filogenéticos para las secuencias de (A) Gag (n=2,771) y (B) PR-RT (n=3,084), dibujados con la misma escala de distancia genética. El color de la rama indica la cohorte de procedencia. (C) Número de clústers definidos por distancias genéticas entre secuencias  $\leq 1.5\%$  y bootstrap  $>90\%$  en cada árbol. Comparación de la mediana de distancia genética pareada entre México (caja azul) y Canadá/EUA (caja gris) para Gag (D) y para PR-RT (E).

De los 252 alelos HLA observados, 86 (22 HLA-A, 46 HLA-B y 18 HLA-C) tuvieron diferencias significativas en la frecuencia alélica entre México y Canadá/EUA (**Figura 22**) (nota: cuando se compararon las frecuencias alélicas de las cohortes separadas, 81 alelos HLA fueron significativamente diferentes en sus frecuencias alélicas entre Canadá y México; 77 entre EUA y México, y sólo 57 entre Canadá y EUA, **Tabla S 4**).

De estos 86 alelos HLA diferentes, 41 fueron significativamente más frecuentes en México comparados con Canadá/EUA, entre ellos se incluyen: A\*24:02, A\*02:06, A\*68:01, A\*31:01, A\*68:03, B\*39:05, B\*40:02, B\*39:06, C\*04:01, C\*07:02, C\*01:02, alelos que están enriquecidos en poblaciones mestizas y amerindias (320, 321, 323). Consistente con previos reportes, (315, 353), la mayoría de las alelos HLA protectores canónicos (353) (como B\*57:01, B\*58:01, B\*27:05, B\*13:02, B\*42:01, B\*44:03, A\*25:01, A\*32:01) estaban enriquecidos en la cohorte de Canadá/EUA comparados con



México. En conjunto, estos resultados revelan marcadas diferencias inmunogenéticas entre México y Canadá/EUA.



**Figura 22 Diferencia en la frecuencia alélica de HLA de clase I entre México y Canadá/EUA**

Comparación de las frecuencias de HLA entre México (n=1,612), barras azules) y Canadá/EUA (n=1,641, barras grises). Los alelos HLA se muestran en orden decreciente de las frecuencias en la cohorte de México. Los alelos HLA con frecuencia <0.1% en México no se muestran. La lista completa de las comparaciones, se encuentran en la *Tabla S3*. \*p<0.05 y q<0.2.

#### 7.1.4. Huella diferencial del HLA sobre Gag y PR-RT de VIH en México y Canadá/EUA

Debido a estas marcadas diferencias en el contexto inmunogenético entre las poblaciones de Norte América, se hipotetizó que los HAPs podrían ser también diferentes entre ellas. Se identificaron HAPs por separado en la cohorte de México y Canadá/EUA usando un método previamente publicado (9) y se construyó un mapa

de escape inmunológico mostrando los HAPs identificados en una o ambas cohortes con  $q < 0.2$  (**Figura 23, Figura 24, Tabla S 5**)

En las secuencias provenientes de México, se identificaron un total de 201 HAPs (108 adaptados y 93 no-adaptados) que se encontraban en 95 codones de Gag (de 500, 19%) y estaban restringidos por 66 alelos HLA. Para Canadá/EUA, se identificaron un total de 534 HAPs, significativamente más que en México ( $p < 0.0001$  por exacta de Fisher), en 166 codones de Gag (32%), y restringidos por 77 alelos HLA. En total se identificaron 662 HAPs únicos en Gag, de los cuales 73 (11.02%) (35 adaptados y 38 no adaptados, en 26 codones de Gag), fueron identificados en ambas cohortes, 128 fueron identificados solo en México mientras que 461 fueron identificados en Canadá/EUA en un umbral predefinido de  $q < 0.2$  (**Figura 23**).

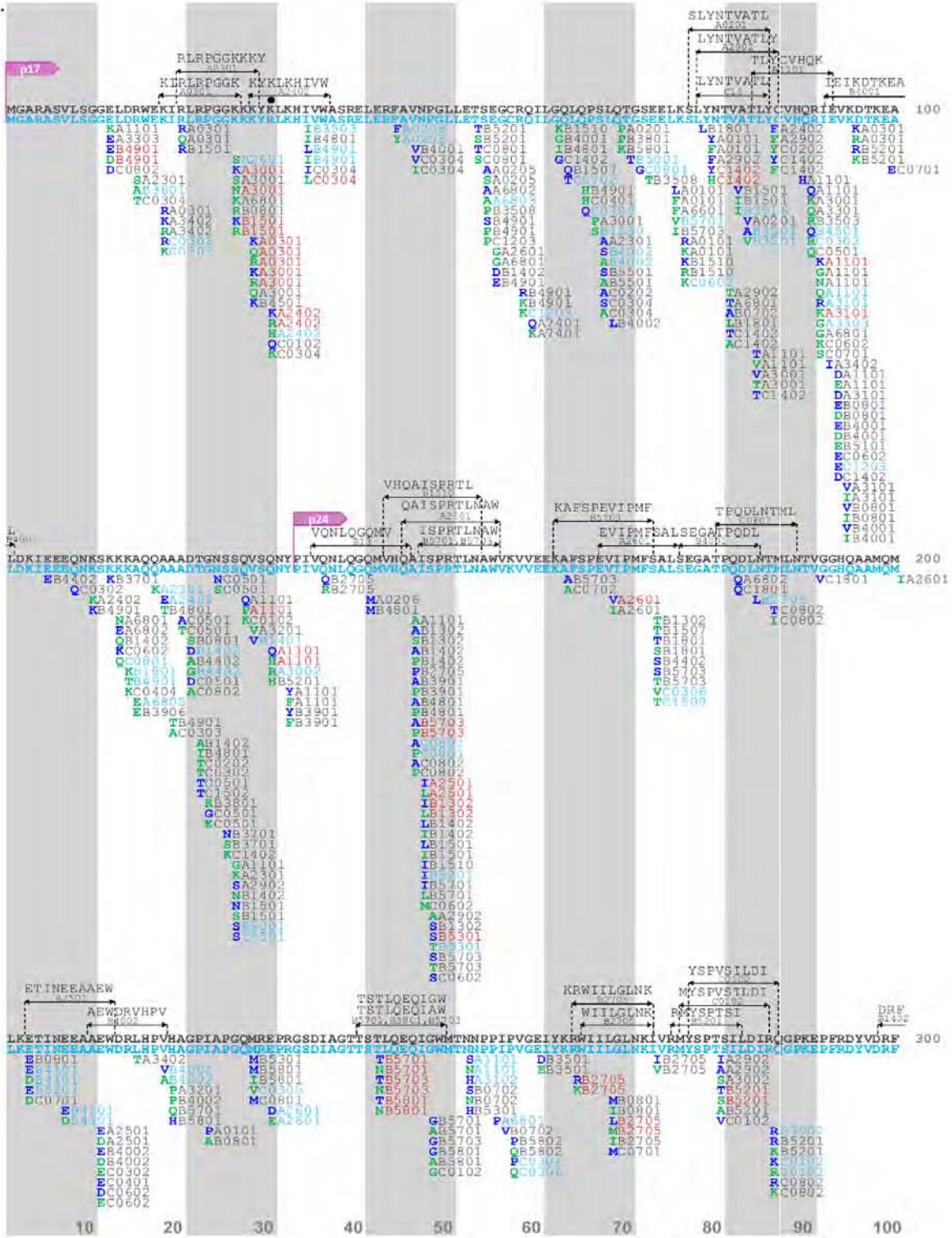
Consistentemente con reportes previos (277) la proporción total codones de p24<sup>Gag</sup> que tienen HAPs fue menor que en el resto de Gag, tanto en México (12.1%, 28/231 para p24, vs. 24.5%, 66/269 para otras proteínas de Gag) como en Canadá/EUA (19.0%, 44/231 vs 45.4% 122/269). Esto era esperado dado que las secuencias de p24<sup>Gag</sup> en general tienen un alto grado de conservación (>50% de sus codones son 99.5%-100% conservados, lo que imposibilita la identificación de posiciones asociadas a HLA). Sin embargo, si se toma en cuenta el número total de codones variables como denominador, p24 se posiciona dentro de las áreas más ricas del proteoma del VIH con asociaciones de HLA (277, 354); lo cual es verdadero también para México.

En PR-RT, se identificaron 157 HAPs (78 adaptados y 79 no-adaptados) restringidos por 58 alelos, en 70 codones diferentes en México. En Canadá/EUA se encontraron 371 HAPs (201 adaptados y 170 no-adaptados) restringidos por 78 alelos HLA en 105 codones diferentes, (al igual que en Gag, significativamente más que en México,  $p = 0.0039$ ). En términos generales, se identificaron 470 HAPs únicos en PR-RT, de los cuales 58 (12.3%) fueron identificados en ambas cohortes, 99 fueron identificados sólo en México mientras que 313 fueron identificados solo en Canadá/EUA con un umbral estadístico predefinido de  $q < 0.2$ . De manera interesante, los 7 codones (5 en Gag y 2



en PR-RT) donde los consensos fueron diferentes entre las cohortes no mostraron evidencia de selección por HLA clase I.

A.



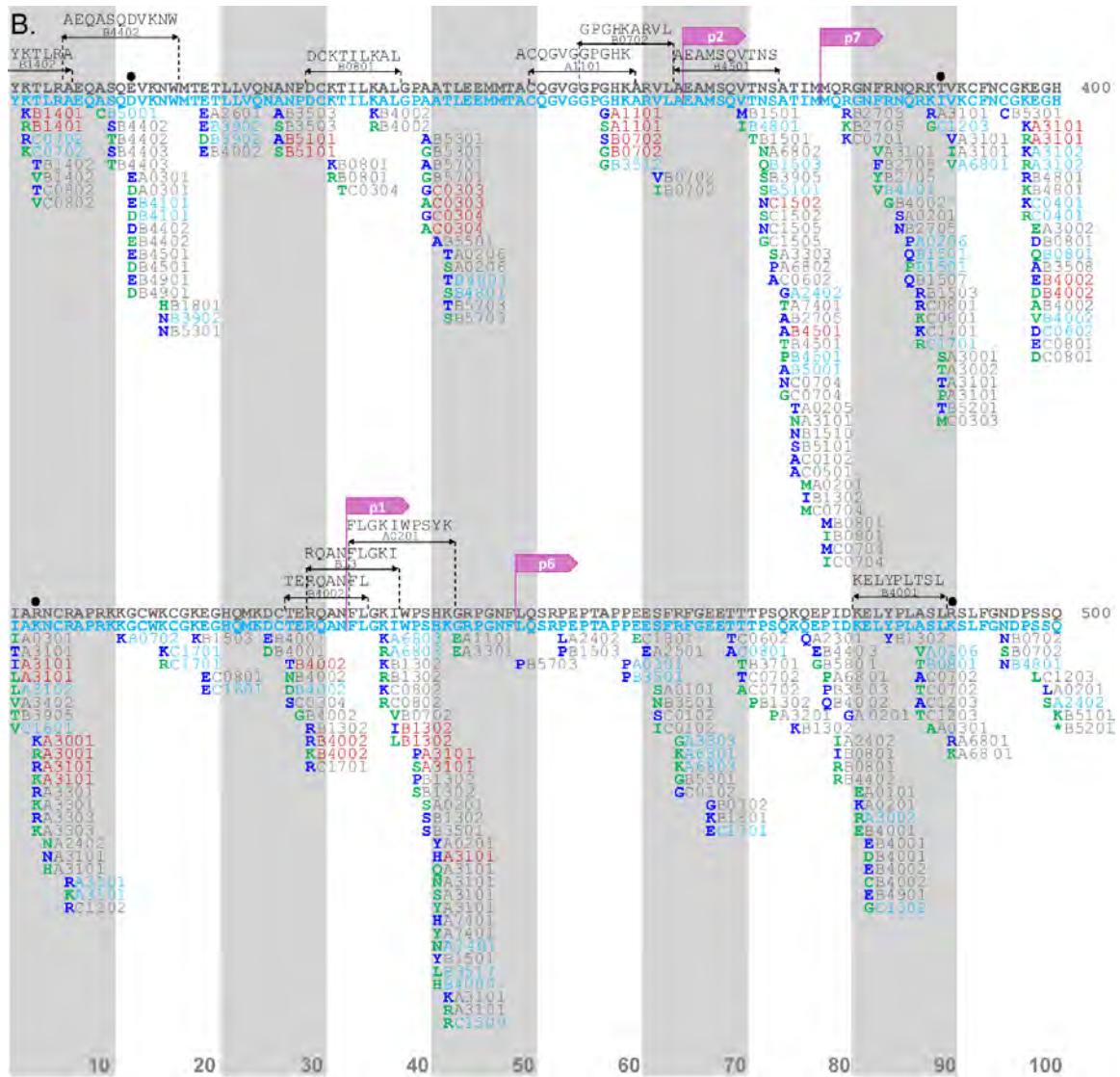


Figura 23 Mapa comparativo de escape inmunológico de Gag entre México y Canadá/EUA

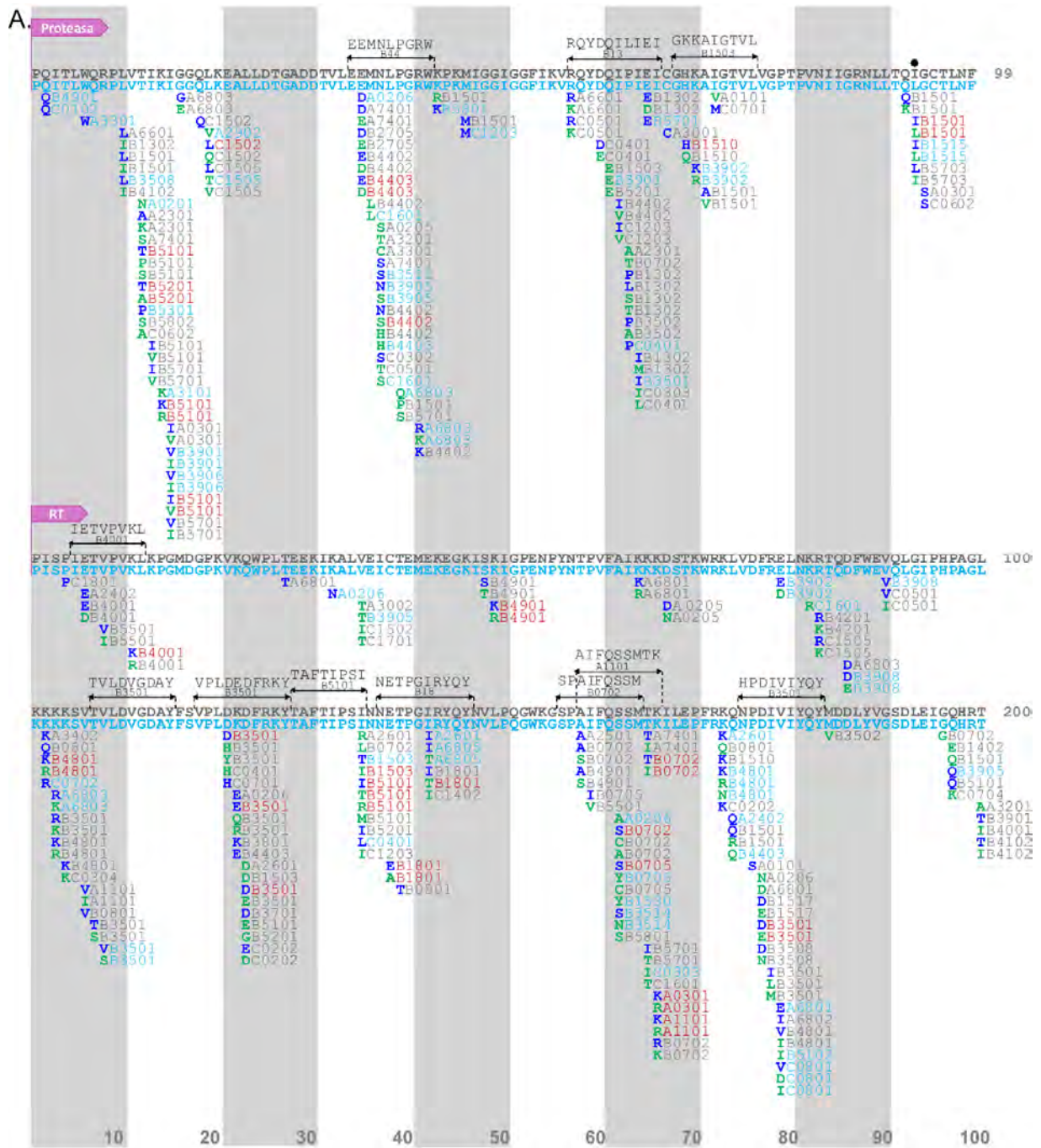
Mapa de escape que muestra la localización de los polimorfismos asociados a HLA en Gag de VIH-1 subtipo B de México (n=1,450) y de Canadá/EUA (n=1,320) con  $p < 0.05$  y  $q < 0.2$ . La secuencia de referencia representa al consenso específico de la cohorte; azul para México y gris para Canadá/EUA. Los puntos negros representan codones donde las secuencias consenso son diferentes entre las cohortes. El panel A: muestra las posiciones 1-300 de Gag. Panel B: muestra las posiciones 301-500 de Gag. En cada línea son mostrados cien aminoácidos, las barras verticales separan bloques de 10 aminoácidos. Los aminoácidos "Adaptados" son mostrados en letras verdes y los aminoácidos "no-Adaptados" son mostrados en azul, acompañados del alelo HLA asociado; azul para México, gris para Canadá/EUA y rojo para las asociaciones observadas en ambas cohortes con  $q < 0.2$ . Los epítopes verificados experimentalmente (epítos óptimos) publicados en la base de datos de Los Álamos (13) que contienen polimorfismos asociados a HLA están mostrados por encima de las secuencias consenso en negro. La lista completa de asociaciones está disponible en Tabla S 5,

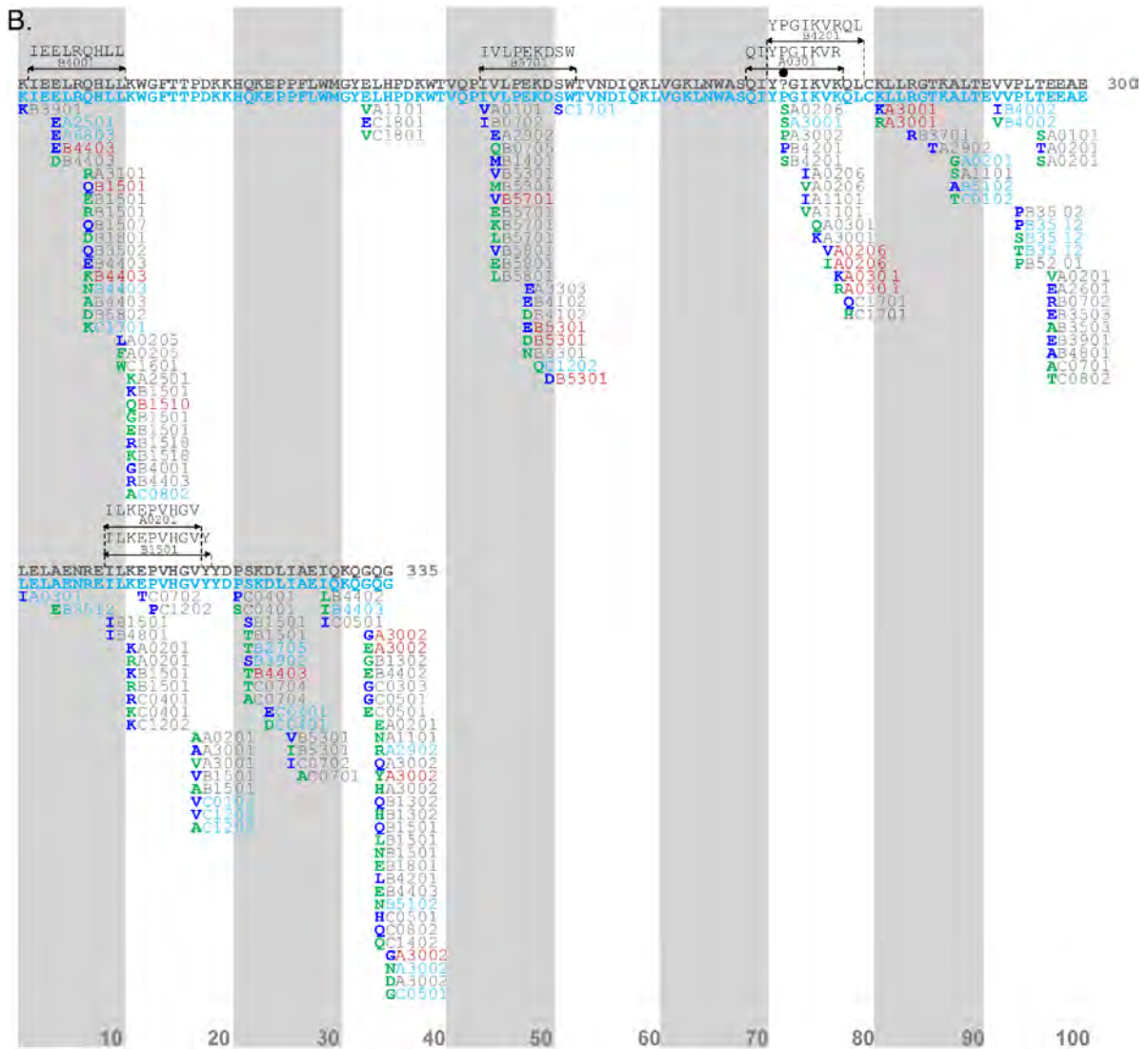
Como se muestra arriba, una fracción substancial de HAPs fue observada en ambas cohortes con  $q < 0.2$ , apoyando aún más la existencia de vías de escape asociadas a HLA “universales” entre las poblaciones a nivel global. Estas asociaciones “compartidas” incluyen vías de escape a CTLs canónicas restringidas por alelos HLA de clase I incluyendo B\*57:01/B\*57:03-Gag-T242N (dentro del epítotope TW10 restringido por estos alelos), B\*27:05-Gag-R264K and L268M (dentro del epítotope KK10 restringido por B\*27) (355-359), y B\*51:01-RT-I135T (dentro del epítotope TI8 restringido por B\*51) (359, 360), así como HAPs dentro de epítotoses óptimos previamente descritos (277) (incluyendo A\*03:01-K28Q/R, A\*24:02-K30R, B\*57:03-A146P, B\*14:01-K302R (361), B\*07:02-S357G (362) y B\*40:02-R429K (363) en Gag; B\*44:03-E35D (364) en proteasa y A\*11:01-K166R (365), B\*35:01-D177E (366), y A\*03:01-K277R (285) en RT). (**Figura 23, Figura 24**).

A pesar de esto, se observó un número substancial de nuevos HAPs en México que no se encontraban dentro de epítotoses óptimos previamente descritos. Además, estos nuevos HAPs tienden a estar asociados con alelos HLA amerindios. Algunos ejemplos incluyen: A\*02:06-F44Y, B\*35:16-X82I, A\*26:01-D230E, B\*39:02-R286X, B\*39:02-N315X, B\*39:02-E319D, B\*35:12-X357G, A\*02:06-P386X, y A\*68:03-K436R en Gag; B\*39:06-V15I en proteasa; y A\*02:06-I274V, y A\*02:06-V276I en RT.

Tomando todos los resultados en conjunto, las huellas de HLA en México incluyen las vías de escape de VIH “canónicas” compartidas entre las poblaciones a nivel global, así como HAPs no descritos previamente restringidos por alelos HLA encontrados típicamente en poblaciones amerindias o mestizas.







**Figura 24. Mapa comparativo de escape inmunológico de PR-RT entre México y Canadá/EUA**

Mapa de escape inmunológico que muestra la localización de los polimorfismos asociados a HLA en PR-RT de VIH-1 subtipo B de México (n=1,555) y Canadá/EUA (n=1529). Panel A muestra las posiciones 1-99 de PR y 1-200 de RT. Panel B posiciones de 201 – 335 de RT. Las características del mapa son las mismas que en la Figura 23. LA lista completa de las asociaciones está disponible en Tabla S 5 y

Tabla S 6

7.1.5. La huella asociada a HLA en el VIH es más escasa y débil en México que en Canadá/EUA

Una observación muy llamativa de los análisis fue que en general se observó un bajo número de huellas asociadas a HLA en México en comparación con Canadá/EUA, a pesar de que las cohortes fueron de tamaños comparables. Por ejemplo, considerando sólo los codones de VIH identificados con asociación adaptada con uno o más alelos HLA, no solo México mostró menor número de codones en Gag comparados con Canadá/EUA (108 en 75 codones de gag vs 273 en 133 codones de Gag respectivamente,  $p < 0.0001$ ) sino que también mostró un bajo número de asociaciones adaptadas por codón (más de 3 alelos HLA por codón en México vs más de 7 alelos HLA por codón en Canadá/EUA) (**Figura 25**).

Lo mismo fue verdadero cuando se analizaron todos los codones asociados a HLA (adaptados y no-adaptados). Específicamente, de todos los codones de Gag que albergan al menos una asociación adaptada con HLA, menos del 10% fueron identificados exclusivamente en México, mientras que el resto fueron observados en ambas cohortes (41%) o sólo en Canadá/EUA (49%) (**Figura 25A-C**). Resultados similares fueron observados para PR-RT (78 asociaciones adaptadas en 49 posiciones en México vs 201 asociaciones adaptadas en 87 posiciones en Canadá/EUA,  $p < 0.00001$ ), donde 10% fue exclusivamente observado en México, 40% fue observado en ambas cohortes y el 50% fue observado sólo en Canadá/EUA ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 25D y F**).

Como resultado, el número de “zonas inmunogénicas” (definidas como aminoácidos de VIH consecutivos que alberguen una asociación adaptada de HLA) también difiere notablemente entre cohortes: mientras que en Canadá/EUA se extienden por arriba de 11 posiciones bajo presión de HLA (ejemplo, Gag 118-128), en México, la zona más larga tiene sólo 3 aminoácidos. Además, los sitios donde están las zonas inmunogénicas en México tienden a coincidir con zonas que también se identifican en Canadá/EUA (ejemplo: Gag 146-148; PR 35-37).

La escasa huella de HLA en México probablemente puede ser atribuible a la alta diversidad de HLA y VIH en México en comparación con Canadá/EUA (**Figura 20**,

**Figura 21, Figura 22):** incrementándose el número total de comparaciones pareadas entre HLA-VIH requeridas para el análisis en México, y dando como resultado un corte de valores de p más estricto a  $q < 0.2$  para esta cohorte. En efecto, para la identificación de HAPs fueron requeridas 726,206 comparaciones HLA-VIH para México, comparadas con 592,677 para Canadá/EUA, las cuales resultan en valores umbrales a  $q < 0.2$  de  $p < 10^{-4}$  para México y  $p < 10^{-3}$  para Canadá/EUA (**material suplementario**).

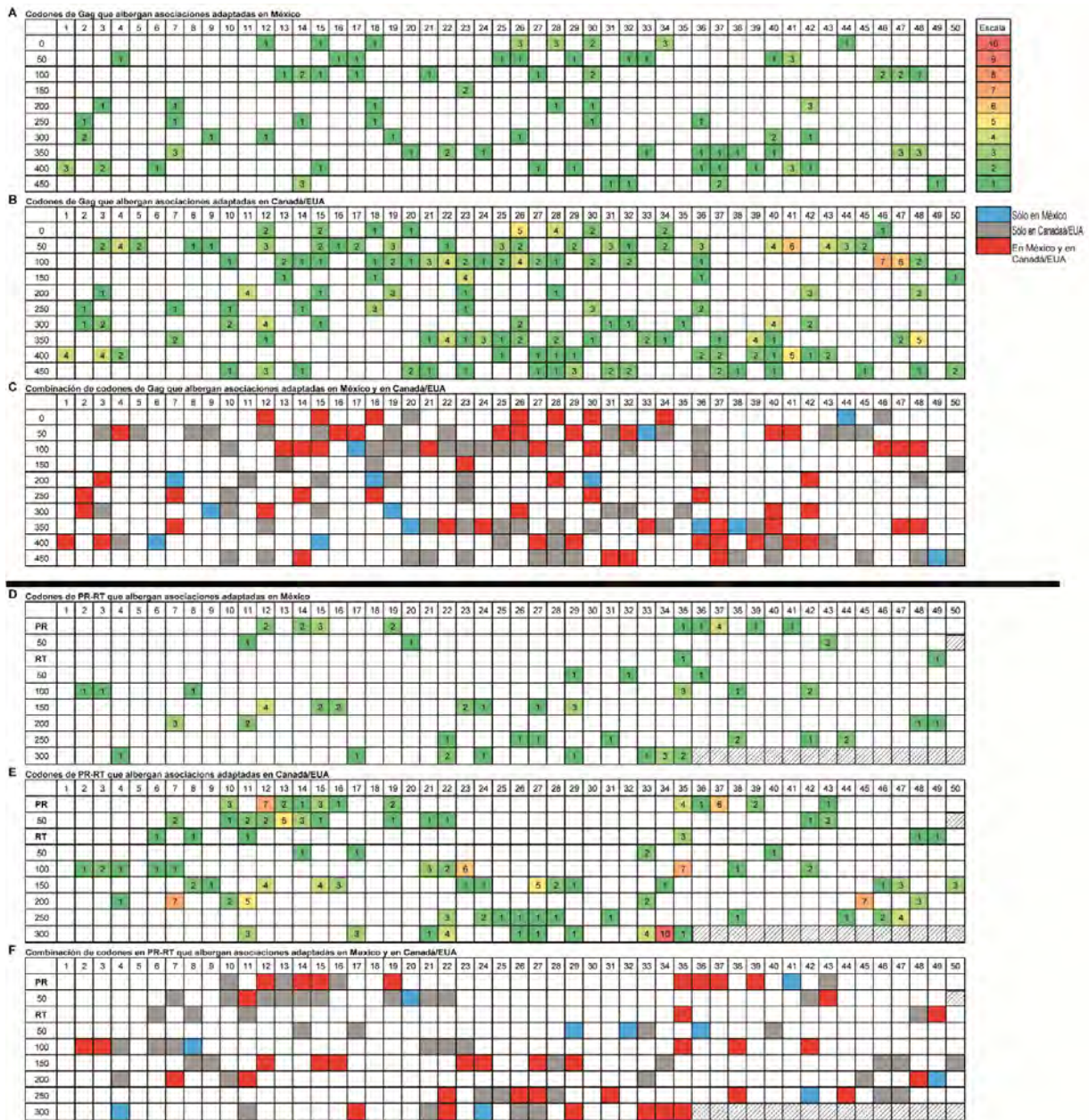
Sin embargo, estas observaciones no solo se explican por la corrección por múltiples comparaciones y el poder estadístico para encontrarlas, ya que además de que la huella asociada a HLA en general es escasa, la fuerza estadística (es decir, la significancia de los valores de p) de las asociaciones entre HLA y VIH en México son en general más débiles que las observadas en Canadá/EUA. Por ejemplo, una comparación de valores de p transformados ( $-\log_{10}$  (del valor de p)) y ordenados de mayor a menor incluyendo los 201 más altos para Gag y los 157 más altos para PR-RT en ambas cohortes (201 y 157 debido a que estos representan el número total de HAPs identificados a  $q < 0.2$  en Gag y PR-RT en México) revela que los valores observados para Canadá/EUA son siempre mayores (es decir, más significativos) que los valores correspondientes para México en el mismo orden (**Figura 26**).

Estos resultados indican que incluso las huellas asociadas a HLA más fuertes en México son en general mucho más débiles que las huellas asociadas a HLA más fuertes observadas en Canadá/EUA. Por otra parte, cuando se analizan las distribuciones de  $-\text{Log}_{10}$  (valor de p) de los HAPs identificados en México, se observan valores más bajos (menos significativos) para los HAPs que se observaron exclusivamente en México comparados con los HAPs compartidos con Canadá/EUA tanto para Gag ( $p < 0.0001$ ) como para PR-RT ( $p = 0.0435$ ) (**Figura 26C y D**).

De esta manera, no solo la fuerza de la asociación entre los alelos HLA y los codones de VIH parece ser intrínsecamente más débil en México comparada con la de Canadá/EUA, sino que, de las huellas de HLA detectables en México, las que tienden a ser las más fuertes son las más conocidas mientras que las nuevas HAPs restringidas por los alelos HLA únicos de la población mestiza tienen a ser incluso más débiles.



Se extendieron estos análisis comparando la fuerza de selección de los HAPs entre las cohortes de manera pareada. Para realizar esto, se seleccionó una lista de todos los HAPs identificados en México y en Canadá/EUA que fueron restringidos por alelos HLA observados en al menos 10 individuos en ambas cohortes (no es posible comparar la fuerza de selección de HAPs restringidos por alelos HLA que no fueron observados o que fueron observados en muy baja proporción en una cohorte dada). Esta selección dio un total de 995 HAPs para el análisis (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

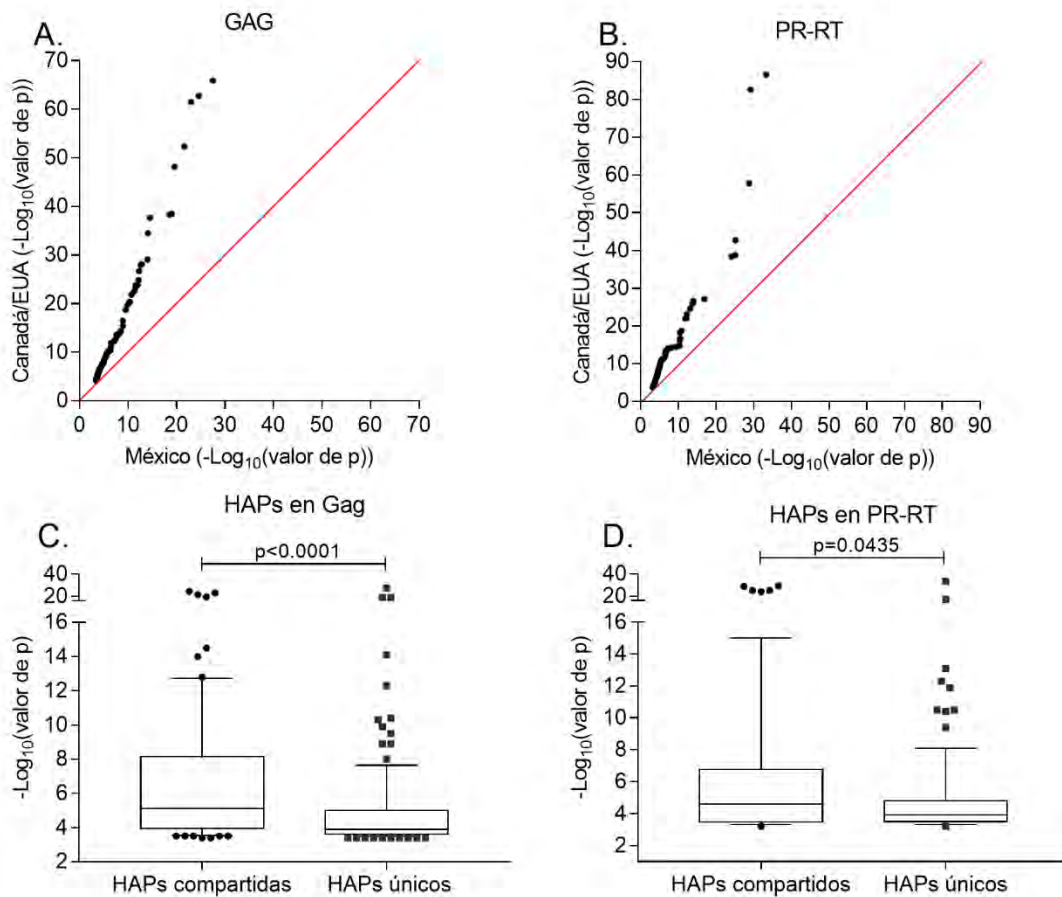


**Figura 25** Distribución de los codones en Gag y PR-RT de VIH que tienen una asociación adaptada a HLA en México y en Canadá/EUA

Los paneles A-C representan a los codones de Gag mientras que los paneles D-F representan los codones de PR-RT. Los paneles A y D muestran los codones que albergan asociaciones adaptadas en México; los paneles B y E muestran codones de VIH que albergan asociaciones adaptadas en Canadá/EUA. El número dentro de la caja corresponde al número de las asociaciones adaptadas a HLA observadas en esa posición específica. Los paneles C y F proporcionan un mapa unido, mostrando las asociaciones adaptadas a HLA presentes solo en México (azules), solo en Canadá/EUA (gris) y en ambas cohortes (rojo).

La comparación pareada de los valores absolutos de razón de momios (OR, por sus siglas en inglés) de selección que fueron transformados logarítmicamente (Abs lnOR)

de cada HAP de ambas cohortes, revelan de forma estadísticamente significativa valores más altos para Canadá/EUA (mediana de 1.1: IQR 0.57-1.8) comparados con México (mediana 0.67; IQR 0.32-1.4) (prueba pareada de Wilcoxon) (**Figura 27**). Estos resultados continúan siendo consistentes incluso cuando se estratifican por proteína y cuando el análisis es restringido a los pares de codones de VIH-HLA únicos (para evitar la cuenta doble de las asociaciones adaptadas y no adaptadas en el mismo codón) ( $p < 0.0001$ , dato no mostrado).



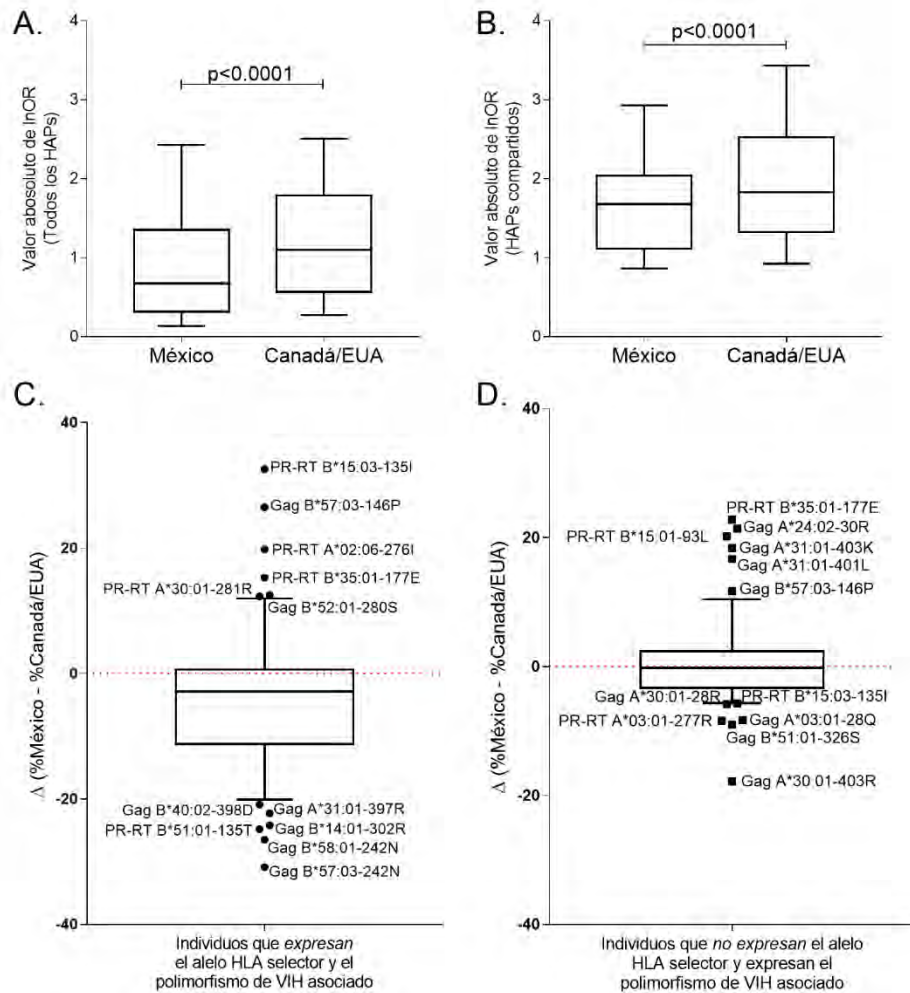
**Figura 26 Comparación de la distribución de valores p de HAPs entre México y Canadá/EUA**

Se muestran las transformaciones  $-\log_{10}$  de los valores de p para los 201 HAPs más altos en Gag (A) y para los 157 HAPs más altos de PR-RT (B). Los valores de p transformados fueron ordenados del más pequeño (menos significativo) al más grande (más significativo) en cada cohorte y graficados como una observación pareada. La línea roja representa la expectativa nula. Los paneles C y D muestran la distribución de las transformaciones  $-\log_{10}(\text{valor } p)$  de los HAPs compartidos vs los únicos en México en Gag (C) y en PR-RT (D).

De forma similar, los resultados fueron consistentes cuando el análisis fue restringido a los HAPs compartidos (un total de 73 HAPs en Gag y 58 en PR-RT fueron

observados tanto en México como en Canadá/EUA y fueron restringidos por alelos en al menos 10 individuos en ambas cohortes): una vez más, los valores absolutos y transformados de los OR de selección de estos HAPs fueron significativamente más altos en Canadá/EUA (mediana de 1.8 IQR 1.3-2.5) en comparación con México (mediana de 1.7 IQR 1.1-2.0) ( $p < 0.0001$ , prueba pareada de Wilcoxon) (**Figura 27B**).

Asimismo, los resultados siguieron siendo consistentes incluso cuando se estratificó por la proteína del VIH y cuando el análisis se realizó con todos los pares de codones de VIH-HLA únicos (todas las comparaciones con  $p < 0.05$ , datos no mostrados). Estas observaciones indican, por lo tanto, que la huella asociada a HLA en VIH en México es en promedio significativamente más débil que en Canadá/EUA.



**Figura 27 Huella asociada a HLA débil en México comparada con Canadá/EUA**

Panel A. Comparación pareada de los valores absolutos y transformados de las razones de momios (OR, Valor absoluto de InOR) para todos los HAPs identificados en México y/o Canadá/EUA que fueron restringidos por alelos HLA observados en al menos 10 individuos en ambas cohortes. Panel B. Al igual que el panel A, pero restringido para los HAPs compartidos (aquéllos que fueron identificados en ambas cohortes a  $q < 0.2$  en el análisis original;  $n=131$ ). Los resultados sugieren una huella de HLA significativamente más débil en México comparada con la de Canadá/EUA. Panel C. Diferencia en el porcentaje de personas *expresando* al alelo HLA selector y que albergan la variante de VIH adaptada en México vs. Canadá/EUA; los valores negativos indican que la variante es *menos frecuente* entre los individuos que expresan el alelo HLA selector en México. Panel D. Diferencia en el porcentaje de las personas que *no expresan* el HLA selector y que albergan la variante de VIH adaptada en México vs Canadá/EUA, los valores negativos indican que la variante es *más frecuente* entre los individuos que no expresan el alelo HLA selector en Canadá/EUA. La línea horizontal en la caja denota la mediana, los ejes de la caja denotan el 25 y 74%, los bigotes denotan el 10 y 90%, los datos fuera de los bigotes fueron marcados. El valor de p es derivado de la prueba pareada de Wilcoxon aplicada a la frecuencia de las variantes entre las cohortes.



7.1.6. Explorando las razones por las que la selección asociada a HLA sobre el VIH es débil en México

Dos posibilidades, que no necesariamente son mutuamente excluyentes, podrían explicar la huella asociada a HLA en VIH más escasa y más débil en México. La primera posibilidad es que la respuesta de CTLs restringida por alelos HLA en un codón dado del VIH sea más débil, y/o que el virus muestre una vía de escape menos predecible en México que en otras partes. Por lo tanto, para cada HAP compartido y adaptado restringido por un alelo HLA observado en al menos 10 individuos en ambas cohortes, se comparó la prevalencia de las personas que expresan el alelo HLA selector con la hipótesis de que, si la selección mediada por HLA fuera débil o menos predecible en México, la prevalencia de los polimorfismos en individuos que *expresan* el alelo podría ser menor en México comparada con Canadá/EUA. La segunda posibilidad es que las secuencias de VIH circulantes en México albergan una carga alta de las mutaciones adaptadas a HLA, esto reduce el poder de detectar el enriquecimiento de estas variantes en personas que expresan el alelo HLA selector. Por lo tanto, se comparó la prevalencia de cada HAP compartido en personas que *no expresan* el HLA selector con la hipótesis de que, si la adaptación circulante es más alta en México, estos valores serían en general más altos en México comparados con los observados en Canadá/EUA. Un ejemplo de esto es la asociación ampliamente descrita B\*51:01-RT I135T. A pesar de que fue identificada en ambas cohortes, su valor de OR de selección fue de 1.25 en México vs 2.4 en Canadá/EUA, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=8.4 \times 10^{-7}$ , regresión logística corregida filogenéticamente). Cuando se determinó la frecuencia de I135T en RT en los individuos que expresan o no el alelo B\*51:01 en ambas cohortes se observó que menos del 50% (68/143) de los B\*51:01 que expresan el alelo en México albergan la mutación 135T comparado con dos terceras partes de los individuos que expresan el alelo B\*51:01 en Canadá/EUA (105/144) ( $p<0.0001$ , exacta de Fisher). Esto sugiere que la asociación entre B\*51:01 e I135T es más débil en México porque los CTLs que restringen a B\*51 en esta población no responden tan fuerte (no tienen una presentación de antígeno tan efectiva) o tan frecuentemente en el epítotope TI8 (o que el VIH no escapa de forma tan reproducible en la selección de T en la posición 135 en

respuesta a esta presión) comparado con las poblaciones del norte infectadas por VIH subtipo B. Por otro lado, la prevalencia de RT-I135T en las personas que *no expresan* B\*51:01 es del 20% en ambas cohortes (282/1350 y 256/1330 para México y Canadá/EUA respectivamente; exacta de Fisher  $p=0.3$ ), sugiriendo que la asociación más débil entre los B\*51:01 y RT-I135T en México no es atribuible a frecuencias más elevadas de VIH circulante que alberga esta mutación.

Cuando se aplicó este análisis a todos los 61 HAPs adaptados que se comparten entre las dos cohortes, se observó que, en general, la proporción de individuos que expresan el alelo HLA selector y que albergan la variante adaptada de VIH tuvo una mediana 2.9% *menor* en México en comparación con Canadá/EUA (IQR 11.25-0.65%:  $p=0.0020$ , prueba pareada de Wilcoxon), (**Figura 27C**), apoyando la selección más débil mediada por HLA en México. Sin embargo, la distribución de los datos fue amplia, con ciertos HAPs observados más frecuentemente en una cohorte en comparación con la otra. Por ejemplo, entre los HAPs que fueron observados más frecuentemente entre los individuos que expresan los alelos HLA selectores en Canadá/EUA en comparación con México se encuentran las mutaciones de escape bien caracterizadas restringidas por los alelos protectores, incluyendo Gag B\*57:03-242N (con 45.5% (5/11) de los individuos con el alelo B\*57:03 en México seleccionando N en comparación con 75% (18/24) de los individuos con el alelo B\*57:03 de Canadá/EUA), Gag B\*58:01-242N (60%, 12/20 vs 86.5%, 44/51, para México y Canadá/EUA respectivamente), y B\*51:01-RT 135T (ver arriba). En contraste, una minoría de los HAPs fueron observados más frecuentemente entre las personas que expresan el alelo HLA selector en México, incluyendo Gag B\*57:03-146P (observado en 81.8% vs. 54.8% de los individuos que expresan B\*57:03 en México comparado con Canadá/EUA).

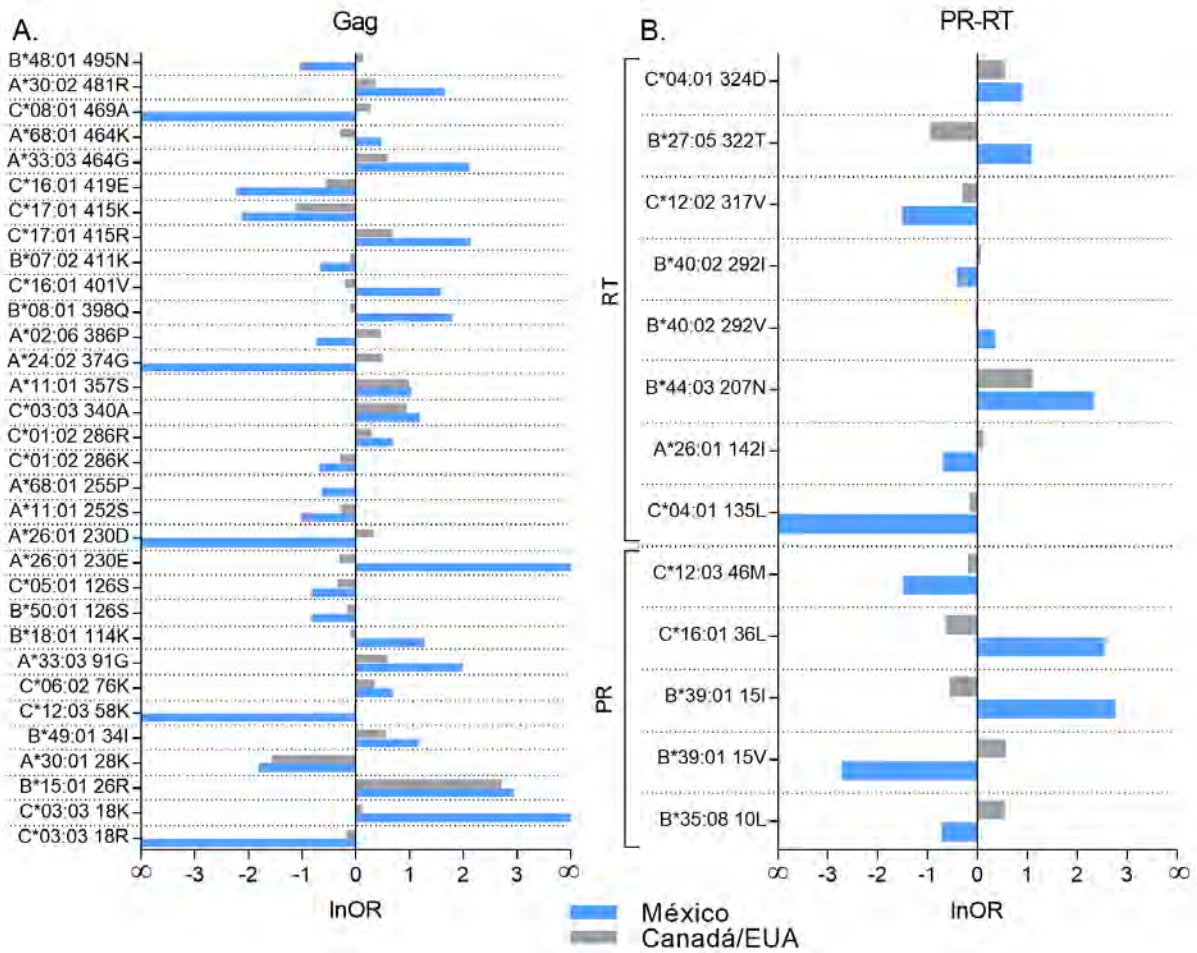
Por otra parte, las frecuencias de los HAPs entre los individuos que *no expresan* el alelo HLA relevante no fueron significativamente diferentes entre las dos cohortes ( $p=0.9$ , prueba pareada de Wilcoxon), aunque se observaron ejemplos de polimorfismos específicos, restringidos por alelos HLA comunes en México, que mostraron mayor frecuencia en personas que no expresan el alelo HLA selector en

comparación con Canadá/EUA (ejemplo, Gag A\*24:02-30R que tiene una frecuencia circulante en México de 54% comparada con 33% en Canadá/EUA; y A\*31:01 – 403K: con 58% en México vs. 37% en Canadá/EUA) ( $p < 0.0001$  para ambos HAPs exacta de Fisher). Considerando todas estas observaciones, los resultados sugieren que, aun cuando una preadaptación del VIH a ciertos alelos HLA comunes en México puede existir, la huella asociada a HLA más escasa y más débil en México puede ser en general atribuible a la débil presión de los CTLs (y/o el escape poco reproducible) en esta población, comparada con Canadá/EUA.

#### 7.1.7. Excepciones: Huellas asociadas a HLA más fuertes en México que en Canadá/EUA

A pesar de que los resultados revelan en general una huella asociada a HLA más débil en VIH en México que en Canadá/EUA, existen algunas excepciones. Para identificar estas diferencias, se tomaron los HAPs identificados en México que fueron restringidos por los alelos HLA observados en un mínimo de 10 individuos en Canadá/EUA y aplicando una regresión logística corregida por filogenia, se compararon las fuerzas de asociación en las cohortes. De los 233 HAPs analizados (137 en Gag y 96 en PR-RT), 45 HAPs (19.3%) mostraron una selección significativamente más fuerte, medida por altos InOR, en México comparado con Canadá/EUA (**Figura 28**). Entre estos estuvieron A\*24:02-374G, A\*02:06-386P, B\*50:01-126S, B\*08:01-398Q en Gag, B\*39:01-15I en PR, y C\*04:01-324D en RT, sugiriendo que estos alelos HLA desarrollan una respuesta y/o una presión inmune más consistente en estos sitios de VIH circulante en la población mexicana comparada con Canadá/EUA. Debe notarse también que no se observaron ejemplos de HAPs mexicanos que tengan selección opuesta con respecto a Canadá/EUA (es decir, donde la asociación de un alelo HLA con VIH en dirección adaptada en México represente una asociación significativa con dirección no-adaptada en Canadá/EUA, o viceversa).





**Figura 28 Polimorfismos de VIH asociados a HLA que mostrarán mayor asociación en Mexico en comparación con Canadá/EUA**

Se tomaron todos los polimorfismos de VIH asociados a los alelos HLA (HAPs) identificados en México que fueron restringidos por alelos HLA observados en al menos 10 individuos en Canadá/EUA, aplicando una regresión logística corregida por filogenia se compararon las fuerzas de asociación entre las cohortes. Se muestran los HAPs que mostraron mayor fuerza de selección asociada a HLA ( $p < 0.05$ ,  $q < 0.2$ ) de forma significativa en Gag (A) y en PR-RT (B). La lista completa de comparaciones está disponible en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

## 7.2. Efecto de la huella asociada a HLA sobre la capacidad replicativa del VIH en México

Se sabe que la respuesta de los linfocitos T citotóxicos, restringida por los alelos HLA de clase I, ejerce una presión inmune muy fuerte sobre el VIH que tiene como consecuencia la selección de variantes virales que llevan mutaciones de escape a dicha respuesta. Los polimorfismos asociados a HLA pueden tener un efecto sobre la capacidad replicativa viral (CRV) y a su vez impactar en la progresión de la infección por VIH.

De manera interesante, aquellos HAPs asociados a los alelos protectores como B\*27/B\*57 frecuentemente seleccionan mutaciones dentro de p24 que reducen la CRV y favorecen la lenta progresión de la infección por VIH.

La cohorte mexicana, en su contexto inmunogenético caracterizado por un enriquecimiento de genes de ancestría amerindia, demostró tener una escasa y débil huella asociada a los alelos HLA. Es importante averiguar si la presencia de estas mutaciones asociadas a los alelos HLA más frecuentes en la población mexicana afectan la CRV.

### 7.2.1. Validación de la generación de virus recombinantes

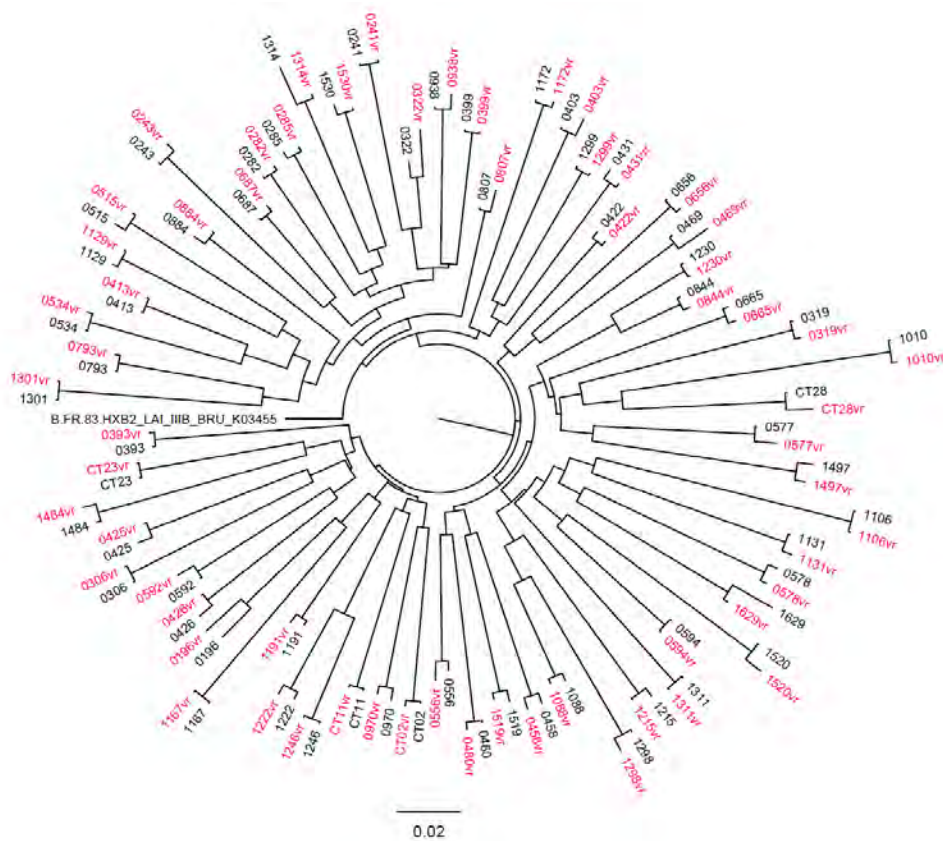
Para verificar que los virus recombinantes generados reflejaran al virus original en plasma, se secuenciaron 62 virus al azar (de los 646 virus totales generados, 9.6%) y se construyó un árbol filogenético con estas secuencias (**Figura 29**). Todas las secuencias provenientes del RNA del virus recombinante generado coincidieron con la secuencia proveniente del RNA del virus a partir de plasma. La mediana de distancia genética entre la secuencia a partir de plasma y la secuencia a partir del virus recombinante fue de 0.0002 (IQR 0.0008 - 0.0041), con una mediana de 4 cambios entre una secuencia y otra (sin tomar en cuenta las mezclas de nucleótidos), resultando en un promedio de similitud de 99% en cada par de secuencias.

Las secuencias provenientes de los virus recombinantes, en general, mostraron tener menos mezclas en sus secuencias (mediana de 2, mínimo 0 – máximo 24) con

respecto a las secuencias provenientes de plasma (mediana 3, mínimo 0 – máximo 103), sin que esto fuera significativamente diferente ( $p=0.1166$ , prueba pareada de Wilcoxon). Estos resultados sugieren que los virus a los que se les midió la CRV reflejan al virus proveniente del plasma de cada individuo.

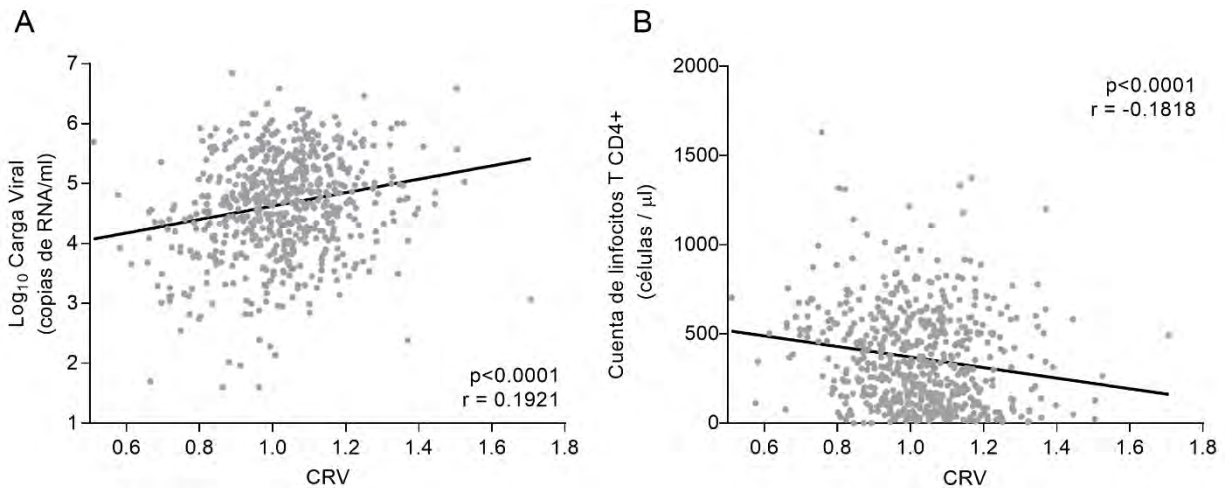
#### 7.2.2. Correlación de la capacidad replicativa con los marcadores de la infección por VIH

Como se sabe, la carga viral en plasma y la cuenta de los linfocitos T CD4+ han sido los marcadores clínicos de elección para determinar el avance de la infección por VIH (248). La mediana de CV ( $\text{Log}_{10}\text{CV}$ , copias de RNA/ml) de los individuos en esta sub-cohorte fue 4.69 (IQR, 4.13-5.24) y la mediana de cuenta de linfocitos T CD4+ fue de 326.6 células/ $\mu\text{l}$  (IQR, 137-541.8). La CRV de los virus quiméricos generados correlacionó positivamente con la CV, ( $r=0.1921$ ,  $p<0.0001$ ; correlación de Spearman) y negativamente con la cuenta de los linfocitos T CD4+ ( $r=-0.1818$ ,  $p<0.0001$ ) (**Figura 30**). Estas correlaciones entre la CRV y los marcadores de la infección por VIH si bien son débiles, sugieren que la CRV puede estar relacionada con la progresión de la infección por VIH. Estos datos coinciden con los datos reportados de CRV de VIH en subtipo B y C (297, 300, 304, 367).



**Figura 29** Árbol filogenético para validar los virus recombinantes generados con las secuencias a partir de plasma

Se muestra un árbol filogenético sin raíz construido con el modelo GRT (general time reverse) con ayuda del programa FastTree de las 62 secuencias de *gag* a partir del RNA proveniente de plasma (negro) y a partir del RNA proveniente de los virus recombinantes generados (rojo).



**Figura 30 Correlación de la CRV de los virus recombinantes con los marcadores de la infección por VIH**

Se muestra la relación de los valores de capacidad replicativa viral de los virus recombinantes con los marcadores de la progresión de la infección por VIH. A. Correlación positiva entre la CRV y la CV (n=644). B. Correlación negativa entre la CRV y la cuenta de Linfocitos T CD4+ (n=607). Las correlaciones fueron calculadas con la prueba de Spearman.

### 7.2.3. Relación entre la capacidad replicativa y los alelos HLA

Algunos estudios previos han encontrado una relación entre algunos alelos HLA protectores y valores bajos niveles de CRV (300, 367), por lo que, como siguiente análisis, se agruparon los valores de CRV de acuerdo con la expresión de los alelos HLA de los individuos de los cuales provenían los virus quiméricos (alelos HLA expresados en al menos 4 individuos) y se compararon los valores de CRV con los individuos que no expresan el alelo HLA. Esta comparación se realizó también con los alelos HLA tipificados a 2 dígitos para incrementar los tamaños de muestra por grupo y aumentar el poder estadístico para detectar asociaciones con valores de CRV (**Figura 31A-C**).

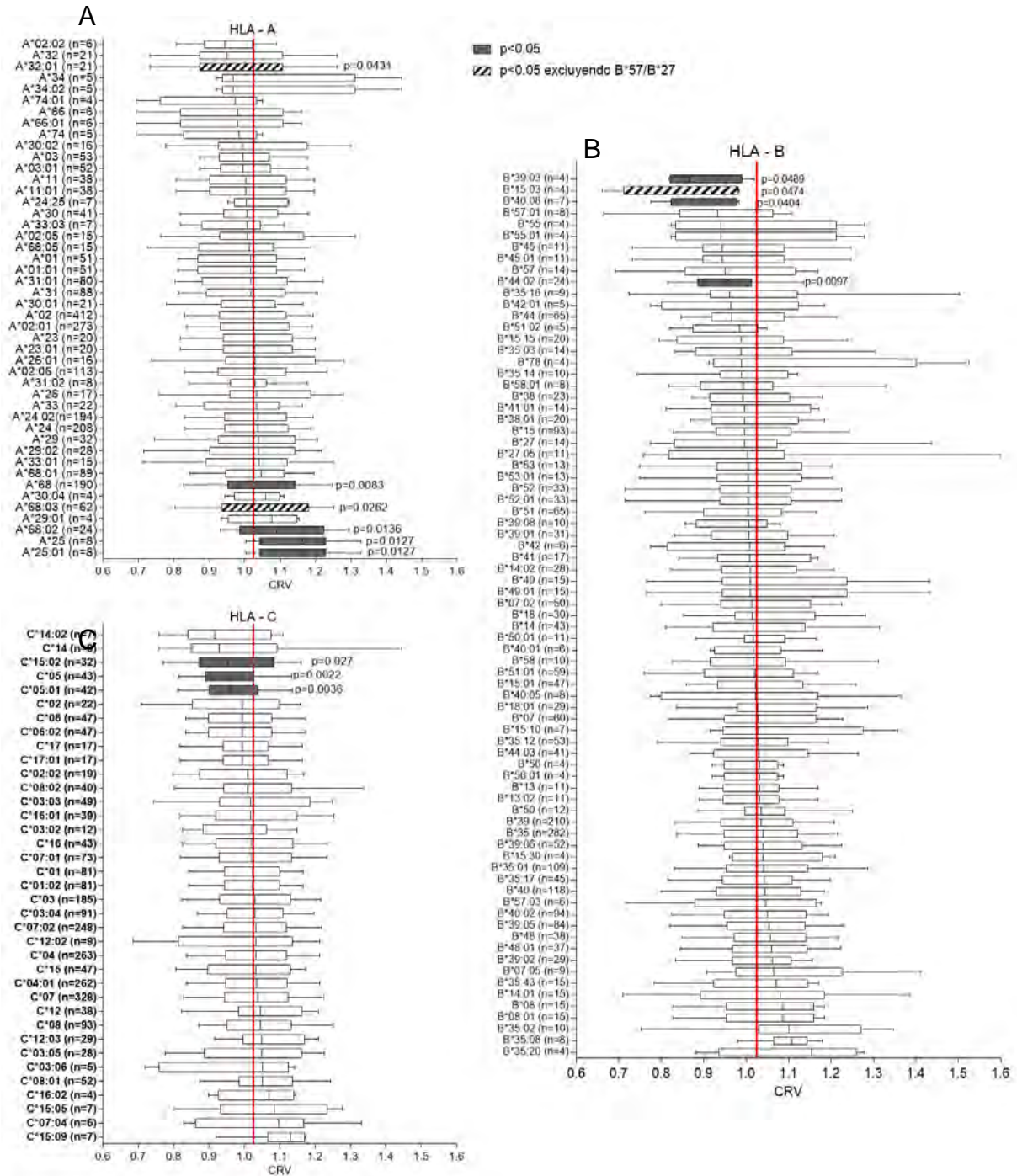
En general, los valores de CRV fueron significativamente diferentes entre el grupo de los individuos que expresaban los alelos HLA-C ( $p=0.0418$ , prueba de Kruskal-Wallis), pero no así para los individuos que expresaban los alelos HLA-A y HLA-B ( $p=0.2440$  y  $p=0.5599$  respectivamente).

Los alelos asociados con valores bajos de CRV fueron principalmente alelos HLA-B y HLA-C: B\*39:03 ( $p=0.0489$ ), B\*40:08 ( $p=0.0404$ ), B\*44:02 ( $p=0.0097$ ), C\*15:02

( $p=0.027$ ), C\*05:01 ( $p=0.0036$ ) y C\*05 (0.0022). Mientras que los alelos HLA-A fueron asociados con valores de CRV altos: A\*68 ( $p=0.0083$ ), A\*68:02 ( $p=0.0136$ ), A\*25 ( $p=0.0127$ ), A\*25:01 ( $p=0.0127$ ) (**Figura 31**).

Como se sabe, los alelos HLA B\*27/B\*57 son alelos ampliamente estudiados y considerados como los alelos de protección canónicos, por su asociación con una lenta progresión de la infección por VIH (revisado en: (344)). Para evitar que estos alelos con efectos significativos sobre la progresión de la infección pudieran enmascarar el efecto de otros alelos con efecto más débil en la población mexicana, se realizó el mismo análisis de asociación de los alelos HLA con los valores de CRV, pero excluyendo a los individuos que expresaran algún alelo B\*57 o B\*27 ( $n=28$ ). Con este análisis, se encontraron también a los alelos A\*32:01 ( $p=0.0431$ ), B\*15:03 ( $p=0.0474$ ) asociados con valores bajos de CRV y al alelo A\*68:03 ( $p=0.0262$ ) asociado con valores altos de CRV (**Figura 31**). Ninguno de los alelos permanece significativo al aplicar la prueba de corrección por múltiples comparaciones. (FDR, valor de  $q$ ).





**Figura 31 Asociación entre la CRV y los alelos HLA**

Las gráficas muestran la mediana de CRV (línea roja vertical), el rango inter-cuartil (los ejes de las cajas) y los percentiles 10-90 (los ejes de los bigotes) de la CRV de los individuos que expresan cada uno de los alelos HLA-A, HLA-B y HLA-C (alelos HLA presentes en  $\geq 4$  individuos). Las cajas grises indican diferencia significativa de los valores de CRV ( $p < 0.05$ ) entre los individuos que expresan el alelo HLA vs los que no expresan dicho alelo (prueba de Mann-Whitney). Las cajas rayadas muestran a los alelos HLA que muestran diferencia significativa de CRV cuando se excluyen a los individuos que expresan los alelos protectores B\*57/B\*27.

#### 7.2.4. Aminoácidos que afectan la CRV del VIH en México

Debido a que la presencia aminoácidos específicos en la secuencia de Gag puede afectar la CRV, se realizó un análisis exploratorio donde se compararon las medianas de CRV de los virus quiméricos que tuvieran en su secuencia viral un aminoácido en particular vs. los virus quiméricos que no tenían dicho aminoácido (prueba de Kruskal-Wallis) para identificar cual aminoácido (presente en  $n \geq 3$  secuencias) pudiera estar asociado con incrementar o disminuir la CRV.

De esta manera, se encontraron 63 aminoácidos en 45 posiciones diferentes dentro de Gag que afectan la CRV (**Figura 32**) ( $p < 0.05$ ). Treinta y nueve aminoácidos estuvieron asociados con valores más altos de CRV cuando estaban presentes, mientras que 24 aminoácidos estuvieron asociados con valores bajos de CRV cuando estaban presentes. La distribución de los aminoácidos que afectan la CRV a lo largo de Gag cambió según la proteína: 26 se encontraron dentro de p17, 16 dentro de p24; 3 en el péptido espaciador p2; 6 dentro de p7 y 12 dentro de p6. Solo 9 aminoácidos continuaron siendo significativos después de corrección por múltiples comparaciones ( $q < 0.2$ ) todos ellos asociados con valores de CRV alta cuando están presentes. Dentro de estos se encuentran: 10G, 12D 82I dentro de p17; dentro de p24 los aminoácidos con efectos significativo en la capacidad replicativa fueron: 186T, 218A, 218P, 219Q, 252H y el aminoácido 463F dentro de la proteína p6 (**Figura 32**)

#### 7.2.5. Efecto de las mutaciones asociadas a HLA sobre la CRV

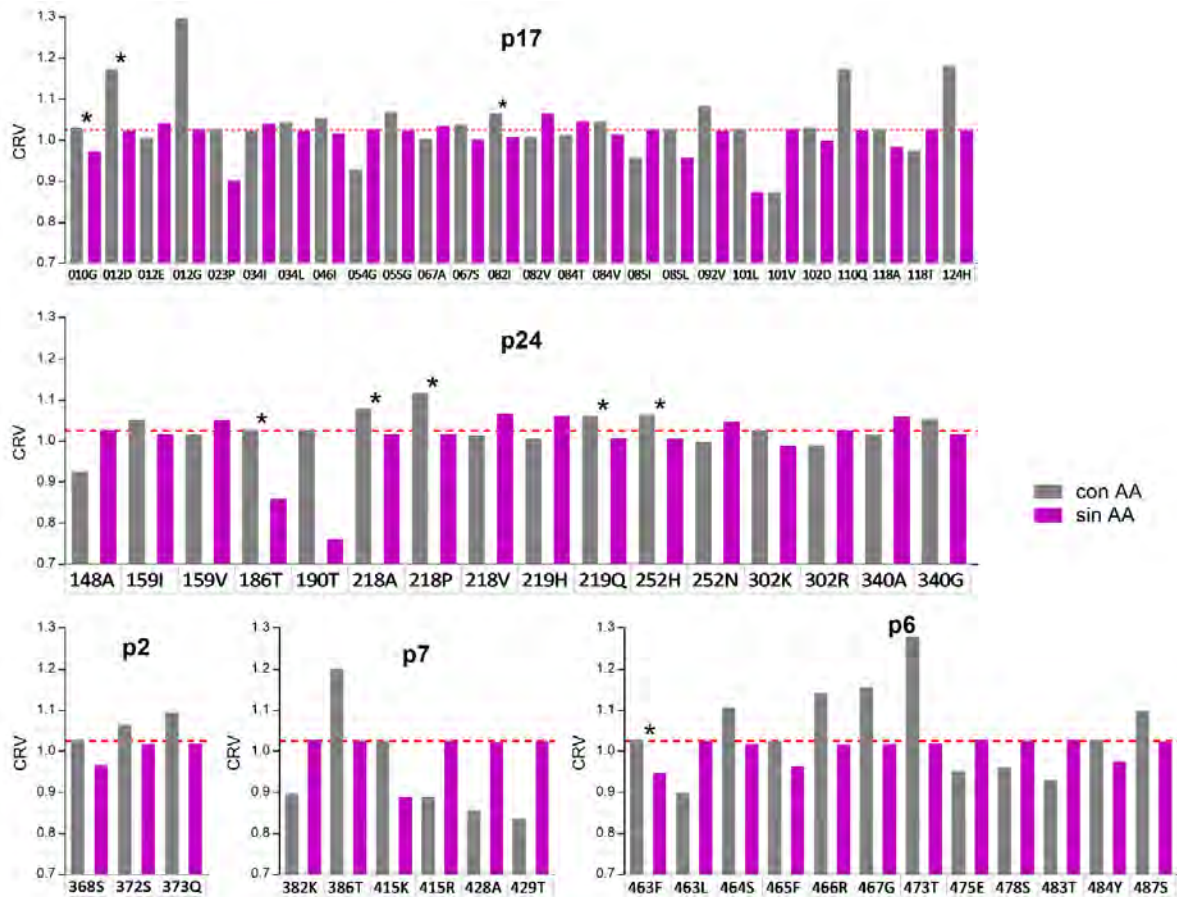
Considerando que los alelos HLA son la fuerza de selección más importante en la evolución del VIH, se tomaron los polimorfismos asociados a los alelos HLA en gag ( $n=201$ , **Figura 23**) y se compararon los valores de CRV de las secuencias que tenían dicho aminoácido vs. los valores de CRV de las secuencias que tenían el aminoácido consenso, para conocer si la presencia de alguno de estos aminoácidos tenía efecto sobre la CRV.

De los 108 HAPs con dirección adaptada encontrados en la población mexicana (ver **Figura 23**), de forma muy interesante se encontraron 9 HAPs que afectaron la CRV



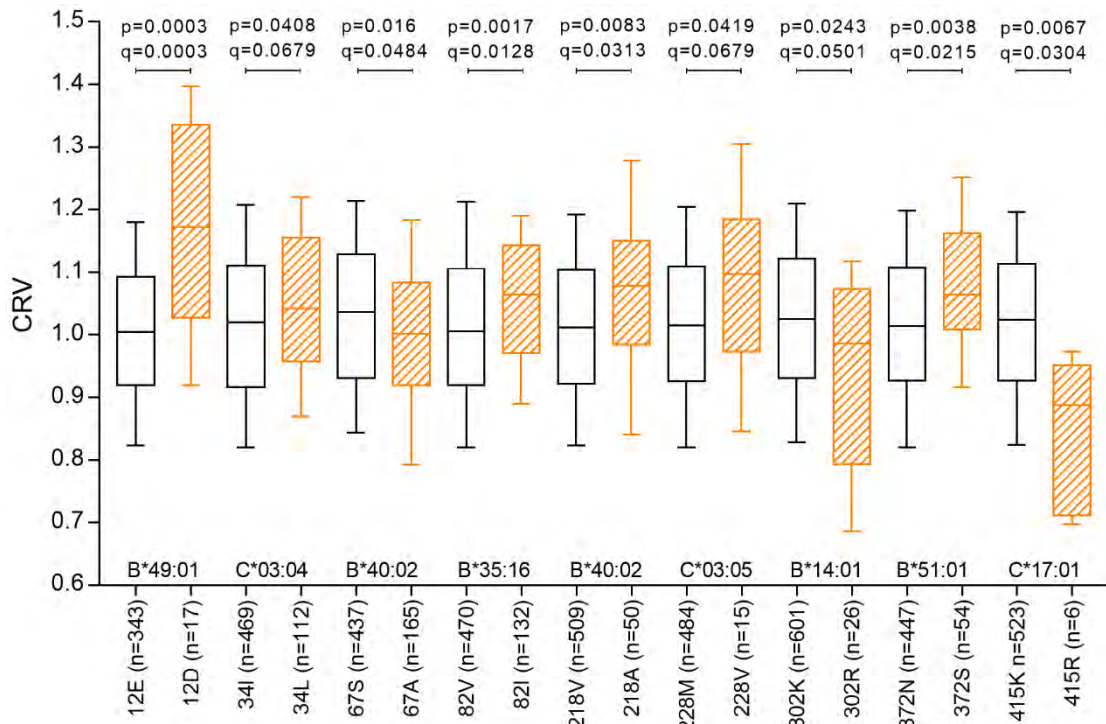
de forma significativa. El 66% (6/9) de estos aminoácidos estuvieron asociados con valores de CRV altas con respecto al aminoácido consenso de México (**Figura 33**).

La distribución de estas mutaciones en las diferentes proteínas de Gag fue: 4 dentro de p17 (3 aumentando la CRV y 1 disminuyéndola); 3 en p24 (2 aumentando la CRV y 1 disminuyéndola); 1 aumentando la CRV dentro de p2 y 1 disminuyendo la CRV en p7.



**Figura 32 Aminoácidos en Gag que afectan la CRV**

La figura muestra las comparaciones de los valores de CRV de las secuencias de Gag que tienen el aminoácido (barras grises) y los que no tienen el aminoácido (barras magenta). La línea roja punteada denota la mediana de CRV general. Todas las posiciones tienen un valor de  $p < 0.05$  (prueba Kruskal-Wallis, con un mínimo de 3 en cada grupo). Los asteriscos marcan sólo aquellas posiciones con  $q < 0.2$ . Los datos completos pueden observarse en la **Tabla S 8**.



**Figura 33 Efecto de los HAPs sobre la capacidad replicativa viral**

La figura muestra los polimorfismos asociados a HLA (HAPs) adaptados y su efecto sobre la CRV. Las cajas naranjas muestran la dispersión de valores de CRV cuando el aminoácido está presente. Las cajas negras muestran la dispersión de valores de CRV cuando se tiene el aminoácido consenso. La línea horizontal dentro de las cajas denota la mediana de CRV, las cajas denotan el percentil 25 y 75, los bigotes denotan el percentil 10 y 90. El alelo mostrado abajo sobre cada par de aminoácidos es el alelo asociado al aminoácido con dirección adaptada. Se muestra el valor de p (prueba de Man-Whitney) y el valor de q para la corrección de múltiples comparaciones.

## 8. Discusión

Si bien los polimorfismos asociados a HLA en VIH han sido estudiados en otras poblaciones (9, 311, 312, 315, 328-330), este estudio es notable debido a que se compara la huella asociada a HLA identificada en México, país caracterizado por una población con una mezcla genética única que incluye componentes de ancestros no solo amerindios y europeos, sino también africanos y del este de Asia (320, 321), con la observada en individuos mayoritariamente caucásicos de Estados Unidos y Canadá (311, 328-330, 368), permitiendo investigar el impacto de la inmunogenética poblacional en la adaptación del VIH en epidemias vecinas, dominadas por el VIH de subtipo B. Se observó que las huellas seleccionadas por los alelos HLA sobre el VIH en México incluyen todas las asociaciones bien conocidas como las restringidas por

los alelos HLA de clase I “protectores” (Gag B\*57:01-T242N, Gag B\*27:05-R264K/L268M (355-359) y RT B\*51:01-I135T (359, 360)), así como también nuevas asociaciones restringidas por alelos HLA enriquecidos en las poblaciones mestizas (B\*39:02, B\*35:12, B\*35:14, A\*02:06, A\*68:03). Estos resultados fortalecen la gran cantidad de evidencia que apoya tanto las vías de escape inmunológicas “universales” como las específicas de cada región atribuibles a la composición inmunogenética de la población hospedera (312, 315).

Una observación que no se esperaba fue que la huella asociada a HLA en México fuera en general más escasa (se observó 61% menos HAPs en México comparado con Canadá/EUA) y en promedio más débil (en términos de valores bajos de razón de momios y altos valores de p) con respecto a la descrita en Canadá/EUA. Mientras que la alta diversidad de alelos HLA y del VIH en México reduce hasta cierto punto el poder estadístico para identificar asociaciones, por la necesidad de corregir para un gran número de comparaciones HLA/VIH, ésta no es la única explicación para nuestras observaciones. Asimismo, se descartaron posibles problemas de tipificación HLA para la población mexicana, altamente mezclada genéticamente, con análisis de sensibilidad detallados (**Figura S 1**). Más bien, la exploración de los datos sugiere que la escasa huella asociada a HLA del VIH en México no es consecuencia de una preadaptación generalizada del virus (319) a los alelos HLA de clase I (aunque algunas excepciones individuales se hicieron notar), sino que podría explicarse por una respuesta de CTLs restringida por HLA débil o poco consistente y/o por una baja reproducibilidad del escape inmune de estas respuestas en la población mexicana. Un ejemplo de esto es la asociación canónica B\*51:01-RT-I135T. A pesar de que las frecuencias de HLA-B\*51:01 son similares en las cohortes, la asociación con el codón RT 135 es significativamente más débil en México en comparación con Canadá/EUA. La observación de que RT-135T no es tan prevalente entre las personas que expresan B\*51:01 en México (47.6%) en comparación con las que lo expresan en Canadá/EUA (72.4%) (nota: lo mismo es cierto cuando se consideran todas las variantes del codón 135 en RT, ejemplo: RT-I135X, el cual se encuentra en 72% de las personas que expresan B\*51:01 en México comparado con 94% de los que lo expresan en Canadá/EUA), pero que la frecuencia de RT-135T es comparable (~20%) en los

individuos que no expresan B\*51:01 en ambas cohortes, sugiere que esta huella de B\*51 es más débil en México y es debida a la débil presión inmunológica mediada por B\*51:01 (y/o a un escape menos reproducible) en México comparado con Canadá/EUA y no debido a la acumulación de esta variante en circulación. Esta observación contrasta con Japón, donde una asociación débil entre B\*51:01 y RT-I135T a nivel poblacional es atribuible a la acumulación de esta variante en circulación de tal manera que se ha convertido en el consenso (281, 312).

Además, una gran fracción de HAPs identificados en México constituyen asociaciones “compartidas” con Canadá/EUA. Por ejemplo, el 36.6% (131/358) de los HAPs identificados en México fueron compartidos con Canadá/EUA (esto significa, que solo el 63.4% fueron específicas de México) mientras que, de las 905 asociaciones identificadas en Canadá/EUA, 774 (85.5%) fueron exclusivamente de esta región y solo 131 (14.5%) fueron compartidas con México. En otras palabras, las “huellas” dejadas en el VIH por los alelos típicamente “mexicanos” (es decir, mestizos) fueron mucho menos de las esperadas dado el tamaño de la cohorte. Además, los valores absolutos de  $-\text{Log}_{10}$  de los valores de p, y de los LnOR de los HAPs únicos en México fueron significativamente más débiles que los observados para HAPs compartidos con Canadá/EUA. Finalmente, vale la pena mencionar, que esta huella asociada a HLA más fuerte en Canadá/EUA comparada con México, no se relaciona a las bajas frecuencias de alelos protectores canónicos en esta última región. Para apoyar esto, se mostraron análisis comparando la proporción de individuos que expresan el HLA selector y que albergan la variante de escapa de interés, los cuales son agnósticos de la frecuencia de los HLA. Por ejemplo, Gag-242N fue observado en el 75% (18/24) de los individuos que expresan B\*57:03 en Canadá/EUA, pero solo en el 45.5% (5/11) de los que lo expresan en México, sugiriendo una fuerza de selección más débil en México independientemente de la prevalencia de B\*57:03. La unión de esta observación sugiere que a nivel poblacional las presiones de HLA en VIH, en particular aquellas atribuibles a los HLA enriquecidos entre mestizos, fueron inherentemente más débiles en México que en Canadá/EUA.

Antes de proponer posibles mecanismos subyacentes, es importante reconocer algunas limitaciones y confusores potenciales del estudio. Primero, las distribuciones de la cuenta de linfocitos T CD4+ sugiere un mayor avance de la infección en la cohorte proveniente de Canadá/EUA en comparación con la cohorte de México; por lo tanto, no se puede descartar un tiempo mayor para la acumulación de las mutaciones de escape dentro del hospedero (y así incrementar la habilidad de detectarlas) en la cohorte de Canadá/EUA. Sin embargo, dado que la mayoría de los escapes ocurren en el primer o segundo año de la infección (369-372), éstos serían suficientemente frecuentes y reproducibles para ser detectados a nivel poblacional tan tempranamente como en los primeros 6 meses post-infección (373). Siendo que las dos cohortes de estudio se encuentran dentro de la infección crónica, es poco probable que esto explique por completo que las huellas asociadas a HLA en VIH sean más débiles en México.

Segundo, el periodo de reclutamiento de la cohorte fue más tardío para México (2000-2014) comparado con Canadá/EUA (1996 – 2004), y la diversidad de las secuencias de VIH fue mayor en México, aumentando la posibilidad de que la epidemia de México pudiera ser más “vieja” al tiempo de muestro que la de Canadá/EUA (374), con la consecuente observación de un virus más pre-adaptado a su población hospedera (281, 375, 376). De ser así, esto podría reducir en general la habilidad de identificar HAPs; sin embargo, no se encontró evidencia suficiente para apoyar una pre-adaptación generalizada del virus a todos los alelos HLA en México (aunque sí se observó pre-adaptación del VIH a ciertos alelos HLA comunes (**Figura 27D**)). Además, a pesar de que ambas epidemias son por el VIH subtipo B, no se puede descartar la posibilidad de que las diferencias regionales en el esqueleto viral puedan influenciar las vías de adaptación. Sin embargo, la entremezcla filogenética de las secuencias de VIH estudiada y la observación de que los consensos de las cohortes difieren en solo 7/934 (0.75%) de los codones, argumentan en contra de este factor como un confusor importante. También es importante notar que, cuando se designa un HAP particular como “compartido” vs. “único” en una cohorte dada, se refiere a un HAP identificado a  $q < 0.2$  en ambos vs. solo en una cohorte respectivamente. Los HAPs “únicos” a una cohorte pueden permanecer presentes en la otra cohorte debajo del umbral de

significancia. Finalmente, no se midieron las respuestas inmunes asociadas a los alelos HLA directamente en este estudio; más bien, se usaron las huellas asociadas a HLA para hacer inferencias con respecto a la fuerza y reproducibilidad de la respuesta inmune celular antiviral restringida por los alelos HLA en una población hospedera (277).

Considerando todo lo anterior, se proponen algunas hipótesis para explicar por qué la presión mediada por HLA en VIH puede ser más débil en México. Primero, es posible que los epítopes blanco de CTLs restringidos por HLA específicos y/o las jerarquías de inmunodominancia, no sean tan consistentes en México como en otras poblaciones. Diferencias inmunogenéticas en el hospedero en genes que codifican para proteínas que interactúan con la molécula HLA - en particular el repertorio de receptores de células T- podrían también explicar un reconocimiento y/o escape diferencial dentro de un epítope de CTLs restringido por HLA en diferentes poblaciones humanas (312). De hecho, la observación de selección diferencial substancial de polimorfismos en el VIH por alelos HLA presentes en ambas cohortes (**Figura 27 y Figura 28**) apoya la posibilidad de que factores del hospedero diferentes al HLA pudieran mediar esas diferencias. Marcadas diferencias en la distribución de los subtipos de alelos HLA (por ejemplo, la vasta diversidad de los subtipos de HLA-B\*35 en México comparado con Canadá/EUA) podría también jugar un papel, ya que HLA relacionados cercanamente con motivos de unión de péptido similares o idénticos, podrían sin embargo tener epítopes blanco a diferentes frecuencias, con diferente avidéz funcional y generar vías de escape diferenciales (312, 351). La posibilidad de las diferencias locus-específicas de los HLA son también interesantes. Consistente con una influencia dominante de los alelos HLA-B en mediar la respuesta inmune anti-VIH (377), >50% de los HAPs identificados en México y en Canadá/EUA fueron restringidos por alelos HLA-B; sin embargo, mientras que en promedio 12 HAPs fueron identificados por cada alelo HLA-B en Canadá/EUA, solo 2.8 HAPs fueron identificados por cada alelo HLA-B en México. En contraste, el número promedio de HAPs por cada alelo HLA-A y HLA-C fue solo dos veces más bajo en México comparado con Canadá/EUA (por ejemplo, 5 y 3.4 por cada HLA-A y HLA-C en México comparado con 11 y 7.8 en Canadá/EUA, respectivamente), planteando la posibilidad de que cada alelo HLA-B individual no

puede restringir respuestas inmunes anti-VIH tan amplias y potentes en México como en otros lugares.

Otro dato interesante, es la observación de una correlación positiva y relativamente fuerte entre la frecuencias HLA y el número de HAPs adaptados en Canadá/EUA (rho de Spearman = 0.4098 y  $p=0.003$  para Gag; rho de Spearman=0.3358 y  $p=0.0062$  para PR-RT), pero no así en México ( $p=0.0954$  and rho de Spearman=0.3358 para Gag y  $p=0.0539$  y rho de Spearman=0.2898 para PR-RT) (datos no mostrados). Algunos ejemplos notables incluyen a B\*35:01 (que restringe 3 asociaciones adaptadas en México y 12 en Canadá/EUA a pesar de estar presente en frecuencias comparables) y el alelo A\*02:01 (que restringe 2 asociaciones adaptadas en México y 8 en Canadá/EUA a pesar de estar presente en frecuencias alélicas comparables entre las cohortes). Presiones de selección convergentes por diferentes alelos HLA en un mismo codón de VIH puede también jugar un papel importante: por ejemplo, el codón RT 135 que alberga HAPs con direcciones diametralmente opuestas, restringidos por alelos HLA diferentes (B\*51:01-135T y B\*15:03-135I), es intrigante que este último HAP se encuentra entre los pocos que son significativamente más fuerte en México que en Canadá/EUA, lo cual podría influir en la fuerza de la asociación B\*51:01-135T en México.

Un aspecto sumamente importante además de caracterizar la huella asociada a alelos HLA sobre el VIH en México, fue conocer si estos polimorfismos están afectando la funcionalidad del virus para replicar y afectar con esto la progresión de la infección por VIH en México.

De manera muy interesante, al comparar la CRV de los alelos HLA, en general no se observó que los alelos HLA-B tuvieran una diferencia significativa de CRV como se ha demostrado previamente en otras cohortes (300, 304). Este resultado fue inesperado, debido a que se ha demostrado que los alelos HLA-B han sido los que muestran un mayor efecto sobre el control del VIH al seleccionar respuestas específicas en Gag (378-381). Este resultado continúa siendo cierto, aun cuando se reduce el número de grupos a comparar realizando el análisis solo con los alelos a 2 dígitos (datos no

mostrados), sugiriendo que este resultado no es debido a un efecto estadístico del número de comparaciones por la alta diversidad de alelos HLA-B presente en México.

Una hipótesis para explicar este resultado es que la cohorte estudiada se encuentra en un estado avanzado de la infección por VIH (mediana de CD4+ de 336.6 células/ $\mu$ l). Esto puede estar disminuyendo la capacidad de encontrar un efecto de los alelos HLA sobre la CRV, ya que sabe que los efectos mostrados por los alelos HLA-B sobre la funcionalidad del VIH, son más fuertes en las etapas tempranas de la infección y estos se pierden al progresar, siendo más difíciles de detectar en las etapas crónicas (304). De los individuos incluidos en el estudio no se conoce la fecha probable de infección para poder estimar el tiempo que llevan en la etapa crónica.

Otro resultado interesante que apoya la hipótesis anterior es que ninguno de los alelos HLA protectores como B\*57:01, B\*57:03 o B\*27:05 presentes en la cohorte mostraron una relación significativa con la CRV. Todos ellos se encuentran disminuyendo la CRV, pero ninguno alcanza el umbral de significancia ( $p < 0.05$ ). Es muy probable, que las mutaciones asociadas a los alelos HLA protectores, implicadas en una disminución de la funcionalidad del virus aparezcan principalmente en etapas tempranas de la infección (277, 284-286) y luego sean compensadas con mutaciones que reestablezcan la capacidad para replicar del VIH. Este hecho dificulta entonces, la detección del efecto que los alelos protectores pudieran tener sobre la CRV a nivel poblacional.

Sin embargo, cabe mencionar, que el alelo A\*68:03, considerado como un alelo amerindio, mostró tener una asociación con valores altos de la CRV. Esto es interesante, debido a que este alelo es muy común en México (expresado en alrededor del 10% de los individuos mexicanos) y porque se ha considerado como un alelo de riesgo en la población mexicana debido a su asociación con los marcadores clínicos de la infección por VIH como lo son: alta CV, baja cuenta de linfocitos T CD4+, bajo % de linfocitos T CD4+, y valores negativos de z-score (relación de la cuenta de linfocitos T CD4+ y la carga viral) (382, 383). Debido a que es un alelo que previamente no se ha descrito, se requieren más estudios para conocer el mecanismo por el cual este alelo se asocia como un alelo de riesgo en la población mexicana.



En un análisis exploratorio de los codones de *gag*, se encontraron 63 alelos asociados con efecto sobre la CRV, el 61% (39/63) fueron asociados con valores altos de CRV mientras que el resto estuvo asociado con valores bajos. Como se esperaba, sólo el 25% (16/63) de los aminoácidos se encontraron dentro de p24. Este resultado apoya la hipótesis en la que p24 es una proteína muy conservada para el VIH, sin embargo, solo 7/16 fueron aminoácidos asociados con la disminución de la CRV y 4 de ellos son aminoácidos que forman parte del consenso en las secuencias de la población mexicana.

Fue muy interesante encontrar un bajo impacto de los HAPs sobre la CRV. De los 108 HAPs con dirección adaptada encontrados en la cohorte de México, sólo el 8% (9/108) se asociaron con efectos sobre la CRV de forma significativa ( $p < 0.05$  y  $q < 0.2$ ). Este resultado puede apoyar la hipótesis de la débil y escasa huella del HLA sobre el VIH, debido a que se encontraron muy pocos HAPs en México y la presencia de estos polimorfismos en la secuencia viral circulante, aparentemente no causan defectos sobre la funcionalidad del VIH.

Cabe mencionar que se requieren estudios más profundos para ciertos alelos y sus HAPs asociados que parecen tener cierto efecto sobre la funcionalidad del virus como lo son los alelos B\*40:02, B\*14:01 y C\*03:04 y así conocer el mecanismo por el cual causan un efecto sobre la CRV. El alelo B\*40:02 que es el tercer alelo HLA-B más frecuente en la cohorte mexicana y que está asociado al HAP S67A, mostró estar asociado con la disminución de la CRV, este resultado coincide con lo previamente descrito en una cohorte de individuos infectados con VIH subtipo B (304).

Otro alelo de interés es el alelo C\*03:04, que es el tercer alelo HLA-C más frecuente de la población mexicana y que su HAP asociado I34L se encontró asociado con valores altos de CRV. Esta posición está implicada en la unión de la MA con el PIP2 y la presencia del residuo de leucina puede estar favoreciendo su función (384), sin embargo, esto debe ser comprobado en estudios posteriores.

Finalmente, el alelo B\*14:01 que, si bien no es un alelo muy frecuente en la población mexicana está asociada al HAP K302R, que se encuentra dentro de la proteína p24. Se sabe que este sitio se encuentra dentro de la región conocida como: región principal

de homología (o MHR por sus siglas en inglés), región involucrada en la interacción de los monómeros de CA-CA en el ensamble de la partícula viral. Por lo que el HAP K302R, pudiera estar asociada a la disminución de la CRV causando defectos en etapas tempranas del ciclo de la replicación viral (385-387) .

Estos resultados serán de gran importancia debido a que, aunque se demostró que en general la huella de HLA sobre el VIH en México es débil y escasa, se sugiere que algunos polimorfismos asociados a los alelos HLA frecuentes en la población mexicana podrían tener un efecto sobre la funcionalidad del virus y pueden impactar en la progresión de la infección por VIH. Es necesario, estudiar estas mutaciones únicas y los epítopes potenciales para identificar el mecanismo por el que se ve afectada la CRV.

En general, estas observaciones resaltan la necesidad de evaluaciones detalladas de las respuestas de CTLs restringidas por los alelos HLA, posiblemente complementado con la caracterización de la diversidad genética y funcional de los receptores de células T en la población mestiza mexicana para la selección de los epítopes de VIH restringida por los alelos HLA. La observación de este trabajo, también soporta la extensión del análisis a otras proteínas inmunogenéticas de VIH como Nef, la cual ha mostrado tener una alta densidad de HAPs en otras poblaciones (9, 277, 312, 330).

## 9. Conclusiones y perspectivas

Los estudios comparativos de la huella asociada a HLA en diferentes poblaciones son relevantes para el diseño de vacunas contra el VIH debido a que dan luz acerca del grado en el cual las regiones virales inmunogénicas – y las vías de escape - son universales vs. específicas de cada población. Combinada con información sobre la conservación de las secuencias, costos en CRV y mecanismos de escape, la información sobre la huella asociada a HLA en el VIH puede usarse para identificar regiones virales inmunogénicas pero limitadas en cuanto a su variabilidad, así como sus variantes comunes en las secuencias virales circulantes, para su inclusión en vacunas potenciales. En particular, la huella asociada a HLA puede guiar el descubrimiento de nuevos epítopes y/o regiones inmunogénicas (388, 389), lo cual

puede ser particularmente importante en poblaciones aún no estudiadas y con una distribución de alelos HLA única. La huella asociada a HLA puede también ser útil en el contexto de vacunas terapéuticas para la erradicación del reservorio viral (390) – por ejemplo, analizando las secuencias del reservorio de VIH autólogo se puede evaluar la carga de mutaciones de escape en el mismo. Nuestro estudio aporta a un creciente cuerpo de evidencia que apoya que la huella asociada a HLA en el VIH tiene un componente específico para diferentes poblaciones, además de un componente universal; incluso entre epidemias vecinas donde circula el mismo subtipo de VIH. Mientras que la identificación de regiones inmunogénicas compartidas en Gag y Pol podría apoyar la idea de una vacuna contra el VIH subtipo B adaptada a la diversidad de las secuencias virales en Norte América, la identificación de nuevas vías de adaptación restringidas por alelos HLA típicamente mestizos, y más importantemente, la inesperada observación de una huella asociada a HLA en VIH significativamente más escasa y débil en México, plantea nuevas preguntas con respecto a la fuerza y a la calidad de la inmunidad antiviral restringida por HLA en la población mestiza mexicana y sobre qué implicaciones pudiera esto tener para una respuesta inmune inducida por una vacuna. Para contestar estas preguntas, se requiere una caracterización detallada de las respuestas de CTLs restringidas por los alelos HLA en esta población única.

## 10. Referencias

1. **Berman HM, Bhat TN, Bourne PE, Feng Z, Gilliland G, Weissig H, Westbrook J.** 2000. The Protein Data Bank and the challenge of structural genomics. *Nat Struct Biol* **7 Suppl**:957-959.
2. **Goulder PJ, Watkins DI.** 2008. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol* **8**:619-630.
3. **Sharp PM, Hahn BH.** 2011. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* **1**:a006841.
4. **Delaporte E, Janssens W, Peeters M, Buve A, Dibanga G, Perret JL, Ditsambou V, Mba JR, Courbot MC, Georges A, Bourgeois A, Samb B, Henzel D, Heyndrickx L, Fransen K, van der Groen G, Larouze B.** 1996. Epidemiological and molecular characteristics of HIV infection in Gabon, 1986-1994. *AIDS* **10**:903-910.
5. **Janssens W, Nkengasong JN, Heyndrickx L, Fransen K, Ndumbe PM, Delaporte E, Peeters M, Perret JL, Ndoumou A, Atende C, et al.** 1994. Further evidence of the presence of genetically aberrant HIV-1 strains in Cameroon and Gabon. *AIDS* **8**:1012-1013.
6. **Mokili JL, Rogers M, Carr JK, Simmonds P, Bopopi JM, Foley BT, Korber BT, Birx DL, McCutchan FE.** 2002. Identification of a novel clade of human immunodeficiency virus type 1 in Democratic Republic of Congo. *AIDS Res Hum Retroviruses* **18**:817-823.
7. **Mokili JL, Wade CM, Burns SM, Cutting WA, Bopopi JM, Green SD, Peutherer JF, Simmonds P.** 1999. Genetic heterogeneity of HIV type 1 subtypes in Kimpese, rural Democratic Republic of Congo. *AIDS Res Hum Retroviruses* **15**:655-664.
8. **Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Robertson D, Ilunga W, Sema H, Tshimanga K, Bongo B, Delaporte E.** 2000. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *J Virol* **74**:10498-10507.
9. **Carlson JM, Brumme ZL, Rousseau CM, Brumme CJ, Matthews P, Kadie C, Mullins JI, Walker BD, Harrigan PR, Goulder PJ, Heckerman D.** 2008. Phylogenetic dependency networks: inferring patterns of CTL escape and codon covariation in HIV-1 Gag. *PLoS Comput Biol* **4**:e1000225.
10. **UNAIDS.** 2016. Core Epidemiology Slides.
11. **Maartens G, Celum C, Lewin SR.** 2014. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* **384**:258-271.
12. **Kindt J, Thomas RAG, Barbara A. Osborne.** 2007. *Inmunología de Kuby*, sexta ed. McGraw Hill Interamericana, México.
13. **LANL.** CTL/CD8+ T Cell Epiopie Database.
14. **Goodsell D.** 2011. The structural biology of HIV, PDB.
15. **Staff LAHSDaA.** 2017. HIV Sequence Compendium 2017. Theoretical Biology and Biophysics, New Mexico, USA.
16. **Hemelaar J.** 2012. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med* **18**:182-192.
17. **Engelman A, Cherepanov P.** 2012. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol* **10**:279-290.
18. **ONUSIDA.** 2017. Hoja Informaiva, Julio 2017.
19. **UNAIDS.** 2017. Ending AIDS. Progress towards the 90-90-90 targets. Global AIDS update 2017.
20. **ONUSIDA.** 2016. El Sida en Cifras 2015. [http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015](http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015). Accessed
21. **CENSIDA.** 2017. Boletín de Atención Integral de Personas con VIH (enero - marzo 2017). Centro Nacional para la Prevención y el control de VIH y el SIDA, Tercera Epoca.
22. **CENSIDA.** 2016. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México.
23. **CENSIDA.** 2015. Informe Nacional de Avances en la Respuesta al VIH y el SIDA. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA,
24. **CENSIDA.** 2016. Boletín Día Mundial del SIDA 2016.
25. **Sharp PM, Bailes E, Robertson DL, Gao F, Hahn BH.** 1999. Origins and evolution of AIDS viruses. *Biol Bull* **196**:338-342.

26. **Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM.** 2000. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* **287**:607-614.
27. **Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Chen Y, Wain LV, Liegeois F, Loul S, Ngole EM, Bienvenue Y, Delaporte E, Brookfield JF, Sharp PM, Shaw GM, Peeters M, Hahn BH.** 2006. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* **313**:523-526.
28. **Neel C, Etienne L, Li Y, Takehisa J, Rudicell RS, Bass IN, Moudindo J, Mebenga A, Esteban A, Van Heuverswyn F, Liegeois F, Kranzusch PJ, Walsh PD, Sanz CM, Morgan DB, Ndjango JB, Plantier JC, Locatelli S, Gonder MK, Leendertz FH, Boesch C, Todd A, Delaporte E, Mpoudi-Ngole E, Hahn BH, Peeters M.** 2010. Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in wild-living gorillas. *J Virol* **84**:1464-1476.
29. **Rudicell RS, Holland Jones J, Wroblewski EE, Learn GH, Li Y, Robertson JD, Greengrass E, Grossmann F, Kamenya S, Pintea L, Mjungu DC, Lonsdorf EV, Mosser A, Lehman C, Collins DA, Keele BF, Goodall J, Hahn BH, Pusey AE, Wilson ML.** 2010. Impact of simian immunodeficiency virus infection on chimpanzee population dynamics. *PLoS Pathog* **6**:e1001116.
30. **Santiago ML, Rodenburg CM, Kamenya S, Bibollet-Ruche F, Gao F, Bailes E, Meleth S, Soong SJ, Kilby JM, Moldoveanu Z, Fahey B, Muller MN, Ayouba A, Nerrienet E, McClure HM, Heeney JL, Pusey AE, Collins DA, Boesch C, Wrangham RW, Goodall J, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH.** 2002. SIVcpz in wild chimpanzees. *Science* **295**:465.
31. **Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, Roelants G, Wain-Hobson S.** 1990. Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* **345**:356-359.
32. **Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH.** 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* **397**:436-441.
33. **Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR.** 1989. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* **339**:389-392.
34. **Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M.** 1987. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* **326**:662-669.
35. **de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL.** 2008. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol* **16**:588-595.
36. **Ishikawa K, Janssens W, Banor JS, Shinno T, Piedade J, Sata T, Ampofo WK, Brandful JA, Koyanagi Y, Yamamoto N, Canas-Ferreira WF, Adu-Sarkodie Y, Kurata T.** 2001. Genetic analysis of HIV type 2 from Ghana and Guinea-Bissau, West Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* **17**:1661-1663.
37. **Pieniazek D, Ellenberger D, Janini LM, Ramos AC, Nkengasong J, Sassan-Morokro M, Hu DJ, Coulibally IM, Ekpini E, Bandea C, Tanuri A, Greenberg AE, Wiktor SZ, Rayfield MA.** 1999. Predominance of human immunodeficiency virus type 2 subtype B in Abidjan, Ivory Coast. *AIDS Res Hum Retroviruses* **15**:603-608.
38. **Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V.** 2001. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull* **58**:19-42.
39. **Mauclere P, Loussert-Ajaka I, Damond F, Fagot P, Souquieres S, Monny Lobe M, Mbopi Keou FX, Barre-Sinoussi F, Saragosti S, Brun-Vezinet F, Simon F.** 1997. Serological and virological characterization of HIV-1 group O infection in Cameroon. *AIDS* **11**:445-453.
40. **Peeters M, Gueye A, Mboup S, Bibollet-Ruche F, Ekaza E, Mulanga C, Ouedrigo R, Gandji R, Mpele P, Dibanga G, Koumare B, Saidou M, Esu-Williams E, Lombart JP, Badombena W, Luo N, Vanden Haesevelde M, Delaporte E.** 1997. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* **11**:493-498.
41. **Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Leme V, Damond F, Robertson DL, Simon F.** 2009. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* **15**:871-872.
42. **Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, Mbanya D, Kaptue L, Ndembi N, Gurtler L, Devare S, Brennan CA.** 2011. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol* **85**:1403-1407.

43. **Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S.** 2006. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS* **20**:W13-23.
44. **Sattentau QJ, Weiss RA.** 1988. The CD4 antigen: physiological ligand and HIV receptor. *Cell* **52**:631-633.
45. **Zhu P, Liu J, Bess J, Jr., Chertova E, Lifson JD, Grise H, Ofek GA, Taylor KA, Roux KH.** 2006. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature* **441**:847-852.
46. **Arthur LO, Bess JW, Jr., Sowder RC, 2nd, Benveniste RE, Mann DL, Chermann JC, Henderson LE.** 1992. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. *Science* **258**:1935-1938.
47. **Isel C, Lanchy JM, Le Grice SF, Ehresmann C, Ehresmann B, Marquet R.** 1996. Specific initiation and switch to elongation of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription require the post-transcriptional modifications of primer tRNA<sup>3</sup>Lys. *EMBO J* **15**:917-924.
48. **Sattentau QJ, Stevenson M.** 2016. Macrophages and HIV-1: An Unhealthy Constellation. *Cell Host Microbe* **19**:304-310.
49. **Saphire AC, Bobardt MD, Zhang Z, David G, Gallay PA.** 2001. Syndecans serve as attachment receptors for human immunodeficiency virus type 1 on macrophages. *J Virol* **75**:9187-9200.
50. **Cicala C, Martinelli E, McNally JP, Goode DJ, Gopaul R, Hiatt J, Jelacic K, Kottlil S, Macleod K, O'Shea A, Patel N, Van Ryk D, Wei D, Pascuccio M, Yi L, McKinnon L, Izulla P, Kimani J, Kaul R, Fauci AS, Arthos J.** 2009. The integrin alpha4beta7 forms a complex with cell-surface CD4 and defines a T-cell subset that is highly susceptible to infection by HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**:20877-20882.
51. **Orloff GM, Orloff SL, Kennedy MS, Maddon PJ, McDougal JS.** 1991. Penetration of CD4 T cells by HIV-1. The CD4 receptor does not internalize with HIV, and CD4-related signal transduction events are not required for entry. *J Immunol* **146**:2578-2587.
52. **Hartley O, Klasse PJ, Sattentau QJ, Moore JP.** 2005. V3: HIV's switch-hitter. *AIDS Res Hum Retroviruses* **21**:171-189.
53. **Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, Berger EA.** 1996. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* **272**:1955-1958.
54. **Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR.** 1996. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* **381**:661-666.
55. **Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA.** 1996. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* **272**:872-877.
56. **Berger EA.** 1998. HIV entry and tropism. When one receptor is not enough. *Adv Exp Med Biol* **452**:151-157.
57. **Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ.** 1996. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* **273**:1856-1862.
58. **Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M.** 1996. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* **382**:722-725.
59. **Ho Tsong Fang R, Colantonio AD, Uittenbogaart CH.** 2008. The role of the thymus in HIV infection: a 10 year perspective. *AIDS* **22**:171-184.
60. **Combadiere C, Salzwedel K, Smith ED, Tiffany HL, Berger EA, Murphy PM.** 1998. Identification of CX3CR1. A chemotactic receptor for the human CX3C chemokine fractalkine and a fusion coreceptor for HIV-1. *J Biol Chem* **273**:23799-23804.
61. **Doms RW, Trono D.** 2000. The plasma membrane as a combat zone in the HIV battlefield. *Genes Dev* **14**:2677-2688.

62. **Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA.** 2004. The CCR5 and CXCR4 coreceptors--central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* **20**:111-126.
63. **Samson M, Edinger AL, Stordeur P, Rucker J, Verhasselt V, Sharron M, Govaerts C, Mollereau C, Vassart G, Doms RW, Parmentier M.** 1998. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur J Immunol* **28**:1689-1700.
64. **Shimizu N, Tanaka A, Mori T, Ohtsuki T, Hoque A, Jinno-Oue A, Apichartpiyakul C, Kusagawa S, Takebe Y, Hoshino H.** 2008. A formylpeptide receptor, FPRL1, acts as an efficient coreceptor for primary isolates of human immunodeficiency virus. *Retrovirology* **5**:52.
65. **Simmons G, Reeves JD, Hibbitts S, Stine JT, Gray PW, Proudfoot AE, Clapham PR.** 2000. Co-receptor use by HIV and inhibition of HIV infection by chemokine receptor ligands. *Immunol Rev* **177**:112-126.
66. **Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS.** 1997. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* **89**:263-273.
67. **Weissenhorn W, Dessen A, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC.** 1997. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature* **387**:426-430.
68. **Melikyan GB.** 2008. Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm. *Retrovirology* **5**:111.
69. **Benjamin J, Ganser-Pornillos BK, Tivol WF, Sundquist WI, Jensen GJ.** 2005. Three-dimensional structure of HIV-1 virus-like particles by electron cryotomography. *J Mol Biol* **346**:577-588.
70. **Ganser BK, Li S, Klishko VY, Finch JT, Sundquist WI.** 1999. Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core. *Science* **283**:80-83.
71. **Li S, Hill CP, Sundquist WI, Finch JT.** 2000. Image reconstructions of helical assemblies of the HIV-1 CA protein. *Nature* **407**:409-413.
72. **Briggs JA, Wilk T, Welker R, Krausslich HG, Fuller SD.** 2003. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. *EMBO J* **22**:1707-1715.
73. **Vogt VM.** 1997. Retroviral Virions and Genomes, p 27 - 69. *In Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE (ed), Retroviruses*, Cold Spring Harbor (NY).
74. **Bukrinsky M.** 2004. A hard way to the nucleus. *Mol Med* **10**:1-5.
75. **Lehmann-Che J, Saib A.** 2004. Early stages of HIV replication: how to hijack cellular functions for a successful infection. *AIDS Rev* **6**:199-207.
76. **Suzuki Y, Craigie R.** 2007. The road to chromatin - nuclear entry of retroviruses. *Nat Rev Microbiol* **5**:187-196.
77. **Dvorin JD, Malim MH.** 2003. Intracellular trafficking of HIV-1 cores: journey to the center of the cell. *Curr Top Microbiol Immunol* **281**:179-208.
78. **Warren K, Warrilow D, Meredith L, Harrich D.** 2009. Reverse Transcriptase and Cellular Factors: Regulators of HIV-1 Reverse Transcription. *Viruses* **1**:873-894.
79. **Warren K, Wei T, Li D, Qin F, Warrilow D, Lin MH, Sivakumaran H, Apolloni A, Abbott CM, Jones A, Anderson JL, Harrich D.** 2012. Eukaryotic elongation factor 1 complex subunits are critical HIV-1 reverse transcription cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**:9587-9592.
80. **Yang R, Aiken C.** 2007. A mutation in alpha helix 3 of CA renders human immunodeficiency virus type 1 cyclosporin A resistant and dependent: rescue by a second-site substitution in a distal region of CA. *J Virol* **81**:3749-3756.
81. **Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J.** 2004. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* **427**:848-853.
82. **Yamashita M, Emerman M.** 2009. Cellular restriction targeting viral capsids perturbs human immunodeficiency virus type 1 infection of nondividing cells. *J Virol* **83**:9835-9843.
83. **Lightfoote MM, Coligan JE, Folks TM, Fauci AS, Martin MA, Venkatesan S.** 1986. Structural characterization of reverse transcriptase and endonuclease polypeptides of the acquired immunodeficiency syndrome retrovirus. *J Virol* **60**:771-775.
84. **Kohlstaedt LA, Wang J, Friedman JM, Rice PA, Steitz TA.** 1992. Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science* **256**:1783-1790.

85. **Jacobo-Molina A, Ding J, Nanni RG, Clark AD, Jr., Lu X, Tantillo C, Williams RL, Kamer G, Ferris AL, Clark P, et al.** 1993. Crystal structure of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase complexed with double-stranded DNA at 3.0 Å resolution shows bent DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**:6320-6324.
86. **Charneau P, Alizon M, Clavel F.** 1992. A second origin of DNA plus-strand synthesis is required for optimal human immunodeficiency virus replication. *J Virol* **66**:2814-2820.
87. **Hungnes O, Tjotta E, Grinde B.** 1992. Mutations in the central polypurine tract of HIV-1 result in delayed replication. *Virology* **190**:440-442.
88. **Swanstrom R, Varmus HE, Bishop JM.** 1981. The terminal redundancy of the retrovirus genome facilitates chain elongation by reverse transcriptase. *J Biol Chem* **256**:1115-1121.
89. **Khan MA, Goila-Gaur R, Kao S, Miyagi E, Walker RC, Jr., Strebel K.** 2009. Encapsidation of APOBEC3G into HIV-1 virions involves lipid raft association and does not correlate with APOBEC3G oligomerization. *Retrovirology* **6**:99.
90. **Mangeat B, Turelli P, Caron G, Friedli M, Perrin L, Trono D.** 2003. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. *Nature* **424**:99-103.
91. **Conticello SG, Harris RS, Neuberger MS.** 2003. The Vif protein of HIV triggers degradation of the human antiretroviral DNA deaminase APOBEC3G. *Curr Biol* **13**:2009-2013.
92. **Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D.** 2003. HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. *Nat Med* **9**:1398-1403.
93. **Baldauf HM, Pan X, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, Burggraf M, Schenkova K, Ambiel I, Wabnitz G, Gramberg T, Panitz S, Flory E, Landau NR, Sertel S, Rutsch F, Lasitschka F, Kim B, Konig R, Fackler OT, Keppler OT.** 2012. SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4(+) T cells. *Nat Med* **18**:1682-1687.
94. **Wu L.** 2012. SAMHD1: a new contributor to HIV-1 restriction in resting CD4+ T-cells. *Retrovirology* **9**:88.
95. **Berger A, Sommer AF, Zwarg J, Hamdorf M, Welzel K, Esly N, Panitz S, Reuter A, Ramos I, Jatiani A, Mulder LC, Fernandez-Sesma A, Rutsch F, Simon V, Konig R, Flory E.** 2011. SAMHD1-deficient CD14+ cells from individuals with Aicardi-Goutieres syndrome are highly susceptible to HIV-1 infection. *PLoS Pathog* **7**:e1002425.
96. **St Gelais C, de Silva S, Amie SM, Coleman CM, Hoy H, Hollenbaugh JA, Kim B, Wu L.** 2012. SAMHD1 restricts HIV-1 infection in dendritic cells (DCs) by dNTP depletion, but its expression in DCs and primary CD4+ T-lymphocytes cannot be upregulated by interferons. *Retrovirology* **9**:105.
97. **Goldstone DC, Ennis-Adeniran V, Hedden JJ, Groom HC, Rice GI, Christodoulou E, Walker PA, Kelly G, Haire LF, Yap MW, de Carvalho LP, Stoye JP, Crow YJ, Taylor IA, Webb M.** 2011. HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase. *Nature* **480**:379-382.
98. **Powell RD, Holland PJ, Hollis T, Perrino FW.** 2011. Aicardi-Goutieres syndrome gene and HIV-1 restriction factor SAMHD1 is a dGTP-regulated deoxynucleotide triphosphohydrolase. *J Biol Chem* **286**:43596-43600.
99. **Descours B, Cribier A, Chable-Bessia C, Ayinde D, Rice G, Crow Y, Yatim A, Schwartz O, Laguette N, Benkirane M.** 2012. SAMHD1 restricts HIV-1 reverse transcription in quiescent CD4(+) T-cells. *Retrovirology* **9**:87.
100. **Hrecka K, Hao C, Gierszewska M, Swanson SK, Kesik-Brodacka M, Srivastava S, Florens L, Washburn MP, Skowronski J.** 2011. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* **474**:658-661.
101. **Karageorgos L, Li P, Burrell C.** 1993. Characterization of HIV replication complexes early after cell-to-cell infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* **9**:817-823.
102. **Miller MD, Farnet CM, Bushman FD.** 1997. Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition. *J Virol* **71**:5382-5390.
103. **Bukrinsky MI, Sharova N, McDonald TL, Pushkarskaya T, Tarpley WG, Stevenson M.** 1993. Association of integrase, matrix, and reverse transcriptase antigens of human immunodeficiency virus type 1 with viral nucleic acids following acute infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**:6125-6129.



104. **Bouyac-Bertoia M, Dvorin JD, Fouchier RA, Jenkins Y, Meyer BE, Wu LI, Emerman M, Malim MH.** 2001. HIV-1 infection requires a functional integrase NLS. *Mol Cell* **7**:1025-1035.
105. **Bukrinsky MI, Haggerty S, Dempsey MP, Sharova N, Adzhubel A, Spitz L, Lewis P, Goldfarb D, Emerman M, Stevenson M.** 1993. A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. *Nature* **365**:666-669.
106. **Heinzinger NK, Bukrinsky MI, Haggerty SA, Ragland AM, Kewalramani V, Lee MA, Gendelman HE, Ratner L, Stevenson M, Emerman M.** 1994. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**:7311-7315.
107. **Schaller T, Ocwieja KE, Rasaiyaah J, Price AJ, Brady TL, Roth SL, Hue S, Fletcher AJ, Lee K, KewalRamani VN, Noursadeghi M, Jenner RG, James LC, Bushman FD, Towers GJ.** 2011. HIV-1 capsid-cyclophilin interactions determine nuclear import pathway, integration targeting and replication efficiency. *PLoS Pathog* **7**:e1002439.
108. **Gallay P, Hope T, Chin D, Trono D.** 1997. HIV-1 infection of nondividing cells through the recognition of integrase by the importin/karyopherin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**:9825-9830.
109. **Ao Z, Danappa Jayappa K, Wang B, Zheng Y, Kung S, Rassart E, Depping R, Kohler M, Cohen EA, Yao X.** 2010. Importin alpha3 interacts with HIV-1 integrase and contributes to HIV-1 nuclear import and replication. *J Virol* **84**:8650-8663.
110. **Ao Z, Huang G, Yao H, Xu Z, Labine M, Cochrane AW, Yao X.** 2007. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 integrase with cellular nuclear import receptor importin 7 and its impact on viral replication. *J Biol Chem* **282**:13456-13467.
111. **Fassati A, Gorlich D, Harrison I, Zaytseva L, Mingot JM.** 2003. Nuclear import of HIV-1 intracellular reverse transcription complexes is mediated by importin 7. *EMBO J* **22**:3675-3685.
112. **Christ F, Thys W, De Rijck J, Gijsbers R, Albanese A, Arosio D, Emiliani S, Rain JC, Benarous R, Cereseto A, Debyser Z.** 2008. Transportin-SR2 imports HIV into the nucleus. *Curr Biol* **18**:1192-1202.
113. **Larue R, Gupta K, Wuensch C, Shkriabai N, Kessl JJ, Danhart E, Feng L, Taltynov O, Christ F, Van Duyne GD, Debyser Z, Foster MP, Kvaratskhelia M.** 2012. Interaction of the HIV-1 intasome with transportin 3 protein (TNPO3 or TRN-SR2). *J Biol Chem* **287**:34044-34058.
114. **Woodward CL, Prakobwanakit S, Mosessian S, Chow SA.** 2009. Integrase interacts with nucleoporin NUP153 to mediate the nuclear import of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* **83**:6522-6533.
115. **Fouchier RA, Meyer BE, Simon JH, Fischer U, Albright AV, Gonzalez-Scarano F, Malim MH.** 1998. Interaction of the human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein with the nuclear pore complex. *J Virol* **72**:6004-6013.
116. **Le Rouzic E, Mousnier A, Rustum C, Stutz F, Hallberg E, Dargemont C, Benichou S.** 2002. Docking of HIV-1 Vpr to the nuclear envelope is mediated by the interaction with the nucleoporin hCG1. *J Biol Chem* **277**:45091-45098.
117. **Brown PO, Bowerman B, Varmus HE, Bishop JM.** 1989. Retroviral integration: structure of the initial covalent product and its precursor, and a role for the viral IN protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**:2525-2529.
118. **Fujiwara T, Mizuuchi K.** 1988. Retroviral DNA integration: structure of an integration intermediate. *Cell* **54**:497-504.
119. **Li Y, Kappes JC, Conway JA, Price RW, Shaw GM, Hahn BH.** 1991. Molecular characterization of human immunodeficiency virus type 1 cloned directly from uncultured human brain tissue: identification of replication-competent and -defective viral genomes. *J Virol* **65**:3973-3985.
120. **Farnet CM, Haseltine WA.** 1991. Circularization of human immunodeficiency virus type 1 DNA in vitro. *J Virol* **65**:6942-6952.
121. **Yan N, Cherepanov P, Daigle JE, Engelman A, Lieberman J.** 2009. The SET complex acts as a barrier to autointegration of HIV-1. *PLoS Pathog* **5**:e1000327.
122. **Thomas JA, Ott DE, Gorelick RJ.** 2007. Efficiency of human immunodeficiency virus type 1 postentry infection processes: evidence against disproportionate numbers of defective virions. *J Virol* **81**:4367-4370.

123. **Kilzer JM, Stracker T, Beitzel B, Meek K, Weitzman M, Bushman FD.** 2003. Roles of host cell factors in circularization of retroviral dna. *Virology* **314**:460-467.
124. **Miller MD, Wang B, Bushman FD.** 1995. Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes containing discontinuous plus strands are competent to integrate in vitro. *J Virol* **69**:3938-3944.
125. **Munir S, Thierry S, Subra F, Deprez E, Delelis O.** 2013. Quantitative analysis of the time-course of viral DNA forms during the HIV-1 life cycle. *Retrovirology* **10**:87.
126. **Li L, Olvera JM, Yoder KE, Mitchell RS, Butler SL, Lieber M, Martin SL, Bushman FD.** 2001. Role of the non-homologous DNA end joining pathway in the early steps of retroviral infection. *EMBO J* **20**:3272-3281.
127. **Cherepanov P, Maertens G, Proost P, Devreese B, Van Beeumen J, Engelborghs Y, De Clercq E, Debysier Z.** 2003. HIV-1 integrase forms stable tetramers and associates with LEDGF/p75 protein in human cells. *J Biol Chem* **278**:372-381.
128. **Ciuffi A, Llano M, Poeschla E, Hoffmann C, Leipzig J, Shinn P, Ecker JR, Bushman F.** 2005. A role for LEDGF/p75 in targeting HIV DNA integration. *Nat Med* **11**:1287-1289.
129. **Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry C, Ecker JR, Bushman F.** 2002. HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots. *Cell* **110**:521-529.
130. **Barr SD, Ciuffi A, Leipzig J, Shinn P, Ecker JR, Bushman FD.** 2006. HIV integration site selection: targeting in macrophages and the effects of different routes of viral entry. *Mol Ther* **14**:218-225.
131. **Berry C, Hannehalli S, Leipzig J, Bushman FD.** 2006. Selection of target sites for mobile DNA integration in the human genome. *PLoS Comput Biol* **2**:e157.
132. **Brady T, Agosto LM, Malani N, Berry CC, O'Doherty U, Bushman F.** 2009. HIV integration site distributions in resting and activated CD4+ T cells infected in culture. *AIDS* **23**:1461-1471.
133. **Ciuffi A, Bushman FD.** 2006. Retroviral DNA integration: HIV and the role of LEDGF/p75. *Trends Genet* **22**:388-395.
134. **Mitchell RS, Beitzel BF, Schroder AR, Shinn P, Chen H, Berry CC, Ecker JR, Bushman FD.** 2004. Retroviral DNA integration: ASLV, HIV, and MLV show distinct target site preferences. *PLoS Biol* **2**:E234.
135. **Wu X, Li Y, Crise B, Burgess SM.** 2003. Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration. *Science* **300**:1749-1751.
136. **Wang GP, Ciuffi A, Leipzig J, Berry CC, Bushman FD.** 2007. HIV integration site selection: analysis by massively parallel pyrosequencing reveals association with epigenetic modifications. *Genome Res* **17**:1186-1194.
137. **Desfarges S, Ciuffi A.** 2010. Retroviral integration site selection. *Viruses* **2**:111-130.
138. **Karn J, Stoltzfus CM.** 2012. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**:a006916.
139. **Rittner K, Churcher MJ, Gait MJ, Karn J.** 1995. The human immunodeficiency virus long terminal repeat includes a specialised initiator element which is required for Tat-responsive transcription. *J Mol Biol* **248**:562-580.
140. **Jones KA, Kadonaga JT, Luciw PA, Tjian R.** 1986. Activation of the AIDS retrovirus promoter by the cellular transcription factor, Sp1. *Science* **232**:755-759.
141. **Garcia JA, Harrich D, Soultanakis E, Wu F, Mitsuyasu R, Gaynor RB.** 1989. Human immunodeficiency virus type 1 LTR TATA and TAR region sequences required for transcriptional regulation. *EMBO J* **8**:765-778.
142. **Zenzie-Gregory B, Sheridan P, Jones KA, Smale ST.** 1993. HIV-1 core promoter lacks a simple initiator element but contains a bipartite activator at the transcription start site. *J Biol Chem* **268**:15823-15832.
143. **Nabel G, Baltimore D.** 1987. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* **326**:711-713.
144. **Kinoshita S, Chen BK, Kaneshima H, Nolan GP.** 1998. Host control of HIV-1 parasitism in T cells by the nuclear factor of activated T cells. *Cell* **95**:595-604.
145. **Sodroski JG, Goh WC, Rosen CA, Salahuddin SZ, Aldovini A, Franchini G, Wong-Staal F, Gallo RC, Sugamura K, Hinuma Y, et al.** 1985. trans-Activation of the human T-cell leukemia virus long terminal repeat correlates with expression of the x-lor protein. *J Virol* **55**:831-835.

146. **Berkhout B, Silverman RH, Jeang KT.** 1989. Tat trans-activates the human immunodeficiency virus through a nascent RNA target. *Cell* **59**:273-282.
147. **Selby MJ, Bain ES, Luciw PA, Peterlin BM.** 1989. Structure, sequence, and position of the stem-loop in tar determine transcriptional elongation by tat through the HIV-1 long terminal repeat. *Genes Dev* **3**:547-558.
148. **Puglisi JD, Tan R, Calnan BJ, Frankel AD, Williamson JR.** 1992. Conformation of the TAR RNA-arginine complex by NMR spectroscopy. *Science* **257**:76-80.
149. **Aboul-ela F, Karn J, Varani G.** 1995. The structure of the human immunodeficiency virus type-1 TAR RNA reveals principles of RNA recognition by Tat protein. *J Mol Biol* **253**:313-332.
150. **Brodsky AS, Williamson JR.** 1997. Solution structure of the HIV-2 TAR-argininamide complex. *J Mol Biol* **267**:624-639.
151. **Davidson A, Leeper TC, Athanassiou Z, Patora-Komisarska K, Karn J, Robinson JA, Varani G.** 2009. Simultaneous recognition of HIV-1 TAR RNA bulge and loop sequences by cyclic peptide mimics of Tat protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**:11931-11936.
152. **Herrmann CH, Rice AP.** 1995. Lentivirus Tat proteins specifically associate with a cellular protein kinase, TAK, that hyperphosphorylates the carboxyl-terminal domain of the large subunit of RNA polymerase II: candidate for a Tat cofactor. *J Virol* **69**:1612-1620.
153. **Marshall NF, Price DH.** 1995. Purification of P-TEFb, a transcription factor required for the transition into productive elongation. *J Biol Chem* **270**:12335-12338.
154. **Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA.** 1998. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. *Cell* **92**:451-462.
155. **Isel C, Karn J.** 1999. Direct evidence that HIV-1 Tat stimulates RNA polymerase II carboxyl-terminal domain hyperphosphorylation during transcriptional elongation. *J Mol Biol* **290**:929-941.
156. **Fujinaga K, Irwin D, Huang Y, Taube R, Kurosu T, Peterlin BM.** 2004. Dynamics of human immunodeficiency virus transcription: P-TEFb phosphorylates RD and dissociates negative effectors from the transactivation response element. *Mol Cell Biol* **24**:787-795.
157. **Kim YK, Bourgeois CF, Isel C, Churcher MJ, Karn J.** 2002. Phosphorylation of the RNA polymerase II carboxyl-terminal domain by CDK9 is directly responsible for human immunodeficiency virus type 1 Tat-activated transcriptional elongation. *Mol Cell Biol* **22**:4622-4637.
158. **Stutz F, Bachi A, Doerks T, Braun IC, Seraphin B, Wilm M, Bork P, Izaurralde E.** 2000. REF, an evolutionary conserved family of hnRNP-like proteins, interacts with TAP/Mex67p and participates in mRNA nuclear export. *RNA* **6**:638-650.
159. **Zhou Z, Luo MJ, Straesser K, Katahira J, Hurt E, Reed R.** 2000. The protein Aly links pre-messenger-RNA splicing to nuclear export in metazoans. *Nature* **407**:401-405.
160. **Sherrill-Mix S, Ocwieja KE, Bushman FD.** 2015. Gene activity in primary T cells infected with HIV89.6: intron retention and induction of genomic repeats. *Retrovirology* **12**:79.
161. **Stoltzfus CM.** 2009. Chapter 1. Regulation of HIV-1 alternative RNA splicing and its role in virus replication. *Adv Virus Res* **74**:1-40.
162. **Malim MH, Hauber J, Le SY, Maizel JV, Cullen BR.** 1989. The HIV-1 rev trans-activator acts through a structured target sequence to activate nuclear export of unspliced viral mRNA. *Nature* **338**:254-257.
163. **Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess JW, Jr., Swanstrom R, Burch CL, Weeks KM.** 2009. Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature* **460**:711-716.
164. **Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Dayton A, Terwilliger E, Haseltine W.** 1986. A second post-transcriptional trans-activator gene required for HTLV-III replication. *Nature* **321**:412-417.
165. **Daugherty MD, D'Orso I, Frankel AD.** 2008. A solution to limited genomic capacity: using adaptable binding surfaces to assemble the functional HIV Rev oligomer on RNA. *Mol Cell* **31**:824-834.
166. **Mann DA, Mikaelian I, Zimmel RW, Green SM, Lowe AD, Kimura T, Singh M, Butler PJ, Gait MJ, Karn J.** 1994. A molecular rheostat. Co-operative rev binding to stem I of the rev-response element modulates human immunodeficiency virus type-1 late gene expression. *J Mol Biol* **241**:193-207.
167. **Pollard VW, Malim MH.** 1998. The HIV-1 Rev protein. *Annu Rev Microbiol* **52**:491-532.

168. **Guerrero S, Batisse J, Libre C, Bernacchi S, Marquet R, Paillart JC.** 2015. HIV-1 replication and the cellular eukaryotic translation apparatus. *Viruses* **7**:199-218.
169. **de Breyne S, Soto-Rifo R, Lopez-Lastra M, Ohlmann T.** 2013. Translation initiation is driven by different mechanisms on the HIV-1 and HIV-2 genomic RNAs. *Virus Res* **171**:366-381.
170. **Pyronnet S, Dostie J, Sonenberg N.** 2001. Suppression of cap-dependent translation in mitosis. *Genes Dev* **15**:2083-2093.
171. **Sharma A, Yilmaz A, Marsh K, Cochrane A, Boris-Lawrie K.** 2012. Thriving under stress: selective translation of HIV-1 structural protein mRNA during Vpr-mediated impairment of eIF4E translation activity. *PLoS Pathog* **8**:e1002612.
172. **Ricci EP, Soto Rifo R, Herbreteau CH, Decimo D, Ohlmann T.** 2008. Lentiviral RNAs can use different mechanisms for translation initiation. *Biochem Soc Trans* **36**:690-693.
173. **Berkhout B, Arts K, Abbink TE.** 2011. Ribosomal scanning on the 5'-untranslated region of the human immunodeficiency virus RNA genome. *Nucleic Acids Res* **39**:5232-5244.
174. **Miele G, Moulard A, Harrison GP, Cohen E, Lever AM.** 1996. The human immunodeficiency virus type 1 5' packaging signal structure affects translation but does not function as an internal ribosome entry site structure. *J Virol* **70**:944-951.
175. **Brasey A, Lopez-Lastra M, Ohlmann T, Beerens N, Berkhout B, Darlix JL, Sonenberg N.** 2003. The leader of human immunodeficiency virus type 1 genomic RNA harbors an internal ribosome entry segment that is active during the G2/M phase of the cell cycle. *J Virol* **77**:3939-3949.
176. **Buck CB, Shen X, Egan MA, Pierson TC, Walker CM, Siliciano RF.** 2001. The human immunodeficiency virus type 1 gag gene encodes an internal ribosome entry site. *J Virol* **75**:181-191.
177. **Amorim R, Costa SM, Cavaleiro NP, da Silva EE, da Costa LJ.** 2014. HIV-1 transcripts use IRES-initiation under conditions where Cap-dependent translation is restricted by poliovirus 2A protease. *PLoS One* **9**:e88619.
178. **Monette A, Valiente-Echeverria F, Rivero M, Cohen EA, Lopez-Lastra M, Moulard AJ.** 2013. Dual mechanisms of translation initiation of the full-length HIV-1 mRNA contribute to gag synthesis. *PLoS One* **8**:e68108.
179. **Reil H, Bukovsky AA, Gelderblom HR, Gottlinger HG.** 1998. Efficient HIV-1 replication can occur in the absence of the viral matrix protein. *EMBO J* **17**:2699-2708.
180. **Schwartz S, Felber BK, Fenyo EM, Pavlakis GN.** 1990. Env and Vpu proteins of human immunodeficiency virus type 1 are produced from multiple bicistronic mRNAs. *J Virol* **64**:5448-5456.
181. **Schwartz S, Felber BK, Pavlakis GN.** 1992. Mechanism of translation of monocistronic and multicistronic human immunodeficiency virus type 1 mRNAs. *Mol Cell Biol* **12**:207-219.
182. **Brierley I, Dos Ramos FJ.** 2006. Programmed ribosomal frameshifting in HIV-1 and the SARS-CoV. *Virus Res* **119**:29-42.
183. **Giedroc DP, Cornish PV.** 2009. Frameshifting RNA pseudoknots: structure and mechanism. *Virus Res* **139**:193-208.
184. **Staple DW, Butcher SE.** 2005. Solution structure and thermodynamic investigation of the HIV-1 frameshift inducing element. *J Mol Biol* **349**:1011-1023.
185. **Liao PY, Choi YS, Dinman JD, Lee KH.** 2011. The many paths to frameshifting: kinetic modelling and analysis of the effects of different elongation steps on programmed -1 ribosomal frameshifting. *Nucleic Acids Res* **39**:300-312.
186. **Freed EO.** 2015. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol* **13**:484-496.
187. **Meng B, Lever AM.** 2013. Wrapping up the bad news: HIV assembly and release. *Retrovirology* **10**:5.
188. **Saad JS, Miller J, Tai J, Kim A, Ghanam RH, Summers MF.** 2006. Structural basis for targeting HIV-1 Gag proteins to the plasma membrane for virus assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**:11364-11369.
189. **Shkriabai N, Datta SA, Zhao Z, Hess S, Rein A, Kvaratskhelia M.** 2006. Interactions of HIV-1 Gag with assembly cofactors. *Biochemistry* **45**:4077-4083.
190. **Ono A, Ablan SD, Lockett SJ, Nagashima K, Freed EO.** 2004. Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate regulates HIV-1 Gag targeting to the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**:14889-14894.

191. **Brugger B, Glass B, Haberkant P, Leibrecht I, Wieland FT, Krausslich HG.** 2006. The HIV lipidome: a raft with an unusual composition. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**:2641-2646.
192. **Chan R, Uchil PD, Jin J, Shui G, Ott DE, Mothes W, Wenk MR.** 2008. Retroviruses human immunodeficiency virus and murine leukemia virus are enriched in phosphoinositides. *J Virol* **82**:11228-11238.
193. **Jolly C, Sattentau QJ.** 2005. Human immunodeficiency virus type 1 virological synapse formation in T cells requires lipid raft integrity. *J Virol* **79**:12088-12094.
194. **Mailler E, Bernacchi S, Marquet R, Paillart JC, Vivet-Boudou V, Smyth RP.** 2016. The Life-Cycle of the HIV-1 Gag-RNA Complex. *Viruses* **8**.
195. **Levin JG, Guo J, Rouzina I, Musier-Forsyth K.** 2005. Nucleic acid chaperone activity of HIV-1 nucleocapsid protein: critical role in reverse transcription and molecular mechanism. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **80**:217-286.
196. **Hendrix J, Baumgartel V, Schrimpf W, Ivanchenko S, Digman MA, Gratton E, Krausslich HG, Muller B, Lamb DC.** 2015. Live-cell observation of cytosolic HIV-1 assembly onset reveals RNA-interacting Gag oligomers. *J Cell Biol* **210**:629-646.
197. **Kutluay SB, Bieniasz PD.** 2010. Analysis of the initiating events in HIV-1 particle assembly and genome packaging. *PLoS Pathog* **6**:e1001200.
198. **Sakuragi J, Shioda T, Panganiban AT.** 2001. Duplication of the primary encapsidation and dimer linkage region of human immunodeficiency virus type 1 RNA results in the appearance of monomeric RNA in virions. *J Virol* **75**:2557-2565.
199. **Bharat TA, Davey NE, Ulbrich P, Riches JD, de Marco A, Rumlova M, Sachse C, Ruml T, Briggs JA.** 2012. Structure of the immature retroviral capsid at 8 Å resolution by cryo-electron microscopy. *Nature* **487**:385-389.
200. **Schur FK, Hagen WJ, Rumlova M, Ruml T, Muller B, Krausslich HG, Briggs JA.** 2015. Structure of the immature HIV-1 capsid in intact virus particles at 8.8 Å resolution. *Nature* **517**:505-508.
201. **Checkley MA, Luttge BG, Freed EO.** 2011. HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation. *J Mol Biol* **410**:582-608.
202. **Tedbury PR, Freed EO.** 2014. The role of matrix in HIV-1 envelope glycoprotein incorporation. *Trends Microbiol* **22**:372-378.
203. **Murakami T, Ablan S, Freed EO, Tanaka Y.** 2004. Regulation of human immunodeficiency virus type 1 Env-mediated membrane fusion by viral protease activity. *J Virol* **78**:1026-1031.
204. **Votteler J, Sundquist WI.** 2013. Virus budding and the ESCRT pathway. *Cell Host Microbe* **14**:232-241.
205. **Gottlinger HG, Dorfman T, Sodroski JG, Haseltine WA.** 1991. Effect of mutations affecting the p6 gag protein on human immunodeficiency virus particle release. *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**:3195-3199.
206. **Garrus JE, von Schwedler UK, Pornillos OW, Morham SG, Zavitz KH, Wang HE, Wettstein DA, Stray KM, Cote M, Rich RL, Myszka DG, Sundquist WI.** 2001. Tsg101 and the vacuolar protein sorting pathway are essential for HIV-1 budding. *Cell* **107**:55-65.
207. **VerPlank L, Bouamr F, LaGrassa TJ, Agresta B, Kikonyogo A, Leis J, Carter CA.** 2001. Tsg101, a homologue of ubiquitin-conjugating (E2) enzymes, binds the L domain in HIV type 1 Pr55(Gag). *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**:7724-7729.
208. **McCullough J, Fisher RD, Whitby FG, Sundquist WI, Hill CP.** 2008. ALIX-CHMP4 interactions in the human ESCRT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**:7687-7691.
209. **Mu R, Dussupt V, Jiang J, Sette P, Rudd V, Chuenchor W, Bello NF, Bouamr F, Xiao TS.** 2012. Two distinct binding modes define the interaction of Brox with the C-terminal tails of CHMP5 and CHMP4B. *Structure* **20**:887-898.
210. **Fujii K, Munshi UM, Ablan SD, Demirov DG, Soheilian F, Nagashima K, Stephen AG, Fisher RJ, Freed EO.** 2009. Functional role of Alix in HIV-1 replication. *Virology* **391**:284-292.
211. **Carlson LA, Hurley JH.** 2012. In vitro reconstitution of the ordered assembly of the endosomal sorting complex required for transport at membrane-bound HIV-1 Gag clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**:16928-16933.
212. **Jouvenet N, Zhadina M, Bieniasz PD, Simon SM.** 2011. Dynamics of ESCRT protein recruitment during retroviral assembly. *Nat Cell Biol* **13**:394-401.

213. **Morita E, Sandrin V, McCullough J, Katsuyama A, Baci Hamilton I, Sundquist WI.** 2011. ESCRT-III protein requirements for HIV-1 budding. *Cell Host Microbe* **9**:235-242.
214. **Bajorek M, Schubert HL, McCullough J, Langelier C, Eckert DM, Stubblefield WM, Uter NT, Myszka DG, Hill CP, Sundquist WI.** 2009. Structural basis for ESCRT-III protein autoinhibition. *Nat Struct Mol Biol* **16**:754-762.
215. **Hanson PI, Roth R, Lin Y, Heuser JE.** 2008. Plasma membrane deformation by circular arrays of ESCRT-III protein filaments. *J Cell Biol* **180**:389-402.
216. **Bodon G, Chassefeyre R, Pernet-Gallay K, Martinelli N, Effantin G, Hulsik DL, Belly A, Goldberg Y, Chatellard-Causse C, Blot B, Schoehn G, Weissenhorn W, Sadoul R.** 2011. Charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) of the endosomal sorting complex required for transport-III (ESCRT-III) polymerizes into helical structures deforming the plasma membrane. *J Biol Chem* **286**:40276-40286.
217. **Ghazi-Tabatabai S, Saksena S, Short JM, Pobbati AV, Veprintsev DB, Crowther RA, Emr SD, Egelman EH, Williams RL.** 2008. Structure and disassembly of filaments formed by the ESCRT-III subunit Vps24. *Structure* **16**:1345-1356.
218. **Lata S, Schoehn G, Jain A, Pires R, Piehler J, Gottlinger HG, Weissenhorn W.** 2008. Helical structures of ESCRT-III are disassembled by VPS4. *Science* **321**:1354-1357.
219. **Wollert T, Hurley JH.** 2010. Molecular mechanism of multivesicular body biogenesis by ESCRT complexes. *Nature* **464**:864-869.
220. **Wollert T, Wunder C, Lippincott-Schwartz J, Hurley JH.** 2009. Membrane scission by the ESCRT-III complex. *Nature* **458**:172-177.
221. **Ishikawa J, Kaisho T, Tomizawa H, Lee BO, Kobune Y, Inazawa J, Oritani K, Itoh M, Ochi T, Ishihara K, et al.** 1995. Molecular cloning and chromosomal mapping of a bone marrow stromal cell surface gene, BST2, that may be involved in pre-B-cell growth. *Genomics* **26**:527-534.
222. **Ohtomo T, Sugamata Y, Ozaki Y, Ono K, Yoshimura Y, Kawai S, Koishihara Y, Ozaki S, Kosaka M, Hirano T, Tsuchiya M.** 1999. Molecular cloning and characterization of a surface antigen preferentially overexpressed on multiple myeloma cells. *Biochem Biophys Res Commun* **258**:583-591.
223. **Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD.** 2008. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* **451**:425-430.
224. **Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson RL, Mitchell R, Johnson MC, Stephens EB, Guatelli J.** 2008. The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell Host Microbe* **3**:245-252.
225. **Jouvenet N, Neil SJ, Zhadina M, Zang T, Kratovac Z, Lee Y, McNatt M, Hatziioannou T, Bieniasz PD.** 2009. Broad-spectrum inhibition of retroviral and filoviral particle release by tetherin. *J Virol* **83**:1837-1844.
226. **Perez-Caballero D, Zang T, Ebrahimi A, McNatt MW, Gregory DA, Johnson MC, Bieniasz PD.** 2009. Tetherin inhibits HIV-1 release by directly tethering virions to cells. *Cell* **139**:499-511.
227. **Douglas JL, Viswanathan K, McCarroll MN, Gustin JK, Fruh K, Moses AV.** 2009. Vpu directs the degradation of the human immunodeficiency virus restriction factor BST-2/Tetherin via a {beta}TrCP-dependent mechanism. *J Virol* **83**:7931-7947.
228. **Dube M, Roy BB, Guiot-Guillain P, Binette J, Mercier J, Chiasson A, Cohen EA.** 2010. Antagonism of tetherin restriction of HIV-1 release by Vpu involves binding and sequestration of the restriction factor in a perinuclear compartment. *PLoS Pathog* **6**:e1000856.
229. **Iwabu Y, Fujita H, Kinomoto M, Kaneko K, Ishizaka Y, Tanaka Y, Sata T, Tokunaga K.** 2009. HIV-1 accessory protein Vpu internalizes cell-surface BST-2/tetherin through transmembrane interactions leading to lysosomes. *J Biol Chem* **284**:35060-35072.
230. **Wlodawer A, Erickson JW.** 1993. Structure-based inhibitors of HIV-1 protease. *Annu Rev Biochem* **62**:543-585.
231. **Kaplan AH, Zack JA, Knigge M, Paul DA, Kempf DJ, Norbeck DW, Swanstrom R.** 1993. Partial inhibition of the human immunodeficiency virus type 1 protease results in aberrant virus assembly and the formation of noninfectious particles. *J Virol* **67**:4050-4055.
232. **Becerra JC, Bildstein LS, Gach JS.** 2016. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. *Microb Cell* **3**:451-475.
233. **Morison L.** 2001. The global epidemiology of HIV/AIDS. *Br Med Bull* **58**:7-18.

234. **Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J.** 2014. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* **28**:1509-1519.
235. **Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, Mugo NR, Wald A, Corey L, Donnell D, Campbell MS, Mullins JI, Celum C, Partners in Prevention HSVHIVTST.** 2011. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* **3**:77ra29.
236. **Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH.** 2000. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* **342**:921-929.
237. **Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, Kiarie J, Inambao M, Kilembe W, Farquhar C, Celum C, Partners in Prevention HSVHIVTST.** 2012. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis* **205**:358-365.
238. **Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Keele BF, Learn GH, Giorgi EE, Li H, Decker JM, Wang S, Baalwa J, Kraus MH, Parrish NF, Shaw KS, Guffey MB, Bar KJ, Davis KL, Ochsenbauer-Jambor C, Kappes JC, Saag MS, Cohen MS, Mulenga J, Derdeyn CA, Allen S, Hunter E, Markowitz M, Hraber P, Perelson AS, Bhattacharya T, Haynes BF, Korber BT, Hahn BH, Shaw GM.** 2009. Genetic identity, biological phenotype, and evolutionary pathways of transmitted/founder viruses in acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* **206**:1273-1289.
239. **Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, Nguyen PL, Khoruts A, Larson M, Haase AT, Douek DC.** 2004. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* **200**:749-759.
240. **Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M.** 2005. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* **434**:1093-1097.
241. **Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, Rosenzweig M, Johnson RP, Desrosiers RC, Lackner AA.** 1998. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* **280**:427-431.
242. **Smed-Sorensen A, Lore K, Vasudevan J, Louder MK, Andersson J, Mascola JR, Spetz AL, Koup RA.** 2005. Differential susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection of myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *J Virol* **79**:8861-8869.
243. **Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y.** 2000. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* **100**:587-597.
244. **Gasper-Smith N, Crossman DM, Whitesides JF, Mensali N, Ottinger JS, Plonk SG, Moody MA, Ferrari G, Weinhold KJ, Miller SE, Reich CF, 3rd, Qin L, Self SG, Shaw GM, Denny TN, Jones LE, Pisetsky DS, Haynes BF.** 2008. Induction of plasma (TRAIL), TNFR-2, Fas ligand, and plasma microparticles after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: implications for HIV-1 vaccine design. *J Virol* **82**:7700-7710.
245. **Tindall B, Cooper DA.** 1991. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* **5**:1-14.
246. **Anonymous.** 1992. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* **41**:1-19.
247. **Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, Phair JP, Mellors JW.** 2000. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* **181**:872-880.
248. **Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA.** 2007. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* **4**:11.
249. **O'Cofaigh E, Penny L.** 2013. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine* **41**:411-416.
250. **Arts EJ, Hazuda DJ.** 2012. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**:a007161.

251. **Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N.** 2007. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* **146**:87-95.
252. **Antiretroviral Therapy Cohort C.** 2008. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* **372**:293-299.
253. **Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, Pellegrin JL, Katlama C, Dabis F, Lepout C, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatitis Virales COA-CSG, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hepatitis Virales COASG.** 2007. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* **46**:72-77.
254. **Dragic T, Trkola A, Thompson DA, Cormier EG, Kajumo FA, Maxwell E, Lin SW, Ying W, Smith SO, Sakmar TP, Moore JP.** 2000. A binding pocket for a small molecule inhibitor of HIV-1 entry within the transmembrane helices of CCR5. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**:5639-5644.
255. **Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, Seibert C, Kuhmann S, Ketas T, Trkola A, Palani A, Clader JW, Tagat JR, McCombie S, Baroudy B, Moore JP, Sakmar TP, Dragic T.** 2003. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* **77**:5201-5208.
256. **Young FE.** 1988. The role of the FDA in the effort against AIDS. *Public Health Rep* **103**:242-245.
257. **Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S.** 1985. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* **82**:7096-7100.
258. **Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E.** 1989. Differential patterns of intracellular metabolism of 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine and 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, two potent anti-human immunodeficiency virus compounds. *J Biol Chem* **264**:6127-6133.
259. **Cheng YC, Dutschman GE, Bastow KF, Sarngadharan MG, Ting RY.** 1987. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. General properties and its interactions with nucleoside triphosphate analogs. *J Biol Chem* **262**:2187-2189.
260. **Richman DD.** 2001. HIV chemotherapy. *Nature* **410**:995-1001.
261. **Looney D, Ma A, Johns S.** 2015. HIV therapy-the state of art. *Curr Top Microbiol Immunol* **389**:1-29.
262. **Spence RA, Kati WM, Anderson KS, Johnson KA.** 1995. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science* **267**:988-993.
263. **Grobler JA, Stillmock K, Hu B, Witmer M, Felock P, Espeseth AS, Wolfe A, Egbertson M, Bourgeois M, Melamed J, Wai JS, Young S, Vacca J, Hazuda DJ.** 2002. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**:6661-6666.
264. **Miller V.** 2001. International perspectives on antiretroviral resistance. Resistance to protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* **26 Suppl 1**:S34-50.
265. **Park J, Morrow CD.** 1993. Mutations in the protease gene of human immunodeficiency virus type 1 affect release and stability of virus particles. *Virology* **194**:843-850.
266. **WHO.** 2016. The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Organization WH,
267. **(IMGT) IIGTp.** 2017-10-27 2017. IPD-IMGT/HLA Database. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>. Accessed
268. **Mungall AJ, Palmer SA, Sims SK, Edwards CA, Ashurst JL, Wilming L, Jones MC, Horton R, Hunt SE, Scott CE, Gilbert JG, Clamp ME, Bethel G, Milne S, Ainscough R, Almeida JP, Ambrose KD, Andrews TD, Ashwell RI, Babbage AK, Bagguley CL, Bailey J, Banerjee R, Barker DJ, Barlow KF, Bates K, Beare DM, Beasley H, Beasley O, Bird CP, Blakey S, Bray-Allen S, Brook J, Brown AJ, Brown JY, Burford DC, Burrill W, Burton J, Carder C, Carter NP, Chapman JC, Clark SY, Clark G, Clee CM, Clegg S, Cobley V, Collier RE, Collins JE, Colman LK, Corby NR, et al.** 2003. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. *Nature* **425**:805-811.



269. **Leslie A, Price DA, Mkhize P, Bishop K, Rathod A, Day C, Crawford H, Honeyborne I, Asher TE, Luzzi G, Edwards A, Rousseau CM, Mullins JI, Tudor-Williams G, Novelli V, Brander C, Douek DC, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ.** 2006. Differential selection pressure exerted on HIV by CTL targeting identical epitopes but restricted by distinct HLA alleles from the same HLA supertype. *J Immunol* **177**:4699-4708.
270. **Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD.** 1994. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* **68**:4650-4655.
271. **Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB.** 1994. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* **68**:6103-6110.
272. **Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, Giorgi E, Ganusov VV, Keele BF, Learn GH, Turnbull EL, Salazar MG, Weinhold KJ, Moore S, B CCC, Letvin N, Haynes BF, Cohen MS, Hraber P, Bhattacharya T, Borrow P, Perelson AS, Hahn BH, Shaw GM, Korber BT, McMichael AJ.** 2009. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* **206**:1253-1272.
273. **Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, Gotch FM, Edwards JP, Ogunlesi AO, Elvin JG, Rothbard JA, Bangham CR, Rizza CR, McMichael AJ.** 1991. Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* **354**:453-459.
274. **Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, Gotch FM, Edwards JP, Ogunlesi AO, Elvin JG, Rothbard JA, Bangham CR, Rizza CR, et al.** 1991. Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* **354**:453-459.
275. **Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, Takiguchi M, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, Ariyoshi K.** 2004. Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* **78**:1324-1332.
276. **Bronke C, Almeida CA, McKinnon E, Roberts SG, Keane NM, Chopra A, Carlson JM, Heckerman D, Mallal S, John M.** 2013. HIV escape mutations occur preferentially at HLA-binding sites of CD8 T-cell epitopes. *AIDS* **27**:899-905.
277. **Carlson JM, Brumme CJ, Martin E, Listgarten J, Brockman MA, Le AQ, Chui CK, Cotton LA, Knapp DJ, Riddler SA, Haubrich R, Nelson G, Pfeifer N, Deziel CE, Heckerman D, Apps R, Carrington M, Mallal S, Harrigan PR, John M, Brumme ZL, International HIVAC.** 2012. Correlates of protective cellular immunity revealed by analysis of population-level immune escape pathways in HIV-1. *J Virol* **86**:13202-13216.
278. **Price DA, West SM, Betts MR, Ruff LE, Brenchley JM, Ambrozak DR, Edghill-Smith Y, Kuroda MJ, Bogdan D, Kunstman K, Letvin NL, Franchini G, Wolinsky SM, Koup RA, Douek DC.** 2004. T cell receptor recognition motifs govern immune escape patterns in acute SIV infection. *Immunity* **21**:793-803.
279. **Reid SW, McAdam S, Smith KJ, Klenerman P, O'Callaghan CA, Harlos K, Jakobsen BK, McMichael AJ, Bell JI, Stuart DI, Jones EY.** 1996. Antagonist HIV-1 Gag peptides induce structural changes in HLA B8. *J Exp Med* **184**:2279-2286.
280. **Allen TM, Altfeld M, Geer SC, Kalife ET, Moore C, O'Sullivan K M, Desouza I, Feeney ME, Eldridge RL, Maier EL, Kaufmann DE, Lahaie MP, Reyor L, Tanzi G, Johnston MN, Brander C, Draenert R, Rockstroh JK, Jessen H, Rosenberg ES, Mallal SA, Walker BD.** 2005. Selective escape from CD8+ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. *J Virol* **79**:13239-13249.
281. **Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P.** 2009. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* **458**:641-645.
282. **Matthews PC, Prendergast A, Leslie A, Crawford H, Payne R, Rousseau C, Rolland M, Honeyborne I, Carlson J, Kadie C, Brander C, Bishop K, Mlotshwa N, Mullins JI, Coovadia**

- H, Ndung'u T, Walker BD, Heckerman D, Goulder PJ. 2008. Central role of reverting mutations in HLA associations with human immunodeficiency virus set point. *J Virol* **82**:8548-8559.
283. Moore CB, John M, James IR, Christiansen FT, Witt CS, Mallal SA. 2002. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* **296**:1439-1443.
284. Feeney ME, Tang Y, Pfafferoth K, Roosevelt KA, Draenert R, Trocha A, Yu XG, Verrill C, Allen T, Moore C, Mallal S, Burchett S, McIntosh K, Pelton SI, St John MA, Hazra R, Klenerman P, Altfeld M, Walker BD, Goulder PJ. 2005. HIV-1 viral escape in infancy followed by emergence of a variant-specific CTL response. *J Immunol* **174**:7524-7530.
285. Brumme ZL, Brumme CJ, Carlson J, Streeck H, John M, Eichbaum Q, Block BL, Baker B, Kadie C, Markowitz M, Jessen H, Kelleher AD, Rosenberg E, Kaldor J, Yuki Y, Carrington M, Allen TM, Mallal S, Altfeld M, Heckerman D, Walker BD. 2008. Marked epitope- and allele-specific differences in rates of mutation in human immunodeficiency type 1 (HIV-1) Gag, Pol, and Nef cytotoxic T-lymphocyte epitopes in acute/early HIV-1 infection. *J Virol* **82**:9216-9227.
286. Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2004. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* **10**:282-289.
287. Duda A, Lee-Turner L, Fox J, Robinson N, Dustan S, Kaye S, Fryer H, Carrington M, McClure M, McLean AR, Fidler S, Weber J, Phillips RE, Frater AJ, Investigators ST. 2009. HLA-associated clinical progression correlates with epitope reversion rates in early human immunodeficiency virus infection. *J Virol* **83**:1228-1239.
288. Henn MR, Boutwell CL, Charlebois P, Lennon NJ, Power KA, Macalalad AR, Berlin AM, Malboeuf CM, Ryan EM, Gnerre S, Zody MC, Erlich RL, Green LM, Berical A, Wang Y, Casali M, Streeck H, Bloom AK, Dudek T, Tully D, Newman R, Axten KL, Gladden AD, Battis L, Kemper M, Zeng Q, Shea TP, Gujja S, Zedlack C, Gasser O, Brander C, Hess C, Gunthard HF, Brumme ZL, Brumme CJ, Bazner S, Rychert J, Tinsley JP, Mayer KH, Rosenberg E, Pereyra F, Levin JZ, Young SK, Jessen H, Altfeld M, Birren BW, Walker BD, Allen TM. 2012. Whole genome deep sequencing of HIV-1 reveals the impact of early minor variants upon immune recognition during acute infection. *PLoS Pathog* **8**:e1002529.
289. Li B, Gladden AD, Altfeld M, Kaldor JM, Cooper DA, Kelleher AD, Allen TM. 2007. Rapid reversion of sequence polymorphisms dominates early human immunodeficiency virus type 1 evolution. *J Virol* **81**:193-201.
290. Treurnicht FK, Seoighe C, Martin DP, Wood N, Abrahams MR, Rosa Dde A, Bredell H, Woodman Z, Hide W, Mlisana K, Karim SA, Gray CM, Williamson C. 2010. Adaptive changes in HIV-1 subtype C proteins during early infection are driven by changes in HLA-associated immune pressure. *Virology* **396**:213-225.
291. Herbeck JT, Rolland M, Liu Y, McLaughlin S, McNevin J, Zhao H, Wong K, Stoddard JN, Raugi D, Sorensen S, Genowati I, Birditt B, McKay A, Diem K, Maust BS, Deng W, Collier AC, Stekler JD, McElrath MJ, Mullins JI. 2011. Demographic processes affect HIV-1 evolution in primary infection before the onset of selective processes. *J Virol* **85**:7523-7534.
292. Wang YE, Li B, Carlson JM, Streeck H, Gladden AD, Goodman R, Schneidewind A, Power KA, Toth I, Frahm N, Alter G, Brander C, Carrington M, Walker BD, Altfeld M, Heckerman D, Allen TM. 2009. Protective HLA class I alleles that restrict acute-phase CD8+ T-cell responses are associated with viral escape mutations located in highly conserved regions of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* **83**:1845-1855.
293. Boutwell CL, Carlson JM, Lin TH, Seese A, Power KA, Peng J, Tang Y, Brumme ZL, Heckerman D, Schneidewind A, Allen TM. 2013. Frequent and variable cytotoxic-T-lymphocyte escape-associated fitness costs in the human immunodeficiency virus type 1 subtype B Gag proteins. *J Virol* **87**:3952-3965.
294. Borthwick N, Ahmed T, Ondondo B, Hayes P, Rose A, Ebrahimsa U, Hayton EJ, Black A, Bridgeman A, Rosario M, Hill AV, Berrie E, Moyle S, Frahm N, Cox J, Colloca S, Nicosia A, Gilmour J, McMichael AJ, Dorrell L, Hanke T. 2014. Vaccine-elicited human T cells recognizing conserved protein regions inhibit HIV-1. *Mol Ther* **22**:464-475.

295. **Chen H, Ndhlovu ZM, Liu D, Porter LC, Fang JW, Darko S, Brockman MA, Miura T, Brumme ZL, Schneidewind A, Piechocka-Trocha A, Cesa KT, Sela J, Cung TD, Toth I, Pereyra F, Yu XG, Douek DC, Kaufmann DE, Allen TM, Walker BD.** 2012. TCR clonotypes modulate the protective effect of HLA class I molecules in HIV-1 infection. *Nat Immunol* **13**:691-700.
296. **Iglesias MC, Almeida JR, Fastenackels S, van Bockel DJ, Hashimoto M, Venturi V, Gostick E, Urrutia A, Wooldridge L, Clement M, Gras S, Wilmann PG, Autran B, Moris A, Rossjohn J, Davenport MP, Takiguchi M, Brander C, Douek DC, Kelleher AD, Price DA, Appay V.** 2011. Escape from highly effective public CD8+ T-cell clonotypes by HIV. *Blood* **118**:2138-2149.
297. **Brockman MA, Schneidewind A, Lahaie M, Schmidt A, Miura T, Desouza I, Ryvkin F, Derdeyn CA, Allen S, Hunter E, Mulenga J, Goepfert PA, Walker BD, Allen TM.** 2007. Escape and compensation from early HLA-B57-mediated cytotoxic T-lymphocyte pressure on human immunodeficiency virus type 1 Gag alter capsid interactions with cyclophilin A. *J Virol* **81**:12608-12618.
298. **Matthews PC, Adland E, Listgarten J, Leslie A, Mkhwanazi N, Carlson JM, Harndahl M, Stryhn A, Payne RP, Ogwu A, Huang KH, Frater J, Paioni P, Klooverpris H, Jooste P, Goedhals D, van Vuuren C, Steyn D, Riddell L, Chen F, Luzzi G, Balachandran T, Ndung'u T, Buus S, Carrington M, Shapiro R, Heckerman D, Goulder PJ.** 2011. HLA-A\*7401-mediated control of HIV viremia is independent of its linkage disequilibrium with HLA-B\*5703. *J Immunol* **186**:5675-5686.
299. **Schneidewind A, Brockman MA, Yang R, Adam RI, Li B, Le Gall S, Rinaldo CR, Craggs SL, Allgaier RL, Power KA, Kuntzen T, Tung CS, LaBute MX, Mueller SM, Harrer T, McMichael AJ, Goulder PJ, Aiken C, Brander C, Kelleher AD, Allen TM.** 2007. Escape from the dominant HLA-B27-restricted cytotoxic T-lymphocyte response in Gag is associated with a dramatic reduction in human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Virol* **81**:12382-12393.
300. **Wright JK, Brumme ZL, Carlson JM, Heckerman D, Kadie CM, Brumme CJ, Wang B, Losina E, Miura T, Chonco F, van der Stok M, Mncube Z, Bishop K, Goulder PJ, Walker BD, Brockman MA, Ndung'u T.** 2010. Gag-protease-mediated replication capacity in HIV-1 subtype C chronic infection: associations with HLA type and clinical parameters. *J Virol* **84**:10820-10831.
301. **Prado JG, Honeyborne I, Brierley I, Puertas MC, Martinez-Picado J, Goulder PJ.** 2009. Functional consequences of human immunodeficiency virus escape from an HLA-B\*13-restricted CD8+ T-cell epitope in p1 Gag protein. *J Virol* **83**:1018-1025.
302. **Brockman MA, Chopera DR, Olvera A, Brumme CJ, Sela J, Markle TJ, Martin E, Carlson JM, Le AQ, McGovern R, Cheung PK, Kelleher AD, Jessen H, Markowitz M, Rosenberg E, Frahm N, Sanchez J, Mallal S, John M, Harrigan PR, Heckerman D, Brander C, Walker BD, Brumme ZL.** 2012. Uncommon pathways of immune escape attenuate HIV-1 integrase replication capacity. *J Virol* **86**:6913-6923.
303. **Ueno T, Motozono C, Dohki S, Mwimanzu P, Rauch S, Fackler OT, Oka S, Takiguchi M.** 2008. CTL-mediated selective pressure influences dynamic evolution and pathogenic functions of HIV-1 Nef. *J Immunol* **180**:1107-1116.
304. **Brockman MA, Brumme ZL, Brumme CJ, Miura T, Sela J, Rosato PC, Kadie CM, Carlson JM, Markle TJ, Streeck H, Kelleher AD, Markowitz M, Jessen H, Rosenberg E, Altfeld M, Harrigan PR, Heckerman D, Walker BD, Allen TM.** 2010. Early selection in Gag by protective HLA alleles contributes to reduced HIV-1 replication capacity that may be largely compensated for in chronic infection. *J Virol* **84**:11937-11949.
305. **Prince JL, Claiborne DT, Carlson JM, Schaefer M, Yu T, Lahki S, Prentice HA, Yue L, Vishwanathan SA, Kilembe W, Goepfert P, Price MA, Gilmour J, Mulenga J, Farmer P, Derdeyn CA, Tang J, Heckerman D, Kaslow RA, Allen SA, Hunter E.** 2012. Role of transmitted Gag CTL polymorphisms in defining replicative capacity and early HIV-1 pathogenesis. *PLoS Pathog* **8**:e1003041.
306. **Chopera DR, Woodman Z, Mlisana K, Mlotshwa M, Martin DP, Seoighe C, Treurnicht F, de Rosa DA, Hide W, Karim SA, Gray CM, Williamson C, Team CS.** 2008. Transmission of HIV-1 CTL escape variants provides HLA-mismatched recipients with a survival advantage. *PLoS Pathog* **4**:e1000033.
307. **Goepfert PA, Lumm W, Farmer P, Matthews P, Prendergast A, Carlson JM, Derdeyn CA, Tang J, Kaslow RA, Bansal A, Yusim K, Heckerman D, Mulenga J, Allen S, Goulder PJ,**

- Hunter E. 2008. Transmission of HIV-1 Gag immune escape mutations is associated with reduced viral load in linked recipients. *J Exp Med* **205**:1009-1017.
308. **Tenzer S, Crawford H, Pymm P, Gifford R, Sreenu VB, Weimershaus M, de Oliveira T, Burgevin A, Gerstoff J, Akkad N, Lunn D, Fugger L, Bell J, Schild H, van Endert P, Iversen AK.** 2014. HIV-1 adaptation to antigen processing results in population-level immune evasion and affects subtype diversification. *Cell Rep* **7**:448-463.
309. **Bhattacharya T, Daniels M, Heckerman D, Foley B, Frahm N, Kadie C, Carlson J, Yusim K, McMahon B, Gaschen B, Mallal S, Mullins JI, Nickle DC, Herbeck J, Rousseau C, Learn GH, Miura T, Brander C, Walker B, Korber B.** 2007. Founder effects in the assessment of HIV polymorphisms and HLA allele associations. *Science* **315**:1583-1586.
310. **Carlson JM, Le AQ, Shahid A, Brumme ZL.** 2015. HIV-1 adaptation to HLA: a window into virus-host immune interactions. *Trends Microbiol* **23**:212-224.
311. **Brumme ZL, John M, Carlson JM, Brumme CJ, Chan D, Brockman MA, Swenson LC, Tao I, Szeto S, Rosato P, Sela J, Kadie CM, Frahm N, Brander C, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Walker BD, Harrigan PR, Heckerman D, Mallal S.** 2009. HLA-associated immune escape pathways in HIV-1 subtype B Gag, Pol and Nef proteins. *PLoS One* **4**:e6687.
312. **Chikata T, Carlson JM, Tamura Y, Borghan MA, Naruto T, Hashimoto M, Murakoshi H, Le AQ, Mallal S, John M, Gatanaga H, Oka S, Brumme ZL, Takiguchi M.** 2014. Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population. *J Virol* **88**:4764-4775.
313. **Huang KH, Goedhals D, Carlson JM, Brockman MA, Mishra S, Brumme ZL, Hickling S, Tang CS, Miura T, Seebregts C, Heckerman D, Ndung'u T, Walker B, Klenerman P, Steyn D, Goulder P, Phillips R, Bloemfontein-Oxford Collaborative G, van Vuuren C, Frater J.** 2011. Progression to AIDS in South Africa is associated with both reverting and compensatory viral mutations. *PLoS One* **6**:e19018.
314. **Rousseau CM, Lockhart DW, Listgarten J, Maley SN, Kadie C, Learn GH, Nickle DC, Heckerman DE, Deng W, Brander C, Ndung'u T, Coovadia H, Goulder PJ, Korber BT, Walker BD, Mullins JI.** 2009. Rare HLA drive additional HIV evolution compared to more frequent alleles. *AIDS Res Hum Retroviruses* **25**:297-303.
315. **Avila-Rios S, Ormsby CE, Carlson JM, Valenzuela-Ponce H, Blanco-Heredia J, Garrido-Rodriguez D, Garcia-Morales C, Heckerman D, Brumme ZL, Mallal S, John M, Espinosa E, Reyes-Teran G.** 2009. Unique features of HLA-mediated HIV evolution in a Mexican cohort: a comparative study. *Retrovirology* **6**:72.
316. **Rolland M, Nickle DC, Mullins JI.** 2007. HIV-1 group M conserved elements vaccine. *PLoS Pathog* **3**:e157.
317. **Ondondo B, Murakoshi H, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee EG, Gatanaga H, Oka S, McMichael AJ, Takiguchi M, Korber B, Hanke T.** 2016. Novel Conserved-region T-cell Mosaic Vaccine With High Global HIV-1 Coverage Is Recognized by Protective Responses in Untreated Infection. *Mol Ther* **24**:832-842.
318. **Abdul-Jawad S, Ondondo B, van Hateren A, Gardner A, Elliott T, Korber B, Hanke T.** 2016. Increased Valency of Conserved-mosaic Vaccines Enhances the Breadth and Depth of Epitope Recognition. *Mol Ther* **24**:375-384.
319. **Carlson JM, Du VY, Pfeifer N, Bansal A, Tan VY, Power K, Brumme CJ, Kreimer A, DeZiel CE, Fusi N, Schaefer M, Brockman MA, Gilmour J, Price MA, Kilembe W, Haubrich R, John M, Mallal S, Shapiro R, Frater J, Harrigan PR, Ndung'u T, Allen S, Heckerman D, Sidney J, Allen TM, Goulder PJ, Brumme ZL, Hunter E, Goepfert PA.** 2016. Impact of pre-adapted HIV transmission. *Nat Med* **22**:606-613.
320. **Barquera R, Zuniga J, Hernandez-Diaz R, Acuna-Alonzo V, Montoya-Gama K, Moscoso J, Torres-Garcia D, Garcia-Salas C, Silva B, Cruz-Robles D, Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcon G, Granados J.** 2008. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* **45**:1171-1178.
321. **Gorodezky C, Alaez C, Vazquez-Garcia MN, de la Rosa G, Infante E, Balladares S, Toribio R, Perez-Luque E, Munoz L.** 2001. The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol* **62**:979-991.
322. **Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, Acuna-Alonzo V, Sandoval K, Eng C, Romero-Hidalgo S, Ortiz-Tello P, Robles V,**

- Kenny EE, Nuno-Arana I, Barquera-Lozano R, Macin-Perez G, Granados-Arriola J, Huntsman S, Galanter JM, Via M, Ford JG, Chapela R, Rodriguez-Cintron W, Rodriguez-Santana JR, Romieu I, Sienra-Monge JJ, del Rio Navarro B, London SJ, Ruiz-Linares A, Garcia-Herrera R, Estrada K, Hidalgo-Miranda A, Jimenez-Sanchez G, Carnevale A, Soberon X, Canizales-Quinteros S, Rangel-Villalobos H, Silva-Zolezzi I, Burchard EG, Bustamante CD. 2014. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* **344**:1280-1285.
323. Zuniga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T, Acuna-Alonzo V, Yunis M, Granados-Montiel J, Cruz-Lagunas A, Vargas-Alarcon G, Rodriguez-Reyna TS, Fernandez-Vina M, Granados J, Yunis EJ. 2013. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One* **8**:e74442.
324. Kozisek M, Henke S, Saskova KG, Jacobs GB, Schuch A, Buchholz B, Muller V, Krausslich HG, Rezacova P, Konvalinka J, Bodem J. 2012. Mutations in HIV-1 gag and pol compensate for the loss of viral fitness caused by a highly mutated protease. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:4320-4330.
325. Martinez-Picado J, Prado JG, Fry EE, Pfafferott K, Leslie A, Chetty S, Thobakgale C, Honeyborne I, Crawford H, Matthews P, Pillay T, Rousseau C, Mullins JI, Brander C, Walker BD, Stuart DI, Kiepiela P, Goulder P. 2006. Fitness cost of escape mutations in p24 Gag in association with control of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* **80**:3617-3623.
326. Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. 2017. Accumulation of Pol Mutations Selected by HLA-B\*52:01-C\*12:02 Protective Haplotype-Restricted Cytotoxic T Lymphocytes Causes Low Plasma Viral Load Due to Low Viral Fitness of Mutant Viruses. *J Virol* **91**.
327. Singh AR, Hill RL, Lingappa JR. 2001. Effect of mutations in Gag on assembly of immature human immunodeficiency virus type 1 capsids in a cell-free system. *Virology* **279**:257-270.
328. Brumme ZL, Brumme CJ, Heckerman D, Korber BT, Daniels M, Carlson J, Kadie C, Bhattacharya T, Chui C, Szinger J, Mo T, Hogg RS, Montaner JS, Frahm N, Brander C, Walker BD, Harrigan PR. 2007. Evidence of differential HLA class I-mediated viral evolution in functional and accessory/regulatory genes of HIV-1. *PLoS Pathog* **3**:e94.
329. Almeida CA, Bronke C, Roberts SG, McKinnon E, Keane NM, Chopra A, Kadie C, Carlson J, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Heckerman D, Mallal S, John M. 2011. Translation of HLA-HIV associations to the cellular level: HIV adapts to inflate CD8 T cell responses against Nef and HLA-adapted variant epitopes. *J Immunol* **187**:2502-2513.
330. John M, Heckerman D, James I, Park LP, Carlson JM, Chopra A, Gaudieri S, Nolan D, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Mallal S. 2010. Adaptive interactions between HLA and HIV-1: highly divergent selection imposed by HLA class I molecules with common supertype motifs. *J Immunol* **184**:4368-4377.
331. Gilbert MT, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE, Worobey M. 2007. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**:18566-18570.
332. Cabello M, Junqueira DM, Bello G. 2015. Dissemination of nonpandemic Caribbean HIV-1 subtype B clades in Latin America. *AIDS* **29**:483-492.
333. Chaillon A, Avila-Rios S, Wertheim JO, Dennis A, Garcia-Morales C, Tapia-Trejo D, Mejia-Villatoro C, Pascale JM, Porrás-Cortés G, Quant-Duran CJ, Lorenzana I, Meza RI, Palou EY, Manzanero M, Cedillos RA, Reyes-Teran G, Mehta SR, Mesoamerican Project G. 2017. Identification of major routes of HIV transmission throughout Mesoamerica. *Infect Genet Evol* **54**:98-107.
334. Junqueira DM, Almeida SE. 2016. HIV-1 subtype B: Traces of a pandemic. *Virology* **495**:173-184.
335. Listgarten J, Brumme Z, Kadie C, Xiaojiang G, Walker B, Carrington M, Goulder P, Heckerman D. 2008. Statistical resolution of ambiguous HLA typing data. *PLoS Comput Biol* **4**:e1000016.
336. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipowski A, Kumar S. 2013. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* **30**:2725-2729.

337. **Avila-Rios S, Garcia-Morales C, Garrido-Rodriguez D, Tapia-Trejo D, Giron-Callejas AC, Mendizabal-Burastero R, Escobar-Urias IY, Garcia-Gonzalez BL, Navas-Castillo S, Pinzon-Meza R, Mejia-Villatoro CR, Reyes-Teran G.** 2015. HIV-1 drug resistance surveillance in antiretroviral treatment-naive individuals from a reference hospital in Guatemala, 2010-2013. *AIDS Res Hum Retroviruses* **31**:401-411.
338. **Woods CK, Brumme CJ, Liu TF, Chui CK, Chu AL, Wynhoven B, Hall TA, Trevino C, Shafer RW, Harrigan PR.** 2012. Automating HIV drug resistance genotyping with RECall, a freely accessible sequence analysis tool. *J Clin Microbiol* **50**:1936-1942.
339. **Siepel AC, Halpern AL, Macken C, Korber BT.** 1995. A computer program designed to screen rapidly for HIV type 1 intersubtype recombinant sequences. *AIDS Res Hum Retroviruses* **11**:1413-1416.
340. **Pond SL, Frost SD, Muse SV.** 2005. HyPhy: hypothesis testing using phylogenies. *Bioinformatics* **21**:676-679.
341. **Price MN, Dehal PS, Arkin AP.** 2009. FastTree: computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix. *Mol Biol Evol* **26**:1641-1650.
342. **Price MN, Dehal PS, Arkin AP.** 2010. FastTree 2--approximately maximum-likelihood trees for large alignments. *PLoS One* **5**:e9490.
343. **Paradis E, Claude J, Strimmer K.** 2004. APE: Analyses of Phylogenetics and Evolution in R language. *Bioinformatics* **20**:289-290.
344. **Fourment M, Gibbs MJ.** 2006. PATRISTIC: a program for calculating patristic distances and graphically comparing the components of genetic change. *BMC Evol Biol* **6**:1.
345. **Ragonnet-Cronin M, Hodcroft E, Hue S, Fearnhill E, Delpech V, Brown AJ, Lycett S, Database UHDR.** 2013. Automated analysis of phylogenetic clusters. *BMC Bioinformatics* **14**:317.
346. **Hudson RR, Slatkin M, Maddison WP.** 1992. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* **132**:583-589.
347. **Cotton LA, Abdur Rahman M, Ng C, Le AQ, Milloy MJ, Mo T, Brumme ZL.** 2012. HLA class I sequence-based typing using DNA recovered from frozen plasma. *J Immunol Methods* **382**:40-47.
348. **Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG.** 2015. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res* **43**:D423-431.
349. **Mack SJ, Cano P, Hollenbach JA, He J, Hurley CK, Middleton D, Moraes ME, Pereira SE, Kempenich JH, Reed EF, Setterholm M, Smith AG, Tilanus MG, Torres M, Varney MD, Voorter CE, Fischer GF, Fleischhauer K, Goodridge D, Klitz W, Little AM, Maiers M, Marsh SG, Muller CR, Noreen H, Rozemuller EH, Sanchez-Mazas A, Senitzer D, Trachtenberg E, Fernandez-Vina M.** 2013. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens* **81**:194-203.
350. **Storey JD.** 2002. A direct approach to false discovery rates. *Journal of the Royal Statistical Society: Serie B (Statistical Methodology)* **64**:479 - 498.
351. **Carlson JM, Listgarten J, Pfeifer N, Tan V, Kadie C, Walker BD, Ndung'u T, Shapiro R, Frater J, Brumme ZL, Goulder PJ, Heckerman D.** 2012. Widespread impact of HLA restriction on immune control and escape pathways of HIV-1. *J Virol* **86**:5230-5243.
352. **Brockman MA, Tanzi GO, Walker BD, Allen TM.** 2006. Use of a novel GFP reporter cell line to examine replication capacity of CXCR4- and CCR5-tropic HIV-1 by flow cytometry. *J Virol Methods* **131**:134-142.
353. **Goulder PJ, Walker BD.** 2012. HIV and HLA class I: an evolving relationship. *Immunity* **37**:426-440.
354. **Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, Reddy S, de Pierres C, Mncube Z, Mkhwanazi N, Bishop K, van der Stok M, Nair K, Khan N, Crawford H, Payne R, Leslie A, Prado J, Prendergast A, Frater J, McCarthy N, Brander C, Learn GH, Nickle D, Rousseau C, Coovadia H, Mullins JI, Heckerman D, Walker BD, Goulder P.** 2007. CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* **13**:46-53.
355. **Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, Zhang K, Gumbs C, Castagna A, Cossarizza A, Cozzi-Lepri A, De Luca A, Easterbrook P, Francioli P, Mallal S, Martinez-Picado J, Miro JM, Obel N, Smith JP, Wyniger J, Descombes P, Antonarakis SE,**

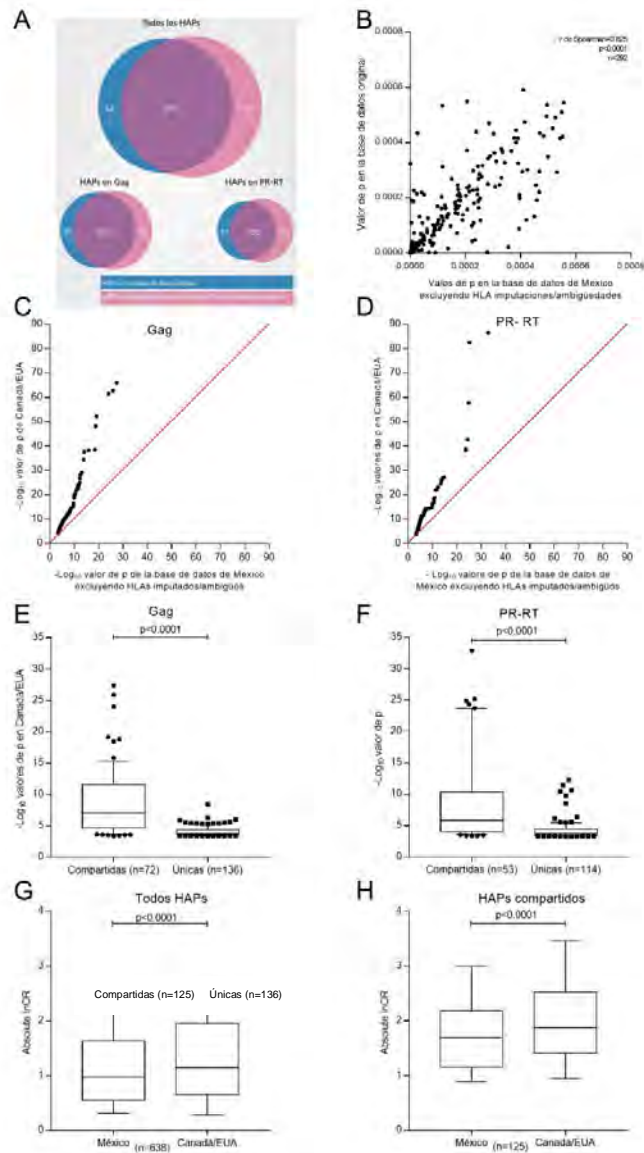
- Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Telenti A, Goldstein DB. 2007. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science* **317**:944-947.
356. **International HIVCS, Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, Ripke S, Brumme CJ, Pulit SL, Carrington M, Kadie CM, Carlson JM, Heckerman D, Graham RR, Plenge RM, Deeks SG, Gianniny L, Crawford G, Sullivan J, Gonzalez E, Davies L, Camargo A, Moore JM, Beattie N, Gupta S, Crenshaw A, Burt NP, Guiducci C, Gupta N, Gao X, Qi Y, Yuki Y, Piechocka-Trocha A, Cutrell E, Rosenberg R, Moss KL, Lemay P, O'Leary J, Schaefer T, Verma P, Toth I, Block B, Baker B, Rothchild A, Lian J, Proudfoot J, Alvino DM, Vine S, Addo MM, et al.** 2010. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* **330**:1551-1557.
357. **Kaslow RA, McNicholl JM.** 1999. Genetic determinants of HIV-1 infection and its manifestations. *Proc Assoc Am Physicians* **111**:299-307.
358. **Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, Hallahan CW, Selig SM, Schwartz D, Sullivan J, Connors M.** 2000. HLA B\*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**:2709-2714.
359. **O'Brien SJ, Gao X, Carrington M.** 2001. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* **7**:379-381.
360. **Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL.** 1996. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* **2**:405-411.
361. **Rowland-Jones SL, Dong T, Fowke KR, Kimani J, Krausa P, Newell H, Blanchard T, Ariyoshi K, Oyugi J, Ngugi E, Bwayo J, MacDonald KS, McMichael AJ, Plummer FA.** 1998. Cytotoxic T cell responses to multiple conserved HIV epitopes in HIV-resistant prostitutes in Nairobi. *J Clin Invest* **102**:1758-1765.
362. **Kunwar P, Hawkins N, Dinges WL, Liu Y, Gabriel EE, Swan DA, Stevens CE, Maenza J, Collier AC, Mullins JI, Hertz T, Yu X, Horton H.** 2013. Superior control of HIV-1 replication by CD8+ T cells targeting conserved epitopes: implications for HIV vaccine design. *PLoS One* **8**:e64405.
363. **Sabbaj S, Bansal A, Ritter GD, Perkins C, Edwards BH, Gough E, Tang J, Szinger JJ, Korber B, Wilson CM, Kaslow RA, Mulligan MJ, Goepfert PA.** 2003. Cross-reactive CD8+ T cell epitopes identified in US adolescent minorities. *J Acquir Immune Defic Syndr* **33**:426-438.
364. **Pereyra F, Heckerman D, Carlson JM, Kadie C, Soghoian DZ, Karel D, Goldenthal A, Davis OB, DeZiel CE, Lin T, Peng J, Piechocka A, Carrington M, Walker BD.** 2014. HIV control is mediated in part by CD8+ T-cell targeting of specific epitopes. *J Virol* **88**:12937-12948.
365. **Streeck H, Lu R, Beckwith N, Milazzo M, Liu M, Routy JP, Little S, Jessen H, Kelleher AD, Hecht F, Sekaly RP, Alter G, Heckerman D, Carrington M, Rosenberg ES, Altfeld M.** 2014. Emergence of individual HIV-specific CD8 T cell responses during primary HIV-1 infection can determine long-term disease outcome. *J Virol* **88**:12793-12801.
366. **Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, Takiguchi M, Schultz T, McMichael AJ, Whittle H.** 1995. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med* **1**:59-64.
367. **Wright JK, Novitsky V, Brockman MA, Brumme ZL, Brumme CJ, Carlson JM, Heckerman D, Wang B, Losina E, Leshwedi M, van der Stok M, Maphumulo L, Mkhwanazi N, Chonco F, Goulder PJ, Essex M, Walker BD, Ndung'u T.** 2011. Influence of Gag-protease-mediated replication capacity on disease progression in individuals recently infected with HIV-1 subtype C. *J Virol* **85**:3996-4006.
368. **Carlson JM, Brumme ZL.** 2008. HIV evolution in response to HLA-restricted CTL selection pressures: a population-based perspective. *Microbes Infect* **10**:455-461.
369. **Payne RP, Klooverpris H, Sacha JB, Brumme Z, Brumme C, Buus S, Sims S, Hickling S, Riddell L, Chen F, Luzzi G, Edwards A, Phillips R, Prado JG, Goulder PJ.** 2010. Efficacious early antiviral activity of HIV Gag- and Pol-specific HLA-B 2705-restricted CD8+ T cells. *J Virol* **84**:10543-10557.
370. **Fischer W, Ganusov VV, Giorgi EE, Hraber PT, Keele BF, Leitner T, Han CS, Gleasner CD, Green L, Lo CC, Nag A, Wallstrom TC, Wang S, McMichael AJ, Haynes BF, Hahn BH,**

- Perelson AS, Borrow P, Shaw GM, Bhattacharya T, Korber BT.** 2010. Transmission of single HIV-1 genomes and dynamics of early immune escape revealed by ultra-deep sequencing. *PLoS One* **5**:e12303.
371. **Lemey P, Rambaut A, Pybus OG.** 2006. HIV evolutionary dynamics within and among hosts. *AIDS Rev* **8**:125-140.
372. **Koibuchi T, Allen TM, Lichterfeld M, Mui SK, O'Sullivan KM, Trocha A, Kalams SA, Johnson RP, Walker BD.** 2005. Limited sequence evolution within persistently targeted CD8 epitopes in chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* **79**:8171-8181.
373. **Martin E, Carlson JM, Le AQ, Chopera DR, McGovern R, Rahman MA, Ng C, Jessen H, Kelleher AD, Markowitz M, Allen TM, Milloy MJ, Carrington M, Wainberg MA, Brumme ZL.** 2014. Early immune adaptation in HIV-1 revealed by population-level approaches. *Retrovirology* **11**:64.
374. **Kinloch NN, MacMillan DR, Le AQ, Cotton LA, Bangsberg DR, Buchbinder S, Carrington M, Fuchs J, Harrigan PR, Koblin B, Kushel M, Markowitz M, Mayer K, Milloy MJ, Schechter MT, Wagner T, Walker BD, Carlson JM, Poon AF, Brumme ZL.** 2016. Population-Level Immune-Mediated Adaptation in HIV-1 Polymerase during the North American Epidemic. *J Virol* **90**:1244-1258.
375. **Leslie A, Kavanagh D, Honeyborne I, Pfafferoth K, Edwards C, Pillay T, Hilton L, Thobakgale C, Ramduth D, Draenert R, Le Gall S, Luzzi G, Edwards A, Brander C, Sewell AK, Moore S, Mullins J, Moore C, Mallal S, Bhardwaj N, Yusim K, Phillips R, Klenerman P, Korber B, Kiepiela P, Walker B, Goulder P.** 2005. Transmission and accumulation of CTL escape variants drive negative associations between HIV polymorphisms and HLA. *J Exp Med* **201**:891-902.
376. **Payne RP, Branch S, Klooverpris H, Matthews PC, Koofhethile CK, Strong T, Adland E, Leitman E, Frater J, Ndung'u T, Hunter E, Haubrich R, Mothe B, Edwards A, Riddell L, Chen F, Harrigan PR, Brumme ZL, Mallal S, John M, Jooste JP, Shapiro R, Deeks SG, Walker BD, Brander C, Landis C, Carlson JM, Prado JG, Goulder PJ.** 2014. Differential escape patterns within the dominant HLA-B\*57:03-restricted HIV Gag epitope reflect distinct clade-specific functional constraints. *J Virol* **88**:4668-4678.
377. **Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferoth KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klenerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJ.** 2004. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* **432**:769-775.
378. **Edwards BH, Bansal A, Sabbaj S, Bakari J, Mulligan MJ, Goepfert PA.** 2002. Magnitude of functional CD8+ T-cell responses to the gag protein of human immunodeficiency virus type 1 correlates inversely with viral load in plasma. *J Virol* **76**:2298-2305.
379. **Klein MR, van Baalen CA, Holwerda AM, Kerkhof Garde SR, Bende RJ, Keet IP, Eeftinck-Schattenkerk JK, Osterhaus AD, Schuitemaker H, Miedema F.** 1995. Kinetics of Gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection: a longitudinal analysis of rapid progressors and long-term asymptomatics. *J Exp Med* **181**:1365-1372.
380. **Novitsky V, Gilbert P, Peter T, McLane MF, Gaolekwe S, Rybak N, Thior I, Ndung'u T, Marlink R, Lee TH, Essex M.** 2003. Association between virus-specific T-cell responses and plasma viral load in human immunodeficiency virus type 1 subtype C infection. *J Virol* **77**:882-890.
381. **Riviere Y, McChesney MB, Porrot F, Tanneau-Salvadori F, Sansonetti P, Lopez O, Pialoux G, Feuillie V, Mollereau M, Chamaret S, et al.** 1995. Gag-specific cytotoxic responses to HIV type 1 are associated with a decreased risk of progression to AIDS-related complex or AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* **11**:903-907.
382. **Garrido-Rodriguez D, Avila-Rios S, Garcia-Morales C, Valenzuela-Ponce H, Ormsby C, Reyes-Gopar H, Fernandez-Lopez JC, Reyes-Teran G.** 2016. Killer cell immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen gene profiles in a cohort of HIV-infected Mexican Mestizos. *Immunogenetics* doi:10.1007/s00251-016-0920-3.
383. **Valenzuela-Ponce H, Alva-Hernandez S, Garrido-Rodriguez D, Soto-Nava M, Garcia-Tellez T, Escamilla-Gomez T, Garcia-Morales C, Quiroz-Morales VS, Tapia-Trejo D, Del Arenal-Sanchez S, Prado-Galbarro FJ, Hernandez-Juan R, Rodriguez-Aguirre E, Murakami-**



- Ogasawara A, Mejia-Villatoro C, Escobar-Urias IY, Pinzon-Meza R, Pascale JM, Zaldivar Y, Porras-Cortes G, Quant-Duran C, Lorenzana I, Meza RI, Palou EY, Manzanero M, Cedillos RA, Alaez C, Brockman MA, Harrigan PR, Brumme CJ, Brumme ZL, Avila-Rios S, Reyes-Teran G, Mesoamerican HIVPG.** 2018. Novel HLA class I associations with HIV-1 control in a unique genetically admixed population. *Sci Rep* **8**:6111.
384. **Bach FH.** 1991. Immunogenetics of HLA. *Wien Klin Wochenschr* **103**:141-145.
385. **Domenech R, Bocanegra R, Velazquez-Campoy A, Neira JL.** 2011. The isolated major homology region of the HIV capsid protein is mainly unfolded in solution and binds to the intact protein. *Biochim Biophys Acta* **1814**:1269-1278.
386. **Lokhandwala PM, Nguyen TL, Bowzard JB, Craven RC.** 2008. Cooperative role of the MHR and the CA dimerization helix in the maturation of the functional retrovirus capsid. *Virology* **376**:191-198.
387. **Purdy JG, Flanagan JM, Ropson IJ, Rennoll-Bankert KE, Craven RC.** 2008. Critical role of conserved hydrophobic residues within the major homology region in mature retroviral capsid assembly. *J Virol* **82**:5951-5961.
388. **Almeida CA, Roberts SG, Laird R, McKinnon E, Ahmad I, Keane NM, Chopra A, Kadie C, Heckerman D, Mallal S, John M.** 2010. Exploiting knowledge of immune selection in HIV-1 to detect HIV-specific CD8 T-cell responses. *Vaccine* **28**:6052-6057.
389. **Shahid A, Olvera A, Anmole G, Kuang XT, Cotton LA, Plana M, Brander C, Brockman MA, Brumme ZL.** 2015. Consequences of HLA-B\*13-Associated Escape Mutations on HIV-1 Replication and Nef Function. *J Virol* **89**:11557-11571.
390. **Jones RB, Walker BD.** 2016. HIV-specific CD8(+) T cells and HIV eradication. *J Clin Invest* **126**:455-463.

## 11. Material suplementario



**Figura S 1 Validación de los resultados excluyendo los casos de HLA imputados/ambiguos**

Se identificaron todos los casos donde existían ambigüedades de fase en la cohorte mexicana ( $n=255$ ) o donde los HLA tipificados fueron imputados debido a la falla de la amplificación/secuencia ( $n=33$ ) y se repitieron los análisis más destacados. El número y localización de los HAPs fueron altamente consistentes ( $>80\%$ ) con los reportados en el análisis original. Discrepancias en el rango de  $\sim 20\%$  eran esperadas dado el uso de la corrección para múltiples comparaciones (valores de  $q$ ); a  $q < 0.2$  se esperan  $\sim 20\%$  de las asociaciones identificadas sean falsos positivos (A). Los valores de  $p$  de los HAPs identificados en el original y en el análisis con la base de datos excluyendo los HLA imputados/ambiguos fue altamente concordante (Correlación de Spearman,  $r=0.825$ ,  $p < 0.0001$ ) (B). Resultados del reanálisis corrobora completamente nuestras observaciones originales de huella de HLA más escasa y más débil en México comparado con Canadá/EUA (C-H). De hecho, las asociaciones en el panel F son más fuerte que el reportado en el original.

**Tabla S 1 Frecuencia de las ambigüedades de HLA-A, HLA-B y HLA-C a 4-dígitos en la cohorte de México**

<b>HLA-A</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
A0201+A6801/A0222+A6808	60	65.22
A0201+A0301/A0224+A0317	29	31.52
A0201+A3101/A0220+A3102	1	1.09
A0201+A6601/A0235+A2603	1	1.09
A2603+A6801/A6601+A6805	1	1.09
Total	92	100
<b>HLA-B</b>		
B3501+B3801/B3905+B5301	11	12.09
B1501+B3501/B1505+B3514	10	10.99
B3801+B7802/B3905+B5101	10	10.99
B1501+B5101/B1538+B5102	8	8.79
B3501+B3901/B3529+B3905	8	8.79
B3501+B5101/B3511+B5109/B3524+B5102/B5301+B7802	8	8.79
B3901+B3913/B3902+B3905	7	7.69
B1501+B4002/B1507+B4011	5	5.49
B1501+B4801/B1507+B4803	3	3.3
B3501+B3543/B3514+B3532	3	3.3
B1501+B3939/B1515+B3902	2	2.2
B3501+B4901/B5001+B5301	2	2.2
B3801+B5001/B3905+B4901	2	2.2
B3801+B7801/B3901+B5101/B3906+B5106	2	2.2
B0702+B1509/B0705+B1510	1	1.1
B1501+B3504/B1530+B3501	1	1.1
B1501+B3511/B1539+B3514	1	1.1
B1501+B3903/B1507+B3901	1	1.1
B1502+B5201/B1525+B5107	1	1.1
B1503+B3901/B1518+B3902	1	1.1
B3501+B5501/B3511+B5502	1	1.1
B3529+B3801/B3901+B5301	1	1.1
B3901+B7802/B3905+B7801	1	1.1
B5101+B5317/B5201+B5301	1	1.1
Total	91	100
<b>HLA-C</b>		
C0303+C0702/C0304+C0756	20	51.28
C0501+C1601/C0802+C1602	6	15.38
C0202+C0702/C0210+C0702	3	7.69
C0304+C1509/C0340+C1506	3	7.69
C0202+C0602/C0210+C0602	2	5.13
C0102+C0210/C0102+C0202	1	2.56
C0202+C0303/C0210+C0303	1	2.56
C0202+C0401/C0210+C0401	1	2.56
C0202+C0501/C0210+C0501	1	2.56
C0501+C1203/C0802+C1204	1	2.56
Total	39	100

**Tabla S 2 Diferencias de Entropía para los codones de Gag entre México y Canadá/EUA**

Codón de Gag	Entropía en México	Entropía en Canadá/EUA	$\Delta$ Entropía	Valor de p
1	0.0310	0.0000	0.0310	0.0230
2	0.0370	0.0000	0.0370	0.0100
3	0.0260	0.0000	0.0260	0.0330
4	0.0210	0.0000	0.0210	0.0460
5	0.0390	0.0120	0.0270	0.1100
6	0.0060	0.0000	0.0060	0.4700
7	0.4180	0.3650	0.0530	0.0700
8	0.0940	0.0490	0.0440	0.0300
9	0.0520	0.0570	-0.0050	0.8300
10	0.2350	0.2250	0.0100	0.7560
11	0.0670	0.0580	0.0090	0.6730
12	1.1230	1.0740	0.0480	0.1400
13	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
14	0.0150	0.0180	-0.0030	0.7760
15	1.0850	0.8940	0.1920	0.0000
16	0.0590	0.0280	0.0310	0.0730
17	0.0110	0.0230	-0.0120	0.3700
18	0.3750	0.2850	0.0900	0.0000
19	0.0250	0.0000	0.0250	0.0400
20	0.0960	0.0940	0.0010	0.9530
21	0.0120	0.0000	0.0120	0.1730
22	0.0220	0.0070	0.0150	0.1760
23	0.0450	0.0120	0.0330	0.0260
24	0.0170	0.0580	-0.0410	0.0500
25	0.1370	0.0230	0.1140	0.0000
26	0.4070	0.4220	-0.0150	0.7030
27	0.0100	0.0000	0.0100	0.2200
28	0.6940	1.0060	-0.3120	0.0000
29	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
30	0.9210	1.0140	-0.0930	0.0000
31	0.0350	0.0240	0.0110	0.4830
32	0.0120	0.0000	0.0120	0.2100
33	0.0060	0.0000	0.0060	0.4730
34	0.6560	0.5270	0.1300	0.0000
35	0.1700	0.0950	0.0750	0.0000
36	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
37	0.0110	0.0060	0.0050	0.6030
38	0.0160	0.0570	-0.0410	0.0100
39	0.0300	0.0370	-0.0070	0.6530
40	0.0000	0.0070	-0.0070	0.1360
41	0.0120	0.0070	0.0050	0.6900

42	0.0390	0.0120	0.0270	0.0800
43	0.0470	0.0310	0.0170	0.3660
44	0.1130	0.0340	0.0790	0.0000
45	0.0610	0.0490	0.0110	0.5400
46	0.5830	0.3920	0.1900	0.0000
47	0.0370	0.0270	0.0100	0.5430
48	0.0550	0.1140	-0.0600	0.0130
49	0.2030	0.1870	0.0150	0.6060
50	0.0060	0.0070	-0.0010	0.7500
51	0.0890	0.0480	0.0410	0.0760
52	0.0060	0.0000	0.0060	0.4930
53	0.1750	0.0640	0.1100	0.0000
54	0.8530	0.6760	0.1770	0.0000
55	0.8470	0.8160	0.0300	0.5360
56	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
57	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
58	0.4410	0.3510	0.0900	0.0060
59	0.2480	0.1620	0.0870	0.0060
60	0.0380	0.0300	0.0080	0.5960
61	0.5700	0.2400	0.3300	0.0000
62	1.4210	1.1070	0.3140	0.0000
63	0.1680	0.0510	0.1170	0.0000
64	0.0880	0.0890	-0.0010	0.9400
65	0.2560	0.1750	0.0810	0.0100
66	0.2330	0.1380	0.0950	0.0000
67	0.6300	0.6060	0.0240	0.3830
68	0.1810	0.0990	0.0830	0.0030
69	0.7670	0.4310	0.3360	0.0000
70	0.0450	0.0250	0.0210	0.2700
71	0.0260	0.0260	0.0010	0.9630
72	0.1240	0.1190	0.0060	0.8200
73	0.0320	0.0130	0.0190	0.1630
74	0.0680	0.0390	0.0290	0.1600
75	0.4470	0.2840	0.1630	0.0000
76	0.7520	0.7210	0.0310	0.1160
77	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
78	0.0980	0.1090	-0.0100	0.6760
79	0.5720	0.6630	-0.0910	0.0000
80	0.0060	0.0000	0.0060	0.4630
81	0.2820	0.2470	0.0350	0.2830
82	0.5390	0.5890	-0.0510	0.0300
83	0.1020	0.0450	0.0570	0.0100
84	0.6900	0.6920	-0.0020	0.8360
85	0.0530	0.0380	0.0140	0.4400
86	0.0620	0.1210	-0.0590	0.0160
87	0.0620	0.0120	0.0500	0.0030

88	0.0170	0.0000	0.0170	0.0800
89	0.0550	0.0280	0.0280	0.1460
90	0.3670	0.3160	0.0510	0.2260
91	1.2750	1.2190	0.0560	0.1200
92	0.2330	0.0810	0.1520	0.0000
93	0.9120	0.8490	0.0630	0.0900
94	0.6080	0.5380	0.0700	0.0000
95	0.8330	0.5640	0.2690	0.0000
96	0.0110	0.0000	0.0110	0.1900
97	0.0110	0.0000	0.0110	0.1960
98	0.0990	0.0880	0.0110	0.6760
99	0.0330	0.0260	0.0070	0.6200
100	0.0060	0.0000	0.0060	0.5360
101	0.0770	0.0500	0.0270	0.2060
102	0.4980	0.5700	-0.0720	0.0160
103	0.4520	0.2500	0.2020	0.0000
104	0.4690	0.3010	0.1680	0.0000
105	0.0630	0.0440	0.0190	0.3730
106	0.0530	0.0230	0.0300	0.0700
107	0.0350	0.0070	0.0280	0.0760
108	0.0730	0.0630	0.0090	0.6700
109	0.2200	0.1830	0.0370	0.3360
110	0.4050	0.2400	0.1650	0.0000
111	0.6760	0.4060	0.2690	0.0000
112	0.2470	0.1240	0.1230	0.0000
113	0.6640	0.3550	0.3080	0.0000
114	0.6070	0.4680	0.1380	0.0030
115	0.6700	0.4160	0.2540	0.0000
116	0.1970	0.0670	0.1300	0.0000
117	0.6770	0.2500	0.4270	0.0000
118	0.4180	0.2330	0.1850	0.0000
119	0.4210	0.2390	0.1820	0.0000
120	0.1510	0.1680	-0.0170	0.6060
121	0.8850	0.7080	0.1770	0.0000
122	0.6080	0.5580	0.0490	0.3160
123	0.5120	0.4060	0.1070	0.0300
124	0.8810	0.7000	0.1820	0.0000
125	1.0070	0.8290	0.1780	0.0030
126	0.9360	0.7660	0.1700	0.0030
127	0.6290	0.5480	0.0820	0.0930
128	0.3880	0.2430	0.1440	0.0000
129	0.0250	0.0000	0.0250	0.0500
130	0.2720	0.1600	0.1120	0.0000
131	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
132	0.2120	0.1670	0.0450	0.0500
133	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

134	0.0520	0.0260	0.0260	0.1030
135	0.0210	0.0140	0.0080	0.5860
136	0.0580	0.0660	-0.0080	0.6760
137	0.0220	0.0000	0.0220	0.0660
138	1.0860	0.8280	0.2580	0.0000
139	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
140	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
141	0.0510	0.0250	0.0260	0.1060
142	0.0620	0.0490	0.0120	0.6360
143	0.0770	0.0700	0.0070	0.7730
144	0.0270	0.0470	-0.0200	0.1530
145	0.0000	0.0070	-0.0070	0.1230
146	0.8640	0.6670	0.1970	0.0000
147	0.6690	0.6120	0.0570	0.0530
148	0.1460	0.2310	-0.0850	0.0000
149	0.0110	0.0170	-0.0060	0.5430
150	0.0060	0.0060	-0.0010	0.6930
151	0.0060	0.0000	0.0060	0.5030
152	0.0060	0.0000	0.0060	0.5000
153	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
154	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
155	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
156	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
157	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
158	0.0060	0.0000	0.0060	0.5360
159	0.5670	0.5460	0.0220	0.2130
160	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
161	0.0150	0.0320	-0.0160	0.1860
162	0.0290	0.0210	0.0080	0.5630
163	0.0860	0.0950	-0.0100	0.6830
164	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
165	0.0630	0.0560	0.0070	0.7160
166	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
167	0.0060	0.0000	0.0060	0.4830
168	0.1000	0.0350	0.0650	0.0030
169	0.0000	0.0060	-0.0060	0.1300
170	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
171	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
172	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
173	0.9340	0.7060	0.2270	0.0000
174	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
175	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
176	0.1480	0.1640	-0.0160	0.5030
177	0.0310	0.0210	0.0100	0.5130
178	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
179	0.0160	0.0060	0.0100	0.3800

180	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
181	0.0000	0.0060	-0.0060	0.0900
182	0.1130	0.1510	-0.0390	0.1730
183	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
184	0.0490	0.0170	0.0330	0.0560
185	0.0060	0.0000	0.0060	0.5100
186	0.0950	0.0540	0.0410	0.0830
187	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
188	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
189	0.0000	0.0060	-0.0060	0.1130
190	0.0570	0.0300	0.0270	0.1660
191	0.0380	0.0340	0.0040	0.7860
192	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
193	0.0060	0.0000	0.0060	0.4730
194	0.0170	0.0000	0.0170	0.0700
195	0.0480	0.0000	0.0480	0.0030
196	0.0670	0.0000	0.0670	0.0000
197	0.0610	0.0000	0.0610	0.0000
198	0.0170	0.0000	0.0170	0.0860
199	0.0170	0.0060	0.0110	0.3760
200	0.1430	0.0880	0.0550	0.0260
201	0.0360	0.0000	0.0360	0.0160
202	0.0110	0.0000	0.0110	0.2060
203	0.2080	0.1230	0.0850	0.0000
204	0.0760	0.0510	0.0250	0.2500
205	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
206	0.0110	0.0060	0.0050	0.7360
207	0.1550	0.0530	0.1020	0.0000
208	0.0060	0.0000	0.0060	0.4730
209	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
210	0.0280	0.0160	0.0110	0.5130
211	0.2170	0.1970	0.0200	0.4330
212	0.0300	0.0000	0.0300	0.0130
213	0.0300	0.0000	0.0300	0.0230
214	0.0300	0.0000	0.0300	0.0230
215	0.8430	0.5350	0.3080	0.0000
216	0.0480	0.0060	0.0410	0.0030
217	0.0580	0.0000	0.0580	0.0000
218	0.6660	0.3590	0.3070	0.0000
219	0.7770	0.5870	0.1900	0.0000
220	0.0640	0.0000	0.0640	0.0000
221	0.0680	0.0000	0.0680	0.0000
222	0.0490	0.0000	0.0490	0.0030
223	0.9630	0.8650	0.0980	0.0060
224	0.1150	0.0480	0.0680	0.0100
225	0.0700	0.0060	0.0640	0.0030

226	0.0440	0.0000	0.0440	0.0000
227	0.0470	0.0000	0.0470	0.0030
228	0.7240	0.5460	0.1770	0.0000
229	0.0210	0.0000	0.0210	0.0530
230	0.3070	0.1840	0.1220	0.0000
231	0.0260	0.0000	0.0260	0.0160
232	0.0630	0.0000	0.0630	0.0000
233	0.0150	0.0000	0.0150	0.1160
234	0.0430	0.0290	0.0130	0.4200
235	0.0320	0.0000	0.0320	0.0100
236	0.0210	0.0000	0.0210	0.0460
237	0.0210	0.0000	0.0210	0.0600
238	0.0260	0.0000	0.0260	0.0360
239	0.2200	0.0670	0.1530	0.0000
240	0.0570	0.0000	0.0570	0.0000
241	0.0520	0.0000	0.0520	0.0000
242	0.2250	0.3260	-0.1020	0.0000
243	0.0480	0.0440	0.0040	0.8200
244	0.0590	0.0180	0.0410	0.0430
245	0.0160	0.0060	0.0100	0.4260
246	0.0220	0.0000	0.0220	0.0730
247	0.1280	0.0800	0.0480	0.0360
248	0.9650	0.8310	0.1340	0.0000
249	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
250	0.0480	0.0210	0.0270	0.0960
251	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
252	1.2420	1.0390	0.2030	0.0000
253	0.0700	0.0170	0.0530	0.0060
254	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
255	0.2150	0.1170	0.0980	0.0000
256	0.3740	0.2130	0.1610	0.0000
257	0.0600	0.0520	0.0080	0.6860
258	0.0060	0.0060	-0.0010	0.7100
259	0.0060	0.0000	0.0060	0.4630
260	0.3360	0.2890	0.0470	0.0800
261	0.0000	0.0000	-0.0220	0.0330
262	0.0060	0.0000	0.0060	0.4760
263	0.0060	0.0060	-0.0010	0.7230
264	0.1990	0.3080	-0.1090	0.0000
265	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
266	0.0100	0.0130	-0.0020	0.8130
267	0.1930	0.1100	0.0830	0.0000
268	0.4550	0.5260	-0.0710	0.0160
269	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
270	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
271	0.0160	0.0230	-0.0070	0.5460

272	0.0060	0.0000	0.0060	0.5230
273	0.0510	0.0590	-0.0070	0.6960
274	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
275	0.0310	0.0440	-0.0130	0.3830
276	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
277	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
278	0.0310	0.0140	0.0170	0.2100
279	0.0060	0.0000	0.0060	0.5230
280	1.0330	0.8290	0.2040	0.0000
281	0.1030	0.0280	0.0760	0.0030
282	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
283	0.0120	0.0000	0.0120	0.1960
284	0.0350	0.0170	0.0190	0.2330
285	0.0110	0.0000	0.0110	0.2360
286	0.6900	0.5970	0.0930	0.0000
287	0.0000	0.0060	-0.0060	0.1430
288	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
289	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
290	0.0060	0.0000	0.0060	0.4800
291	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
292	0.0820	0.0580	0.0240	0.2330
293	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
294	0.0000	0.0060	-0.0060	0.1330
295	0.0350	0.0120	0.0220	0.1260
296	0.0060	0.0000	0.0060	0.4560
297	0.0190	0.0000	0.0190	0.0730
298	0.0160	0.0000	0.0160	0.1230
299	0.0060	0.0000	0.0060	0.5500
300	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
301	0.0150	0.0000	0.0150	0.1130
302	0.1650	0.1120	0.0530	0.0130
303	0.2020	0.1570	0.0450	0.1260
304	0.0120	0.0000	0.0120	0.1900
305	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
306	0.0060	0.0130	-0.0070	0.4400
307	0.0060	0.0000	0.0060	0.4560
308	0.0110	0.0000	0.0110	0.1800
309	0.0600	0.0500	0.0100	0.6360
310	0.3500	0.3460	0.0040	0.8830
311	0.0550	0.0380	0.0170	0.4360
312	0.6930	0.5950	0.0980	0.0000
313	0.0060	0.0000	0.0060	0.4630
314	0.0060	0.0000	0.0060	0.4660
315	0.3070	0.0750	0.2330	0.0000
316	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
317	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000

318	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
319	0.1450	0.0250	0.1200	0.0000
320	0.0110	0.0060	0.0050	0.7060
321	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
322	0.0160	0.0060	0.0100	0.3760
323	0.0950	0.0460	0.0490	0.0260
324	0.0120	0.0000	0.0120	0.1900
325	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
326	0.3360	0.4910	-0.1550	0.0000
327	0.0060	0.0000	0.0060	0.5000
328	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
329	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
330	0.0000	0.0060	-0.0060	0.1160
331	0.1570	0.1340	0.0240	0.3030
332	0.1390	0.1520	-0.0130	0.6700
333	0.0210	0.0060	0.0140	0.2300
334	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
335	0.1200	0.0570	0.0630	0.0030
336	0.0250	0.0280	-0.0030	0.8760
337	0.0370	0.0180	0.0190	0.1860
338	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
339	0.0790	0.0440	0.0360	0.1300
340	0.5720	0.5300	0.0420	0.1630
341	0.0560	0.0440	0.0110	0.6160
342	0.3740	0.1620	0.2120	0.0000
343	0.0110	0.0000	0.0110	0.2530
344	0.0000	0.0180	-0.0180	0.0400
345	0.0710	0.0580	0.0130	0.4930
346	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
347	0.0060	0.0000	0.0060	0.4830
348	0.2680	0.1080	0.1600	0.0000
349	0.0230	0.0120	0.0110	0.3060
350	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
351	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
352	0.0060	0.0000	0.0060	0.4600
353	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
354	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
355	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
356	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
357	0.7790	0.6390	0.1390	0.0000
358	0.0150	0.0000	0.0150	0.0800
359	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
360	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
361	0.0550	0.0660	-0.0110	0.6230
362	0.2370	0.3690	-0.1320	0.0000
363	0.0150	0.0260	-0.0110	0.3260

364	0.0000	0.0070	-0.0070	0.1100
365	0.0060	0.0070	-0.0010	0.7100
366	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
367	0.0000	0.0000	0.0000	1.0000
368	0.1630	0.1080	0.0560	0.0630
369	0.2180	0.2040	0.0140	0.6700
370	1.0380	0.8290	0.2090	0.0000
371	0.6770	0.4570	0.2200	0.0000
372	1.0720	0.8680	0.2040	0.0000
373	1.3400	1.1210	0.2190	0.0000
374	1.4660	1.1410	0.3250	0.0000
375	1.4560	1.0950	0.3610	0.0000
376	0.6130	0.5990	0.0140	0.6860
377	0.0660	0.0800	-0.0140	0.4660
378	0.1870	0.2570	-0.0710	0.0360
379	0.0120	0.0000	0.0120	0.1900
380	0.8790	0.8490	0.0300	0.3560
381	0.2770	0.1100	0.1660	0.0000
382	0.1990	0.1940	0.0050	0.8830
383	0.4460	0.3760	0.0700	0.1200
384	0.8440	0.6460	0.1980	0.0000
385	0.9610	0.5900	0.3710	0.0000
386	0.4840	0.3750	0.1090	0.0060
387	0.6520	0.3280	0.3240	0.0000
388	0.6390	0.3290	0.3100	0.0000
389	1.8380	1.5600	0.2780	0.0000
390	0.7790	0.4880	0.2900	0.0000
391	0.0270	0.0120	0.0150	0.2600
392	0.0060	0.0070	-0.0010	0.7000
393	0.0110	0.0060	0.0050	0.6230
394	0.0110	0.0000	0.0110	0.1900
395	0.0060	0.0000	0.0060	0.4600
396	0.0120	0.0000	0.0120	0.1800
397	0.3580	0.2650	0.0940	0.0000
398	1.0600	0.5210	0.5390	0.0000
399	0.0120	0.0000	0.0120	0.1560
400	0.0120	0.0000	0.0120	0.1930
401	0.7490	0.4160	0.3330	0.0000
402	0.0320	0.0120	0.0200	0.2230
403	0.6900	0.6990	-0.0090	0.4760
404	0.1900	0.1260	0.0630	0.0260
405	0.0060	0.0060	-0.0010	0.7400
406	0.2880	0.2090	0.0790	0.0000
407	0.0290	0.0070	0.0220	0.0630
408	0.0120	0.0000	0.0120	0.1800
409	0.0130	0.0200	-0.0070	0.5460

410	0.1980	0.1090	0.0890	0.0000
411	0.4100	0.4900	-0.0800	0.0000
412	0.0130	0.0130	0.0000	1.0000
413	0.0130	0.0060	0.0060	0.5600
414	0.0130	0.0000	0.0130	0.1130
415	0.0840	0.0390	0.0450	0.0300
416	0.0060	0.0000	0.0060	0.2730
417	0.0130	0.0000	0.0130	0.1160
418	0.8880	0.7170	0.1720	0.0000
419	0.0870	0.0280	0.0590	0.0000
420	0.0180	0.0000	0.0180	0.0560
421	0.0240	0.0000	0.0240	0.0300
422	0.0560	0.0190	0.0370	0.0430
423	0.1300	0.0720	0.0590	0.0200
424	0.0480	0.0300	0.0180	0.2900
425	0.2260	0.2890	-0.0630	0.0360
426	0.0260	0.0000	0.0260	0.0630
427	1.1330	0.6860	0.4470	0.0000
428	0.3990	0.1690	0.2300	0.0000
429	0.3270	0.0960	0.2310	0.0000
430	0.0360	0.0000	0.0360	0.0000
431	0.0820	0.0060	0.0760	0.0000
432	0.0120	0.0060	0.0050	0.6400
433	0.0120	0.0000	0.0120	0.1100
434	0.0120	0.0000	0.0120	0.1100
435	0.0180	0.0120	0.0060	0.6200
436	0.2800	0.1470	0.1330	0.0000
437	0.3270	0.1980	0.1290	0.0000
438	0.0180	0.0330	-0.0150	0.3500
439	0.1380	0.1040	0.0340	0.1830
440	0.1160	0.0840	0.0330	0.2930
441	1.1290	0.6880	0.4410	0.0000
442	0.3900	0.1490	0.2410	0.0000
443	0.1280	0.1100	0.0180	0.5600
444	0.0390	0.0240	0.0160	0.3800
445	0.0290	0.0120	0.0170	0.2430
446	0.0230	0.0000	0.0230	0.0460
447	0.0360	0.0070	0.0290	0.0630
448	0.0170	0.0000	0.0170	0.0560
449	0.3940	0.3150	0.0790	0.0530
450	0.0450	0.0000	0.0450	0.0000
451	0.6810	0.5370	0.1440	0.0000
452	0.0470	0.0290	0.0180	0.3330
453	0.4980	0.3370	0.1610	0.0000
454	0.0460	0.0330	0.0130	0.5260
455	0.0640	0.0000	0.0640	0.0000



456	0.6070	0.4340	0.1730	0.0000
457	0.0790	0.0000	0.0790	0.0000
458	0.0720	0.0000	0.0720	0.0000
459	0.0970	0.0000	0.0970	0.0000
460	0.8210	0.4430	0.3780	0.0000
461	0.1080	0.0060	0.1010	0.0000
462	0.3570	0.1130	0.2450	0.0000
463	0.4770	0.1600	0.3170	0.0000
464	0.9010	0.3300	0.5700	0.0000
465	0.4890	0.3380	0.1520	0.0000
466	0.4450	0.3460	0.0990	0.0260
467	0.4250	0.2630	0.1620	0.0000
468	0.3900	0.2400	0.1500	0.0000
469	0.9190	0.5940	0.3250	0.0000
470	0.9460	0.7400	0.2060	0.0000
471	0.7960	0.5870	0.2090	0.0000
472	0.3660	0.1680	0.1980	0.0000
473	1.0420	0.9350	0.1070	0.0030
474	0.3300	0.1190	0.2110	0.0000
475	0.4530	0.2520	0.2010	0.0000
476	0.4900	0.1980	0.2920	0.0000
477	0.7040	0.5450	0.1590	0.0000
478	1.4530	1.3800	0.0730	0.1630
479	1.7330	1.3250	0.4080	0.0000
480	0.7320	0.3420	0.3900	0.0000
481	0.9890	0.4850	0.5040	0.0000
482	0.8070	0.5910	0.2160	0.0000
483	1.1390	0.9200	0.2190	0.0000
484	0.3950	0.1480	0.2470	0.0000
485	0.1600	0.0000	0.1600	0.0000
486	0.8230	0.3820	0.4410	0.0000
487	1.0000	0.7580	0.2420	0.0000
488	0.2790	0.0520	0.2270	0.0000
489	0.0940	0.0000	0.0940	0.0000
490	0.8410	0.6930	0.1480	0.0000
491	0.1150	0.0000	0.1150	0.0000
492	0.1210	0.0000	0.1210	0.0000
493	0.1010	0.0000	0.1010	0.0000
494	0.1150	0.0000	0.1150	0.0000
495	0.4630	0.4500	0.0130	0.7130
496	0.1700	0.0000	0.1700	0.0000
497	0.3170	0.1300	0.1880	0.0000
498	0.5580	0.3630	0.1960	0.0000
499	0.3470	0.3780	-0.0310	0.4400
500	0.3380	0.1980	0.1400	0.0000

**Tabla S 3 Diferencias de entropía para los codones de PR-RT entre México y Canadá/EUA**

Codón en PR-RT	Entropía en México	Entropía en Canadá/EUA	$\Delta$ Entropía	Valor de p
1	0.0690	0.0000	0.0690	0.0000
2	0.0840	0.0000	0.0840	0.0000
3	0.2610	0.0000	0.2610	0.0000
4	0.0810	0.0100	0.0710	0.0030
5	0.0590	0.0000	0.0590	0.0000
6	0.0520	0.0000	0.0520	0.0000
7	0.0890	0.0000	0.0890	0.0000
8	0.0390	0.0000	0.0390	0.0000
9	0.0210	0.0000	0.0210	0.0200
10	0.4330	0.3160	0.1170	0.0000
11	0.0440	0.0280	0.0170	0.3230
12	0.8020	0.5460	0.2570	0.0000
13	0.4920	0.3320	0.1600	0.0000
14	0.3880	0.3500	0.0380	0.2100
15	0.4280	0.4820	-0.0540	0.0360
16	0.2250	0.1640	0.0610	0.0200
17	0.0420	0.0320	0.0110	0.5160
18	0.1060	0.1320	-0.0260	0.3530
19	0.5830	0.4240	0.1590	0.0000
20	0.1920	0.1460	0.0460	0.0500
21	0.0160	0.0050	0.0100	0.3200
22	0.0110	0.0050	0.0060	0.5060
23	0.0170	0.0170	0.0000	1.0000
24	0.0100	0.0050	0.0050	0.6660
25	0.0220	0.0110	0.0110	0.3260
26	0.0110	0.0050	0.0050	0.5030
27	0.0140	0.0050	0.0090	0.3900
28	0.0050	0.0050	0.0000	1.0000
29	0.0050	0.0100	-0.0040	0.6260
30	0.0160	0.0100	0.0060	0.4600
31	0.0050	0.0100	-0.0040	0.6100
32	0.0110	0.0100	0.0010	0.7830
33	0.1420	0.1890	-0.0460	0.1030
34	0.0050	0.0210	-0.0150	0.1730
35	0.5860	0.6480	-0.0630	0.0060
36	0.4660	0.5160	-0.0500	0.1000
37	1.2950	1.3400	-0.0460	0.2860
38	0.0260	0.0100	0.0150	0.2030
39	0.3350	0.2520	0.0830	0.0300
40	0.0170	0.0100	0.0070	0.5230
41	0.7140	0.5600	0.1530	0.0000

42	0.0110	0.0150	-0.0040	0.7530
43	0.1940	0.0920	0.1020	0.0000
44	0.0050	0.0100	-0.0040	0.6960
45	0.1080	0.0650	0.0430	0.0600
46	0.0470	0.0590	-0.0120	0.5330
47	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0530
48	0.0050	0.0140	-0.0090	0.3730
49	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0530
50	0.0110	0.0140	-0.0030	0.7700
51	0.0000	0.0200	-0.0200	0.0330
52	0.0060	0.0140	-0.0090	0.3900
53	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0530
54	0.0160	0.0200	-0.0040	0.7560
55	0.0160	0.0240	-0.0090	0.5200
56	0.0000	0.0180	-0.0180	0.0360
57	0.5190	0.3200	0.2000	0.0000
58	0.0640	0.0600	0.0040	0.8730
59	0.0150	0.0230	-0.0080	0.5460
60	0.3280	0.2600	0.0680	0.0060
61	0.2420	0.1740	0.0680	0.0230
62	0.6630	0.5680	0.0950	0.0000
63	1.5740	1.4910	0.0830	0.1060
64	0.7560	0.6030	0.1530	0.0000
65	0.2160	0.1720	0.0430	0.1000
66	0.0110	0.0240	-0.0130	0.2930
67	0.2170	0.1530	0.0630	0.0330
68	0.0590	0.0370	0.0220	0.1800
69	0.2910	0.2690	0.0210	0.5300
70	0.4400	0.2230	0.2170	0.0000
71	0.7430	0.4180	0.3250	0.0000
72	0.9730	0.4320	0.5410	0.0000
73	0.0000	0.0180	-0.0180	0.0360
74	0.0430	0.0390	0.0040	0.8030
75	0.0390	0.0240	0.0150	0.3230
76	0.0000	0.0180	-0.0180	0.0360
77	0.6630	0.5860	0.0770	0.0000
78	0.0000	0.0240	-0.0240	0.0130
79	0.0460	0.0570	-0.0110	0.6100
80	0.0050	0.0180	-0.0130	0.2060
81	0.0110	0.0180	-0.0070	0.5000
82	0.1380	0.0860	0.0520	0.0260
83	0.0050	0.0180	-0.0130	0.1960
84	0.0000	0.0280	-0.0280	0.0060
85	0.0110	0.0240	-0.0130	0.2600
86	0.0000	0.0220	-0.0220	0.0060
87	0.0000	0.0320	-0.0320	0.0000

88	0.0310	0.0370	-0.0050	0.7630
89	0.0670	0.0580	0.0100	0.6530
90	0.0670	0.0550	0.0120	0.4830
91	0.0850	0.0410	0.0440	0.0160
92	0.0450	0.1690	-0.1240	0.0000
93	0.7060	0.6830	0.0230	0.0600
94	0.0000	0.0780	-0.0780	0.0000
95	0.0060	0.0260	-0.0200	0.0400
96	0.0110	0.0260	-0.0150	0.2130
97	0.0000	0.0260	-0.0260	0.0060
98	0.0050	0.0260	-0.0200	0.0700
99	0.0140	0.0440	-0.0300	0.0330
100	0.0000	0.0290	-0.0290	0.0060
101	0.0170	0.0320	-0.0150	0.2730
102	0.0050	0.0250	-0.0200	0.0800
103	0.0480	0.0700	-0.0220	0.3330
104	0.0110	0.0350	-0.0240	0.0500
105	0.1570	0.2580	-0.1010	0.0000
106	0.0260	0.0570	-0.0310	0.0500
107	0.0700	0.0730	-0.0040	0.8330
108	0.0150	0.0380	-0.0220	0.1730
109	0.0110	0.0270	-0.0160	0.2130
110	0.0880	0.1350	-0.0470	0.0930
111	0.0000	0.0110	-0.0110	0.0760
112	0.0060	0.0180	-0.0120	0.1930
113	0.0050	0.0330	-0.0280	0.0460
114	0.0000	0.0160	-0.0160	0.0230
115	0.0110	0.0170	-0.0070	0.5630
116	0.0050	0.0170	-0.0120	0.1860
117	0.0000	0.0110	-0.0110	0.0530
118	0.0000	0.0110	-0.0110	0.0530
119	0.3780	0.2940	0.0840	0.0030
120	0.0680	0.0540	0.0140	0.4960
121	0.0160	0.0690	-0.0530	0.0030
122	0.0060	0.0270	-0.0210	0.0660
123	0.0000	0.0180	-0.0180	0.0330
124	0.0110	0.0180	-0.0070	0.5100
125	0.0060	0.0150	-0.0090	0.4330
126	0.0920	0.0440	0.0480	0.0130
127	0.0600	0.0440	0.0160	0.4130
128	0.0180	0.0260	-0.0070	0.6060
129	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0760
130	0.0160	0.0400	-0.0230	0.1000
131	0.1180	0.1190	-0.0010	0.9700
132	0.0210	0.0140	0.0070	0.5860
133	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0730

134	0.9080	0.7120	0.1960	0.0000
135	0.0720	0.0570	0.0150	0.4060
136	0.0240	0.0150	0.0090	0.4500
137	0.0110	0.0200	-0.0090	0.4360
138	0.2020	0.1320	0.0710	0.0130
139	0.1050	0.0400	0.0650	0.0030
140	0.0610	0.1220	-0.0600	0.0130
141	0.0240	0.0260	-0.0020	0.8800
142	0.0640	0.0540	0.0100	0.6430
143	0.0290	0.0400	-0.0110	0.5030
144	0.0000	0.0210	-0.0210	0.0160
145	0.0110	0.0240	-0.0130	0.2830
146	0.0200	0.0140	0.0050	0.6230
147	0.1510	0.1140	0.0380	0.1230
148	0.1490	0.1620	-0.0130	0.5830
149	0.0780	0.0910	-0.0130	0.5630
150	0.0160	0.0140	0.0010	0.8260
151	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660
152	0.0760	0.0540	0.0210	0.2460
153	0.0060	0.0140	-0.0090	0.3560
154	0.0150	0.0200	-0.0040	0.7660
155	0.0000	0.0150	-0.0150	0.0660
156	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660
157	0.0050	0.0140	-0.0090	0.3600
158	0.0110	0.0140	-0.0030	0.7660
159	0.5120	0.3070	0.2050	0.0000
160	0.0050	0.0100	-0.0050	0.6630
161	0.0110	0.0220	-0.0110	0.3860
162	0.0050	0.0100	-0.0050	0.6660
163	0.1110	0.1130	-0.0020	0.9030
164	0.0110	0.0100	0.0010	0.8560
165	0.0000	0.0100	-0.0100	0.1400
166	0.0420	0.0580	-0.0160	0.3700
167	0.2420	0.1380	0.1050	0.0000
168	0.1540	0.1330	0.0210	0.4600
169	0.0160	0.0440	-0.0280	0.1160
170	0.0050	0.0200	-0.0140	0.1600
171	0.0060	0.0250	-0.0200	0.0700
172	0.0050	0.0140	-0.0090	0.3700
173	0.0160	0.0250	-0.0090	0.4860
174	0.0290	0.0310	-0.0010	0.9160
175	0.0110	0.0150	-0.0040	0.7900
176	0.0100	0.0140	-0.0040	0.7530
177	0.0220	0.0150	0.0070	0.5800
178	0.0940	0.0200	0.0740	0.0000
179	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660

180	0.0000	0.0200	-0.0200	0.0460
181	0.0500	0.0350	0.0150	0.4200
182	0.5090	0.4440	0.0650	0.0060
183	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660
184	0.0050	0.0140	-0.0090	0.3730
185	0.2270	0.0930	0.1340	0.0000
186	0.0370	0.0250	0.0120	0.4100
187	0.0440	0.0670	-0.0230	0.2360
188	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660
189	0.1440	0.0690	0.0750	0.0030
190	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0660
191	0.0060	0.0140	-0.0090	0.3730
192	0.0160	0.0180	-0.0030	0.8300
193	0.0050	0.0180	-0.0130	0.2060
194	0.0160	0.0180	-0.0030	0.8200
195	0.0100	0.0190	-0.0080	0.4860
196	0.0000	0.0190	-0.0190	0.0430
197	0.3680	0.2310	0.1370	0.0000
198	0.0000	0.0190	-0.0190	0.0460
199	0.0100	0.0250	-0.0140	0.2860
200	0.1430	0.1320	0.0110	0.6500
201	0.4870	0.2510	0.2360	0.0000
202	0.3250	0.1380	0.1870	0.0000
203	0.2350	0.1700	0.0650	0.0160
204	0.0560	0.0400	0.0160	0.4000
205	0.0820	0.1350	-0.0530	0.0200
206	0.0000	0.0690	-0.0690	0.0000
207	0.0420	0.0360	0.0060	0.7300
208	0.0060	0.0330	-0.0280	0.0600
209	0.0050	0.0260	-0.0200	0.0730
210	0.0110	0.0260	-0.0150	0.2060
211	0.0060	0.0260	-0.0210	0.0900
212	0.0050	0.0260	-0.0200	0.0860
213	0.0000	0.0260	-0.0260	0.0260
214	0.0060	0.0260	-0.0210	0.0960
215	0.0000	0.0270	-0.0270	0.0230
216	0.0100	0.0310	-0.0210	0.1100
217	0.1750	0.1220	0.0530	0.0330
218	0.0160	0.0330	-0.0170	0.2700
219	0.0050	0.0260	-0.0210	0.0930
220	0.2110	0.2770	-0.0660	0.0300
221	1.0950	0.7540	0.3410	0.0000
222	0.7800	0.7770	0.0040	0.9100
223	0.0110	0.0260	-0.0150	0.2400
224	0.0110	0.0270	-0.0160	0.2300
225	0.0110	0.0470	-0.0360	0.0160

226	0.0100	0.0380	-0.0280	0.0330
227	0.0000	0.0260	-0.0260	0.0260
228	0.0000	0.0260	-0.0260	0.0260
229	0.0000	0.0270	-0.0270	0.0230
230	0.0060	0.0260	-0.0210	0.0830
231	0.0150	0.0360	-0.0210	0.1730
232	0.0050	0.0230	-0.0170	0.1330
233	0.0260	0.0280	-0.0020	0.8930
234	1.1400	0.9960	0.1450	0.0030
235	0.0240	0.0220	0.0020	0.8960
236	0.0050	0.0220	-0.0170	0.1330
237	0.0840	0.1200	-0.0360	0.1000
238	0.1480	0.0630	0.0850	0.0030
239	0.0100	0.0220	-0.0120	0.3260
240	0.0000	0.0810	-0.0810	0.0000
241	0.5590	0.3860	0.1730	0.0000
242	0.0110	0.0750	-0.0640	0.0000
243	0.0110	0.0780	-0.0670	0.0000
244	0.0220	0.0340	-0.0120	0.4700
245	0.0110	0.0190	-0.0080	0.5300
246	0.0110	0.0290	-0.0180	0.1900
247	0.0060	0.0190	-0.0130	0.2300
248	0.0100	0.0300	-0.0190	0.1400
249	0.0200	0.0180	0.0020	0.8600
250	0.0290	0.0190	0.0110	0.4960
251	0.0160	0.0180	-0.0030	0.8430
252	0.0140	0.0180	-0.0040	0.7860
253	0.0050	0.0180	-0.0130	0.2230
254	0.0110	0.0180	-0.0070	0.5730
255	0.0110	0.0180	-0.0070	0.5360
256	0.0100	0.0180	-0.0080	0.5200
257	0.0840	0.1110	-0.0270	0.2400
258	0.0140	0.0480	-0.0340	0.0400
259	0.0160	0.0190	-0.0030	0.8260
260	0.0160	0.0180	-0.0030	0.8460
261	0.9100	0.9010	0.0090	0.7900
262	0.0410	0.0290	0.0120	0.5030
263	0.0210	0.0180	0.0030	0.8360
264	0.1310	0.1780	-0.0470	0.0630
265	0.1790	0.2540	-0.0750	0.0160
266	0.0310	0.0230	0.0080	0.6100
267	0.0000	0.0220	-0.0220	0.0300
268	0.2710	0.2520	0.0190	0.5500
269	0.0450	0.0340	0.0110	0.5430
270	0.0660	0.0590	0.0070	0.7360
271	0.0340	0.0450	-0.0110	0.5130

272	0.4710	0.3810	0.0900	0.0330
273	0.4920	0.3260	0.1660	0.0000
274	0.0510	0.0730	-0.0220	0.2830
275	0.0560	0.0740	-0.0170	0.4330
276	0.7550	0.5590	0.1970	0.0000
277	0.7590	0.5390	0.2200	0.0000
278	0.5040	0.3280	0.1760	0.0000
279	0.0520	0.0750	-0.0230	0.2230
280	0.0310	0.0450	-0.0130	0.4060
281	0.0110	0.0100	0.0010	0.8160
282	0.0060	0.0100	-0.0050	0.6760
283	0.0380	0.0650	-0.0270	0.1460
284	0.0110	0.0100	0.0010	0.8360
285	0.0160	0.0100	0.0060	0.4660
286	0.0110	0.0100	0.0010	0.8430
287	0.0050	0.0300	-0.0240	0.0460
288	0.0590	0.0600	-0.0010	0.9600
289	0.0250	0.0290	-0.0030	0.7860
290	0.0000	0.0100	-0.0100	0.1330
291	0.0210	0.0100	0.0110	0.3160
292	0.0000	0.0210	-0.0210	0.0260
293	0.0490	0.0210	0.0280	0.1100
294	0.0910	0.0780	0.0130	0.5830
295	0.5440	0.4390	0.1040	0.0000
296	0.3230	0.1900	0.1330	0.0000
297	0.0050	0.0100	-0.0050	0.6560
298	0.0000	0.0200	-0.0200	0.0200
299	0.9490	0.8600	0.0890	0.0430
300	0.0290	0.0320	-0.0030	0.8360
301	0.2440	0.2470	-0.0030	0.9060
302	0.0890	0.0910	-0.0030	0.8960
303	0.1360	0.1780	-0.0420	0.1630
304	0.0000	0.0100	-0.0100	0.1060
305	0.0140	0.0100	0.0040	0.7330
306	0.9850	0.7850	0.2000	0.0000
307	0.0100	0.0400	-0.0300	0.0300
308	0.0000	0.0140	-0.0140	0.0700
309	0.1010	0.1350	-0.0350	0.2300
310	1.1760	1.1010	0.0750	0.0530
311	0.0050	0.0180	-0.0130	0.2460
312	0.0060	0.0190	-0.0130	0.2430
313	0.4340	0.3560	0.0790	0.0030
314	0.1530	0.2360	-0.0830	0.0060
315	0.0110	0.0220	-0.0110	0.3560
316	0.0050	0.0220	-0.0170	0.1360
317	0.0060	0.0330	-0.0270	0.0630

318	0.0320	0.0650	-0.0330	0.1000
319	0.0060	0.0220	-0.0170	0.1400
320	0.0200	0.0320	-0.0130	0.4000
321	0.0050	0.0220	-0.0170	0.1360
322	0.0000	0.0220	-0.0220	0.0160
323	0.0290	0.0590	-0.0290	0.1030
324	0.0200	0.0330	-0.0130	0.4200
325	0.0110	0.0220	-0.0110	0.3260
326	0.0110	0.0370	-0.0260	0.0660
327	0.0310	0.0590	-0.0280	0.1500
328	0.0110	0.0220	-0.0110	0.3530
329	0.0050	0.0280	-0.0220	0.0730
330	0.0060	0.0340	-0.0280	0.0400
331	0.0050	0.0280	-0.0220	0.0730
332	0.0000	0.0320	-0.0320	0.0060
333	0.0000	0.0440	-0.0440	0.0000
334	0.0000	0.0500	-0.0500	0.0000
335	0.0050	0.0640	-0.0590	0.0000
336	0.0320	0.0290	0.0030	0.8930
337	0.0250	0.0630	-0.0370	0.0660
338	0.0000	0.0400	-0.0400	0.0000
339	0.0000	0.0330	-0.0330	0.0030
340	0.0200	0.0650	-0.0450	0.0200
341	0.0050	0.0430	-0.0370	0.0030
342	0.0360	0.1180	-0.0820	0.0000
343	0.0870	0.1160	-0.0300	0.1830
344	1.1930	1.1480	0.0460	0.3930
345	0.0000	0.0530	-0.0530	0.0000
346	0.0110	0.0580	-0.0470	0.0030
347	0.1780	0.3110	-0.1330	0.0000
348	0.1140	0.0940	0.0210	0.4260
349	0.1700	0.2230	-0.0520	0.0730
350	0.1090	0.1660	-0.0570	0.0730
351	0.0050	0.0570	-0.0520	0.0000
352	0.0200	0.0510	-0.0320	0.0530
353	0.0240	0.0560	-0.0320	0.0560
354	0.0000	0.0290	-0.0290	0.0030
355	0.0000	0.0310	-0.0310	0.0060
356	0.0600	0.0450	0.0150	0.3830
357	0.0060	0.0250	-0.0190	0.0730
358	0.0110	0.0250	-0.0140	0.2660
359	0.0110	0.0370	-0.0260	0.0400
360	0.0140	0.0310	-0.0170	0.2100
361	0.0060	0.0250	-0.0190	0.0730
362	0.0000	0.0250	-0.0250	0.0030
363	0.0060	0.0270	-0.0210	0.0830

364	0.0000	0.0250	-0.0250	0.0060
365	0.0000	0.0200	-0.0200	0.0100
366	0.0050	0.0210	-0.0150	0.1630
367	0.0110	0.0250	-0.0140	0.2560
368	0.0000	0.0250	-0.0250	0.0060
369	0.0000	0.0250	-0.0250	0.0060
370	0.0200	0.0540	-0.0330	0.0500
371	1.0130	0.9530	0.0610	0.0400
372	0.0000	0.0210	-0.0210	0.0230
373	0.0610	0.0520	0.0090	0.6760
374	0.2190	0.1420	0.0770	0.0000
375	0.5170	0.2190	0.2980	0.0000
376	0.6310	0.7330	-0.1030	0.0000
377	0.2230	0.1610	0.0620	0.0860
378	0.0000	0.0160	-0.0160	0.0400
379	0.0060	0.0160	-0.0110	0.2800
380	0.1470	0.1860	-0.0390	0.0930
381	0.0000	0.0160	-0.0160	0.0400
382	0.2680	0.2960	-0.0280	0.3130
383	0.0760	0.1120	-0.0350	0.1530
384	0.0240	0.0160	0.0080	0.5400
385	0.6640	0.6030	0.0610	0.0400
386	0.0420	0.0320	0.0100	0.5430
387	0.4670	0.3090	0.1580	0.0000
388	0.0000	0.0170	-0.0170	0.0400
389	0.0220	0.0160	0.0060	0.6660
390	0.1490	0.1170	0.0330	0.1830
391	0.3450	0.2660	0.0800	0.0030
392	0.7100	0.6980	0.0120	0.4260
393	1.0000	0.3780	0.6230	0.0000
394	0.0160	0.0160	-0.0010	0.8860
395	0.1080	0.0710	0.0360	0.0930
396	1.3520	1.3490	0.0040	0.9000
397	0.0510	0.0290	0.0230	0.1860
398	0.0270	0.0160	0.0110	0.3700
399	0.0300	0.0340	-0.0030	0.8560
400	0.2720	0.1230	0.1490	0.0000
401	0.0350	0.0160	0.0190	0.2060
402	0.0300	0.0170	0.0130	0.3700
403	0.0810	0.0510	0.0300	0.1400
404	0.0200	0.0160	0.0040	0.8460
405	0.0220	0.0160	0.0060	0.7060
406	0.0380	0.0330	0.0050	0.7430
407	0.0310	0.0230	0.0080	0.6300
408	0.0830	0.0530	0.0310	0.1730
409	0.0930	0.0570	0.0350	0.0800

410	0.3640	0.2990	0.0640	0.0400
411	0.5650	0.1900	0.3750	0.0000
412	0.1000	0.0970	0.0030	0.9130
413	0.0650	0.0160	0.0490	0.0260
414	0.0320	0.0340	-0.0020	0.8930
415	0.0060	0.0170	-0.0110	0.2500
416	0.3010	0.2750	0.0250	0.3830
417	0.0310	0.0230	0.0080	0.5860
418	0.0390	0.0170	0.0220	0.1500
419	0.0350	0.0290	0.0060	0.7400
420	0.0500	0.0470	0.0030	0.8800
421	0.4060	0.4400	-0.0350	0.3600
422	0.0260	0.0110	0.0140	0.3030
423	0.2850	0.3820	-0.0960	0.0000
424	0.0910	0.0630	0.0280	0.2100
425	0.3360	0.3720	-0.0360	0.3060
426	0.0440	0.0960	-0.0520	0.0130
427	0.0650	0.0700	-0.0050	0.8700
428	0.5850	0.6890	-0.1040	0.0000
429	0.0680	0.0110	0.0570	0.0030
430	0.0370	0.0110	0.0250	0.0900
431	0.0380	0.0110	0.0260	0.0860
432	0.3520	0.3490	0.0020	0.9360
433	1.3710	1.1770	0.1940	0.0000
434	0.4360	0.3130	0.1230	0.0000

**Tabla S 4 Comparación de las frecuencias alélicas de HLA entre México, Canadá y EUA**

HLA	Canadá/ EUA	México	Canadá	EUA	México vs Canadá/EUA		México vs Canadá		México vs EUA		Canadá vs EUA	
					p	q	p	q	p	q	p	q
A*01:01	0.1137	0.0449	0.1289	0.0836	5.4426E-25	2.0088E-24	3.2628E-28	1.3450E-27	3.9678E-06	8.4880E-06	1.2248E-04	2.8388E-04
A*01:02	0.0009	0.0006	0.0005	0.0019	6.8711E-01	7.6604E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	2.6374E-01	3.5497E-01	2.6295E-01	3.1841E-01
A*02:01	0.2359	0.2198	0.2664	0.1757	1.2883E-01	1.7054E-01	1.0663E-04	1.8130E-04	2.0700E-03	3.4023E-03	7.2048E-09	3.6396E-08
A*02:02	0.0075	0.0028	0.0024	0.0177	8.8123E-03	1.4257E-02	1.0000E+00	1.0000E+00	2.1968E-06	4.4090E-06	5.8174E-06	1.8142E-05
A*02:03	0.0022	0.0006	0.0019	0.0028	1.0883E-01	1.3534E-01	2.2431E-01	2.8486E-01	1.0469E-01	1.3301E-01	6.9377E-01	6.7766E-01
A*02:04	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	2.4988E-01	3.1030E-01	2.8075E-01	3.3759E-01	5.7728E-01	6.4623E-01	NA	NA
A*02:05	0.0053	0.0100	0.0056	0.0046	4.3583E-02	5.9390E-02	9.1136E-02	1.1818E-01	1.2706E-01	1.5185E-01	8.0244E-01	7.4672E-01
A*02:06	0.0200	0.0932	0.0249	0.0102	2.1220E-39	2.5601E-38	1.7485E-25	5.7172E-25	3.4576E-26	1.0106E-24	4.6362E-03	9.6411E-03
A*02:07	0.0019	0.0000	0.0028	0.0000	1.5501E-02	2.2712E-02	3.9899E-03	6.0023E-03	NA	NA	1.8812E-01	2.6081E-01
A*02:11	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	2.4988E-01	3.1030E-01	2.8075E-01	3.3759E-01	5.7728E-01	6.4623E-01	NA	NA
A*02:12	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*02:20	0.0003	0.0019	0.0000	0.0009	1.2480E-01	1.6332E-01	8.7459E-02	1.1488E-01	6.8777E-01	7.1161E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*02:22	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9953E-01	6.4464E-01	NA	NA	2.5123E-01	3.0962E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*02:24	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*02:44	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9953E-01	6.4464E-01	NA	NA	2.5123E-01	3.0962E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*02:76	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*02:80	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*02:86	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*03:01	0.1228	0.0418	0.1219	0.1245	3.1261E-33	1.9132E-32	3.7848E-27	1.3986E-26	1.1934E-19	1.9418E-18	8.1992E-01	7.5307E-01
A*03:02	0.0022	0.0016	0.0014	0.0037	5.8036E-01	6.7328E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	2.4158E-01	2.6856E-01	2.3404E-01	2.9589E-01
A*11:01	0.0559	0.0327	0.0612	0.0455	6.4590E-06	1.2470E-05	1.1076E-06	2.3163E-06	5.8097E-02	7.8482E-02	7.3286E-02	1.1196E-01
A*11:02	0.0012	0.0000	0.0005	0.0028	6.2208E-02	8.1055E-02	3.9854E-01	5.4322E-01	1.5823E-02	2.3917E-02	1.1349E-01	1.6781E-01
A*11:04	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*11:05	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*23:01	0.0278	0.0184	0.0122	0.0586	1.2575E-02	1.8659E-02	9.3440E-02	1.1917E-01	2.0090E-10	8.2876E-10	5.0404E-13	4.6595E-12
A*23:05	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*24:01	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.4080E-01	5.2050E-01	6.3110E-01	1.0000E+00	9.4749E-01	NA	NA
A*24:02	0.0943	0.1503	0.1054	0.0725	7.5261E-12	1.7597E-11	1.9865E-06	4.1683E-06	7.6853E-12	4.6907E-11	2.5826E-03	5.4160E-03
A*24:03	0.0022	0.0019	0.0019	0.0028	7.9014E-01	8.1786E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	6.9988E-01	7.1988E-01	6.9377E-01	6.7766E-01
A*24:07	0.0016	0.0003	0.0019	0.0009	1.2450E-01	1.6104E-01	8.5821E-02	1.1334E-01	4.3938E-01	5.0455E-01	6.6916E-01	6.7361E-01
A*24:14	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.4080E-01	5.2050E-01	6.3110E-01	1.0000E+00	9.4749E-01	NA	NA
A*24:17	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9953E-01	6.4464E-01	NA	NA	2.5123E-01	3.0962E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*24:22	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.4080E-01	5.2050E-01	6.3110E-01	1.0000E+00	9.4749E-01	NA	NA
A*24:23	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9953E-01	6.4464E-01	NA	NA	2.5123E-01	3.0962E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*24:25	0.0003	0.0056	0.0000	0.0009	7.4687E-05	1.3586E-04	1.2765E-04	2.2327E-04	5.9307E-02	7.8659E-02	3.3614E-01	4.2203E-01
A*24:50	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*24:77	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*25:01	0.0153	0.0069	0.0174	0.0112	1.2050E-03	1.9772E-03	4.2904E-04	6.9726E-04	1.6875E-01	1.9984E-01	2.2229E-01	2.9043E-01
A*25:03	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*26:01	0.0231	0.0178	0.0254	0.0186	1.3430E-01	1.7349E-01	6.2520E-02	8.1507E-02	8.9454E-01	8.3433E-01	2.6282E-01	3.1951E-01
A*26:02	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*26:08	0.0006	0.0012	0.0009	0.0000	6.8735E-01	7.6610E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	5.7794E-01	6.5195E-01	5.5356E-01	5.8773E-01

A*29:01	0.0031	0.0025	0.0038	0.0019	6.4685E-01	7.4986E-01	4.4871E-01	5.9720E-01	1.0000E+00	8.9435E-01	5.1084E-01	5.3400E-01
A*29:02	0.0391	0.0203	0.0405	0.0362	8.7723E-06	1.6766E-05	2.0996E-05	3.7402E-05	5.6441E-03	8.4988E-03	6.2935E-01	6.4354E-01
A*30:01	0.0256	0.0196	0.0136	0.0493	1.1112E-01	1.3684E-01	1.0759E-01	1.3242E-01	1.1356E-06	2.5005E-06	7.8866E-09	3.4984E-08
A*30:02	0.0159	0.0165	0.0080	0.0316	9.2131E-01	8.8116E-01	6.7822E-03	9.3931E-03	3.8112E-03	5.5707E-03	1.4550E-06	4.5636E-06
A*30:04	0.0003	0.0031	0.0000	0.0009	1.1652E-02	1.7569E-02	7.7735E-03	1.0496E-02	3.1054E-01	3.9036E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*30:09	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9953E-01	6.4464E-01	3.9854E-01	5.4322E-01	NA	NA	1.0000E+00	8.5531E-01
A*31:01	0.0344	0.0674	0.0409	0.0214	1.7675E-09	4.2802E-09	3.7580E-05	6.5916E-05	7.6318E-10	2.9470E-09	3.8584E-03	7.8702E-03
A*31:02	0.0000	0.0050	0.0000	0.0000	2.9953E-05	5.5902E-05	4.0731E-04	6.6258E-04	1.7296E-02	2.8809E-02	NA	NA
A*32:01	0.0291	0.0171	0.0292	0.0288	1.5371E-03	2.4277E-03	4.0472E-03	5.9657E-03	2.3259E-02	3.4164E-02	1.0000E+00	9.5387E-01
A*32:02	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*33:01	0.0094	0.0168	0.0061	0.0158	1.1101E-02	1.6724E-02	3.9482E-04	6.4212E-04	8.9091E-01	8.3778E-01	1.0584E-02	1.8863E-02
A*33:03	0.0159	0.0050	0.0085	0.0307	1.2531E-05	2.2924E-05	1.5863E-01	2.1260E-01	4.7417E-10	2.0315E-09	6.9537E-06	2.2009E-05
A*34:01	0.0003	0.0003	0.0000	0.0009	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	4.3938E-01	5.0455E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*34:02	0.0056	0.0031	0.0024	0.0121	1.3486E-01	1.7330E-01	7.9312E-01	8.1108E-01	1.2666E-03	2.0665E-03	1.5163E-03	3.4446E-03
A*36:01	0.0037	0.0012	0.0014	0.0084	4.8576E-02	6.3371E-02	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0093E-03	1.7251E-03	4.0507E-03	8.4141E-03
A*66:01	0.0050	0.0037	0.0033	0.0084	4.5688E-01	5.1584E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	7.5563E-02	1.0817E-01	6.4940E-02	1.0154E-01
A*66:02	0.0006	0.0000	0.0000	0.0019	2.4949E-01	3.1262E-01	NA	NA	6.3070E-02	8.5305E-02	1.1292E-01	1.6681E-01
A*66:03	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*68:01	0.0415	0.0698	0.0452	0.0344	8.4336E-07	1.6209E-06	1.9860E-04	3.2729E-04	1.2254E-05	2.3152E-05	1.6015E-01	2.2064E-01
A*68:02	0.0178	0.0175	0.0085	0.0362	9.2471E-01	8.7811E-01	5.7594E-03	8.3639E-03	6.9431E-04	1.1425E-03	9.0861E-08	3.7331E-07
A*68:03	0.0037	0.0536	0.0005	0.0102	2.4980E-38	2.4829E-37	1.3489E-37	1.8276E-36	1.0654E-11	5.7696E-11	4.9832E-05	1.4172E-04
A*68:05	0.0000	0.0125	0.0000	0.0000	1.6104E-12	4.0860E-12	1.8507E-09	4.2379E-09	1.1614E-05	2.2444E-05	NA	NA
A*69:01	0.0012	0.0009	0.0009	0.0019	7.2618E-01	7.8835E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	6.0496E-01	6.6772E-01	6.0644E-01	6.2895E-01
A*74:01	0.0078	0.0044	0.0000	0.0232	7.9518E-02	1.0541E-01	1.3780E-03	2.0294E-03	2.7844E-07	6.2344E-07	1.2077E-12	9.0266E-12
A*74:08	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
A*74:09	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9953E-01	6.4464E-01	NA	NA	2.5123E-01	3.0962E-01	3.3614E-01	4.2203E-01
A*80:01	0.0006	0.0009	0.0000	0.0019	1.0000E+00	1.0000E+00	2.8075E-01	3.3759E-01	6.0496E-01	6.6772E-01	1.1292E-01	1.6681E-01
B*07:02	0.1085	0.0369	0.1235	0.0790	3.4493E-29	2.0556E-28	1.5428E-32	1.1041E-31	1.1943E-07	2.8082E-07	1.1160E-04	2.7360E-04
B*07:05	0.0047	0.0053	0.0038	0.0065	8.5971E-01	8.5400E-01	5.4036E-01	6.2529E-01	6.3987E-01	6.8457E-01	2.8672E-01	3.5287E-01
B*07:12	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
B*07:14	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
B*08:01	0.0743	0.0212	0.0819	0.0595	2.3541E-24	7.6793E-24	9.3974E-25	2.9567E-24	4.6531E-09	1.4406E-08	2.2379E-02	4.3038E-02
B*13:01	0.0003	0.0003	0.0005	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	1.0000E+00
B*13:02	0.0191	0.0122	0.0189	0.0195	2.6604E-02	3.6993E-02	4.9398E-02	6.5017E-02	9.7717E-02	1.2670E-01	8.9206E-01	7.8440E-01
B*13:07	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
B*14:01	0.0075	0.0112	0.0071	0.0084	1.5311E-01	1.8849E-01	1.5084E-01	1.7074E-01	4.9295E-01	5.8105E-01	6.7086E-01	6.7144E-01
B*14:02	0.0257	0.0303	0.0237	0.0297	2.8868E-01	3.5060E-01	1.7134E-01	2.2524E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	3.4376E-01	4.2833E-01
B*14:03	0.0006	0.0000	0.0005	0.0009	2.4894E-01	3.0509E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	2.5152E-01	3.4351E-01	1.0000E+00	9.4508E-01
B*14:06	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9898E-01	6.3094E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	NA	NA	1.0000E+00	9.2070E-01
B*15:01	0.0633	0.0350	0.0767	0.0372	1.5975E-07	3.3617E-07	3.9008E-11	1.0044E-10	7.7521E-01	7.6944E-01	1.0051E-05	2.7267E-05
B*15:02	0.0019	0.0003	0.0024	0.0009	6.9632E-02	9.3397E-02	3.9759E-02	5.4157E-02	4.3982E-01	5.3731E-01	6.7055E-01	6.7390E-01
B*15:03	0.0094	0.0094	0.0024	0.0232	1.0000E+00	1.0000E+00	1.5249E-03	2.2398E-03	1.4174E-03	2.4921E-03	2.7672E-08	1.1232E-07
B*15:05	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9898E-01	6.3094E-01	NA	NA	2.5152E-01	3.4351E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*15:06	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9898E-01	6.3094E-01	NA	NA	2.5152E-01	3.4351E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*15:07	0.0050	0.0009	0.0076	0.0000	2.4956E-03	3.9344E-03	1.5485E-04	2.5958E-04	5.7711E-01	6.4645E-01	2.2261E-03	4.7912E-03
B*15:09	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA



B*15:10	0.0066	0.0044	0.0009	0.0177	2.4079E-01	2.6741E-01	3.7138E-02	4.9851E-02	6.9987E-05	1.3379E-04	9.5597E-08	3.6670E-07
B*15:11	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9898E-01	6.3094E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	NA	NA	1.0000E+00	9.2070E-01
B*15:15	0.0006	0.0203	0.0005	0.0009	2.2861E-17	6.6220E-17	1.4261E-13	4.3749E-13	1.6764E-07	3.9347E-07	1.0000E+00	9.4508E-01
B*15:16	0.0025	0.0003	0.0005	0.0065	2.1160E-02	3.0853E-02	1.0000E+00	1.0000E+00	3.9208E-04	6.9825E-04	2.7758E-03	5.6415E-03
B*15:17	0.0034	0.0022	0.0019	0.0065	3.5766E-01	4.0080E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	5.6414E-02	7.7395E-02	5.1685E-02	8.8079E-02
B*15:18	0.0041	0.0009	0.0043	0.0037	1.2455E-02	1.8466E-02	1.6769E-02	2.3042E-02	7.1804E-02	1.0706E-01	1.0000E+00	9.5460E-01
B*15:20	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*15:22	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*15:24	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*15:25	0.0003	0.0003	0.0000	0.0009	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	4.3982E-01	5.3731E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*15:30	0.0000	0.0047	0.0000	0.0000	6.0065E-05	1.0372E-04	7.4802E-04	1.1775E-03	1.7172E-02	2.8890E-02	NA	NA
B*15:31	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9898E-01	6.3094E-01	NA	NA	2.5152E-01	3.4351E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*15:35	0.0006	0.0006	0.0000	0.0019	1.0000E+00	1.0000E+00	5.2090E-01	6.1201E-01	2.6424E-01	3.5865E-01	1.1378E-01	1.7440E-01
B*15:37	0.0003	0.0006	0.0000	0.0009	1.0000E+00	9.1229E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.8716E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*15:39	0.0000	0.0012	0.0000	0.0000	1.2489E-01	1.6739E-01	1.5656E-01	1.8438E-01	5.7794E-01	6.5572E-01	NA	NA
B*15:48	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	2.4989E-01	3.1372E-01	2.8135E-01	3.4304E-01	5.7711E-01	6.4645E-01	NA	NA
B*15:54	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9898E-01	6.3094E-01	NA	NA	2.5152E-01	3.4351E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*18:01	0.0389	0.0222	0.0388	0.0390	1.0760E-04	1.8856E-04	5.4759E-04	8.4396E-04	4.1038E-03	6.2729E-03	1.0000E+00	9.6306E-01
B*18:02	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*18:03	0.0013	0.0000	0.0019	0.0000	6.1935E-02	8.1174E-02	2.4937E-02	3.3501E-02	NA	NA	3.0719E-01	3.7823E-01
B*18:18	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*27:02	0.0013	0.0003	0.0009	0.0019	2.1765E-01	2.4333E-01	5.6702E-01	6.5022E-01	1.5790E-01	1.9200E-01	6.0722E-01	6.3294E-01
B*27:03	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*27:04	0.0006	0.0000	0.0005	0.0009	2.4894E-01	3.0509E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	2.5152E-01	3.4351E-01	1.0000E+00	9.4508E-01
B*27:05	0.0332	0.0131	0.0393	0.0214	6.7973E-08	1.4185E-07	1.4047E-09	3.1988E-09	6.1286E-02	8.0795E-02	8.6632E-03	1.5964E-02
B*27:06	0.0009	0.0000	0.0014	0.0000	1.2418E-01	1.5903E-01	6.2779E-02	8.5191E-02	NA	NA	5.5540E-01	5.9576E-01
B*27:12	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*35:01	0.0737	0.0868	0.0748	0.0716	5.8999E-02	7.4718E-02	1.2548E-01	1.4960E-01	1.2528E-01	1.5272E-01	7.7465E-01	7.2888E-01
B*35:02	0.0047	0.0094	0.0057	0.0028	3.5072E-02	4.8419E-02	1.5566E-01	1.7635E-01	4.1319E-02	5.7997E-02	4.1173E-01	4.6817E-01
B*35:03	0.0166	0.0078	0.0180	0.0139	1.3443E-03	2.1539E-03	1.0729E-03	1.5571E-03	9.6886E-02	1.2671E-01	4.6510E-01	5.0510E-01
B*35:04	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*35:05	0.0009	0.0000	0.0009	0.0009	1.2418E-01	1.5903E-01	1.5800E-01	2.1403E-01	2.5152E-01	3.4351E-01	1.0000E+00	9.5838E-01
B*35:06	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*35:08	0.0047	0.0044	0.0043	0.0056	8.5493E-01	8.5506E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	6.0883E-01	6.6866E-01	5.9387E-01	6.2272E-01
B*35:10	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*35:11	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	2.4989E-01	3.1372E-01	2.8135E-01	3.4304E-01	5.7711E-01	6.4645E-01	NA	NA
B*35:12	0.0028	0.0468	0.0009	0.0065	8.8392E-35	6.7275E-34	7.7407E-31	4.4550E-30	3.3532E-12	2.9190E-11	8.8426E-03	1.5882E-02
B*35:14	0.0003	0.0097	0.0000	0.0009	1.4375E-08	3.2931E-08	2.0615E-07	4.5142E-07	1.6906E-03	2.9701E-03	3.3741E-01	4.2271E-01
B*35:16	0.0000	0.0047	0.0000	0.0000	6.0065E-05	1.0372E-04	7.4802E-04	1.1775E-03	1.7172E-02	2.8890E-02	NA	NA
B*35:17	0.0009	0.0312	0.0000	0.0028	1.7472E-26	7.0292E-26	5.8360E-23	1.7884E-22	1.0842E-09	3.7099E-09	3.8342E-02	6.7261E-02
B*35:20	0.0000	0.0019	0.0000	0.0000	3.1179E-02	4.4092E-02	8.7479E-02	1.1404E-01	3.4733E-01	4.1887E-01	NA	NA
B*35:23	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*35:24	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*35:27	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*35:28	0.0003	0.0006	0.0000	0.0009	1.0000E+00	9.1229E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.8716E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*35:30	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA

B*35:31	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*35:43	0.0003	0.0094	0.0000	0.0009	2.8003E-08	6.3052E-08	3.7861E-07	8.5108E-07	2.7368E-03	4.2546E-03	3.3741E-01	4.2271E-01
B*37:01	0.0097	0.0034	0.0099	0.0093	1.8150E-03	2.7774E-03	3.4271E-03	4.7084E-03	2.3477E-02	3.4164E-02	1.0000E+00	9.5382E-01
B*38:01	0.0125	0.0156	0.0142	0.0093	3.3949E-01	3.8921E-01	7.3065E-01	7.6924E-01	1.3639E-01	1.6278E-01	3.1252E-01	3.7778E-01
B*38:02	0.0022	0.0019	0.0028	0.0009	7.8991E-01	8.2096E-01	5.5848E-01	6.3334E-01	6.8765E-01	7.1403E-01	4.3501E-01	4.8466E-01
B*39:01	0.0172	0.0269	0.0222	0.0074	1.0403E-02	1.5772E-02	3.2392E-01	3.7257E-01	5.5782E-05	9.9805E-05	2.1851E-03	4.7670E-03
B*39:02	0.0000	0.0194	0.0000	0.0000	3.2424E-19	1.1467E-18	2.8640E-14	8.5464E-14	2.0335E-08	5.2954E-08	NA	NA
B*39:03	0.0000	0.0016	0.0000	0.0000	6.2405E-02	8.2306E-02	1.6433E-01	2.2009E-01	3.3973E-01	4.1168E-01	NA	NA
B*39:05	0.0053	0.0737	0.0014	0.0130	3.8950E-52	8.0262E-51	8.9409E-49	1.7544E-47	1.3572E-16	1.8397E-15	5.1964E-05	1.4712E-04
B*39:06	0.0047	0.0384	0.0057	0.0028	1.1530E-22	3.5705E-22	6.2094E-16	1.8484E-15	1.6737E-12	1.7150E-11	4.1173E-01	4.6817E-01
B*39:08	0.0006	0.0066	0.0000	0.0019	6.4322E-05	1.1473E-04	4.2482E-05	7.2486E-05	8.9148E-02	1.2339E-01	1.1378E-01	1.7440E-01
B*39:10	0.0009	0.0000	0.0000	0.0028	1.2418E-01	1.5903E-01	NA	NA	1.5878E-02	2.6818E-02	3.8342E-02	6.7261E-02
B*39:13	0.0000	0.0022	0.0000	0.0000	1.5575E-02	2.3044E-02	4.6884E-02	6.4145E-02	2.0319E-01	2.3342E-01	NA	NA
B*39:20	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*39:24	0.0006	0.0000	0.0005	0.0009	2.4894E-01	3.0509E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	2.5152E-01	3.4351E-01	1.0000E+00	9.4508E-01
B*40:01	0.0448	0.0050	0.0535	0.0279	1.4053E-27	6.2521E-27	4.1427E-30	2.1573E-29	9.8013E-09	2.6356E-08	7.7087E-04	1.9105E-03
B*40:02	0.0198	0.0615	0.0199	0.0195	7.3318E-18	1.9757E-17	6.0068E-14	1.8028E-13	4.7756E-09	1.3810E-08	1.0000E+00	9.2622E-01
B*40:05	0.0000	0.0056	0.0000	0.0000	7.4532E-06	1.4153E-05	1.2991E-04	2.2577E-04	1.0956E-02	1.5718E-02	NA	NA
B*40:06	0.0016	0.0006	0.0024	0.0000	2.8784E-01	3.5002E-01	1.2249E-01	1.4799E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	1.7469E-01	2.4074E-01
B*40:08	0.0000	0.0069	0.0000	0.0000	4.6030E-07	9.6596E-07	2.2740E-05	4.2688E-05	2.3971E-03	3.8666E-03	NA	NA
B*40:11	0.0000	0.0019	0.0000	0.0000	3.1179E-02	4.4092E-02	8.7479E-02	1.1404E-01	3.4733E-01	4.1887E-01	NA	NA
B*40:12	0.0003	0.0003	0.0000	0.0009	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	4.3982E-01	5.3731E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*40:16	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*40:20	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*40:27	0.0003	0.0009	0.0000	0.0009	6.2489E-01	7.3919E-01	2.8135E-01	3.4304E-01	1.0000E+00	8.9726E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*41:01	0.0031	0.0103	0.0033	0.0028	5.8233E-04	1.0480E-03	3.2437E-03	4.5497E-03	1.9112E-02	3.0395E-02	1.0000E+00	8.2616E-01
B*41:02	0.0038	0.0019	0.0033	0.0046	1.6565E-01	1.9714E-01	3.9582E-01	4.6064E-01	1.5792E-01	1.9174E-01	5.5301E-01	5.8234E-01
B*41:06	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9898E-01	6.3094E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	NA	NA	1.0000E+00	9.2070E-01
B*42:01	0.0129	0.0044	0.0005	0.0372	2.1495E-04	3.6015E-04	7.1837E-03	1.0035E-02	4.3438E-14	5.1949E-13	2.2851E-18	2.3874E-17
B*42:02	0.0031	0.0006	0.0000	0.0093	2.2091E-02	3.1979E-02	5.2090E-01	6.1201E-01	3.8743E-05	7.0535E-05	1.8599E-05	5.5197E-05
B*44:02	0.0674	0.0172	0.0738	0.0548	1.0388E-24	3.5541E-24	1.1268E-24	3.0833E-24	8.9183E-10	3.2732E-09	4.3873E-02	7.4810E-02
B*44:03	0.0426	0.0315	0.0454	0.0372	2.0406E-02	2.9691E-02	9.4021E-03	1.3131E-02	3.7492E-01	4.3437E-01	3.0822E-01	3.7878E-01
B*44:04	0.0009	0.0000	0.0014	0.0000	1.2418E-01	1.5903E-01	6.2779E-02	8.5191E-02	NA	NA	5.5540E-01	5.9576E-01
B*44:05	0.0019	0.0003	0.0019	0.0019	6.9632E-02	9.3397E-02	8.5074E-02	1.1210E-01	1.5790E-01	1.9200E-01	1.0000E+00	9.7246E-01
B*45:01	0.0113	0.0103	0.0043	0.0251	7.1824E-01	7.8182E-01	1.6720E-02	2.2743E-02	8.0282E-04	1.3541E-03	7.6302E-07	2.5741E-06
B*46:01	0.0031	0.0000	0.0038	0.0019	9.5013E-04	1.6205E-03	6.1901E-04	9.5238E-04	6.3218E-02	9.7616E-02	5.1055E-01	5.3658E-01
B*47:01	0.0019	0.0012	0.0024	0.0009	5.4771E-01	6.5717E-01	4.9752E-01	6.2596E-01	1.0000E+00	8.6111E-01	6.7055E-01	6.7390E-01
B*48:01	0.0075	0.0337	0.0099	0.0028	3.7005E-14	9.9363E-14	8.1549E-09	1.9091E-08	1.0769E-10	4.7751E-10	2.9078E-02	5.1727E-02
B*48:02	0.0003	0.0006	0.0000	0.0009	1.0000E+00	9.1229E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.8716E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*48:03	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*49:01	0.0141	0.0128	0.0114	0.0195	6.6559E-01	7.5227E-01	7.0292E-01	7.5401E-01	1.3888E-01	1.6334E-01	7.9741E-02	1.1784E-01
B*50:01	0.0069	0.0062	0.0080	0.0046	7.5958E-01	8.0780E-01	5.0092E-01	6.2489E-01	6.5021E-01	6.9009E-01	3.6690E-01	4.4660E-01
B*50:02	0.0003	0.0003	0.0000	0.0009	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	4.3982E-01	5.3731E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*51:01	0.0552	0.0525	0.0644	0.0372	6.5755E-01	7.5240E-01	7.0323E-02	9.5732E-02	4.8911E-02	6.4962E-02	1.3273E-03	2.9230E-03
B*51:02	0.0006	0.0053	0.0005	0.0009	7.1685E-04	1.2489E-03	2.5582E-03	3.7279E-03	5.7925E-02	7.9330E-02	1.0000E+00	9.4508E-01
B*51:06	0.0009	0.0000	0.0005	0.0019	1.2418E-01	1.5903E-01	3.9755E-01	5.2558E-01	6.3218E-02	9.7616E-02	2.6464E-01	3.3143E-01

B*51:07	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*51:08	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*52:01	0.0110	0.0269	0.0085	0.0158	3.2697E-06	6.5206E-06	8.1158E-07	1.7748E-06	3.8966E-02	5.5960E-02	7.2200E-02	1.1170E-01
B*53:01	0.0194	0.0153	0.0033	0.0511	2.1429E-01	2.4095E-01	1.2071E-05	2.2013E-05	1.2586E-09	3.9733E-09	1.4493E-19	1.9890E-18
B*53:02	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*53:17	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*54:01	0.0013	0.0003	0.0014	0.0009	2.1765E-01	2.4333E-01	3.0794E-01	3.6341E-01	4.3982E-01	5.3731E-01	1.0000E+00	8.1669E-01
B*55:01	0.0154	0.0044	0.0185	0.0093	6.1585E-06	1.2402E-05	6.6172E-07	1.3940E-06	9.4266E-02	1.2511E-01	4.8255E-02	8.3693E-02
B*55:02	0.0016	0.0000	0.0014	0.0019	3.0885E-02	4.3560E-02	6.2779E-02	8.5191E-02	6.3218E-02	9.7616E-02	1.0000E+00	1.0000E+00
B*56:01	0.0050	0.0034	0.0066	0.0019	3.4297E-01	3.8982E-01	1.0440E-01	1.2876E-01	5.3726E-01	6.0213E-01	1.0850E-01	1.6564E-01
B*57:01	0.0263	0.0081	0.0308	0.0177	1.2197E-08	2.8816E-08	8.3562E-10	2.1235E-09	1.4174E-02	2.0641E-02	3.4602E-02	5.9474E-02
B*57:02	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*57:03	0.0072	0.0044	0.0000	0.0214	1.4139E-01	1.7750E-01	1.3813E-03	2.0093E-03	1.9078E-06	4.0104E-06	1.2004E-11	8.1083E-11
B*57:04	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9898E-01	6.3094E-01	NA	NA	2.5152E-01	3.4351E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*58:01	0.0176	0.0084	0.0142	0.0242	1.2815E-03	2.0850E-03	5.6070E-02	7.1602E-02	1.7074E-04	3.0868E-04	4.6522E-02	7.7420E-02
B*58:02	0.0072	0.0028	0.0014	0.0186	1.3131E-02	1.9440E-02	3.8396E-01	4.1915E-01	8.0102E-07	1.8109E-06	1.8331E-07	6.3846E-07
B*67:01	0.0000	0.0006	0.0000	0.0000	4.9992E-01	6.2821E-01	5.2090E-01	6.1201E-01	1.0000E+00	8.9307E-01	NA	NA
B*73:01	0.0003	0.0003	0.0000	0.0009	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	4.3982E-01	5.3731E-01	3.3741E-01	4.2271E-01
B*78:01	0.0016	0.0009	0.0005	0.0037	5.0669E-01	6.3399E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	7.1804E-02	1.0706E-01	4.7180E-02	8.2459E-02
B*78:02	0.0000	0.0009	0.0000	0.0000	2.4989E-01	3.1372E-01	2.8135E-01	3.4304E-01	5.7711E-01	6.4645E-01	NA	NA
B*78:04	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	9.2299E-01	NA	NA
B*81:01	0.0031	0.0006	0.0005	0.0084	2.2091E-02	3.1979E-02	1.0000E+00	9.4476E-01	1.2990E-04	2.5723E-04	3.8692E-04	9.9296E-04
B*82:01	0.0013	0.0000	0.0000	0.0037	6.1935E-02	8.1174E-02	NA	NA	3.9854E-03	6.2200E-03	1.2913E-02	2.4786E-02
C*01:02	0.0521	0.0677	0.0673	0.0223	9.6371E-03	1.5097E-02	1.0000E+00	9.5375E-01	1.5371E-09	4.6428E-09	1.4705E-08	6.4118E-08
C*02:02	0.0498	0.0218	0.0463	0.0567	1.2887E-09	3.1937E-09	1.0737E-06	2.3445E-06	9.3102E-08	2.2360E-07	2.2729E-01	2.9139E-01
C*02:10	0.0009	0.0031	0.0014	0.0000	9.2020E-02	1.1948E-01	2.6847E-01	3.2540E-01	7.5307E-02	1.0841E-01	5.5545E-01	5.9813E-01
C*02:14	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
C*03:02	0.0123	0.0062	0.0100	0.0167	1.2654E-02	1.8521E-02	1.4857E-01	1.6932E-01	3.8705E-03	5.5831E-03	1.2485E-01	1.9189E-01
C*03:03	0.0432	0.0356	0.0487	0.0326	1.2234E-01	1.4977E-01	1.9100E-02	2.5766E-02	7.0097E-01	7.1604E-01	3.4091E-02	5.9462E-02
C*03:04	0.0852	0.0755	0.0969	0.0623	1.6677E-01	1.9799E-01	7.2005E-03	9.9050E-03	1.5328E-01	1.7228E-01	9.5791E-04	2.2747E-03
C*03:05	0.0016	0.0175	0.0000	0.0047	4.7923E-12	1.1568E-11	5.8335E-13	1.5836E-12	1.4853E-03	2.6838E-03	4.4573E-03	9.6874E-03
C*03:06	0.0006	0.0081	0.0000	0.0019	2.9271E-06	6.3237E-06	2.3230E-06	4.5576E-06	2.7287E-02	4.0048E-02	1.1493E-01	1.7800E-01
C*03:08	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
C*03:17	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
C*04:01	0.1025	0.2003	0.0764	0.1535	7.3553E-28	3.5503E-27	1.9560E-37	1.6136E-36	6.1149E-04	1.0991E-03	3.8176E-11	2.0321E-10
C*04:03	0.0006	0.0000	0.0000	0.0019	2.4722E-01	2.7242E-01	NA	NA	6.3042E-02	8.1635E-02	1.1493E-01	1.7800E-01
C*04:04	0.0066	0.0009	0.0100	0.0000	1.4168E-04	2.4576E-04	1.5969E-06	3.2061E-06	5.7731E-01	6.5011E-01	2.4843E-04	5.7760E-04
C*04:07	0.0006	0.0000	0.0000	0.0019	2.4722E-01	2.7242E-01	NA	NA	6.3042E-02	8.1635E-02	1.1493E-01	1.7800E-01
C*05:01	0.0792	0.0300	0.0926	0.0530	1.9870E-18	6.2210E-18	5.5942E-22	1.5766E-21	8.1768E-04	1.3666E-03	7.0184E-05	1.8253E-04
C*05:06	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9725E-01	5.7191E-01	NA	NA	2.5117E-01	2.9518E-01	3.3912E-01	4.2371E-01
C*05:09	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
C*06:02	0.0726	0.0415	0.0697	0.0781	9.9954E-08	2.1187E-07	9.7184E-06	1.7319E-05	5.7795E-06	1.1558E-05	3.8626E-01	4.5360E-01
C*06:08	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9725E-01	5.7191E-01	NA	NA	2.5117E-01	2.9518E-01	3.3912E-01	4.2371E-01
C*07:01	0.1211	0.0680	0.1265	0.1107	3.3947E-13	8.2625E-13	1.0157E-12	2.6684E-12	1.4313E-05	2.7524E-05	2.0619E-01	2.8276E-01
C*07:02	0.1312	0.1997	0.1403	0.1135	1.7850E-13	4.7898E-13	2.4343E-08	5.4822E-08	3.6953E-11	1.9120E-10	3.4792E-02	5.8504E-02
C*07:04	0.0177	0.0034	0.0158	0.0214	9.3182E-09	2.3432E-08	2.6640E-06	5.0451E-06	1.9499E-07	4.4547E-07	2.5714E-01	3.1898E-01

<b>C*07:05</b>	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9725E-01	5.7191E-01	NA	NA	2.5117E-01	2.9518E-01	3.3912E-01	4.2371E-01
<b>C*07:07</b>	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
<b>C*07:08</b>	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9725E-01	5.7191E-01	3.9528E-01	4.6325E-01	NA	NA	1.0000E+00	1.0000E+00
<b>C*07:09</b>	0.0003	0.0000	0.0005	0.0000	4.9725E-01	5.7191E-01	3.9528E-01	4.6325E-01	NA	NA	1.0000E+00	1.0000E+00
<b>C*07:17</b>	0.0003	0.0000	0.0000	0.0009	4.9725E-01	5.7191E-01	NA	NA	2.5117E-01	2.9518E-01	3.3912E-01	4.2371E-01
<b>C*08:01</b>	0.0104	0.0431	0.0124	0.0065	8.7817E-17	2.3475E-16	3.3733E-11	9.2092E-11	7.1561E-11	3.6648E-10	1.4091E-01	2.0630E-01
<b>C*08:02</b>	0.0379	0.0399	0.0372	0.0391	6.9770E-01	7.6975E-01	6.6294E-01	7.2565E-01	1.0000E+00	9.4394E-01	8.4421E-01	7.6185E-01
<b>C*08:03</b>	0.0025	0.0022	0.0038	0.0000	8.0236E-01	8.2285E-01	2.9812E-01	3.4950E-01	2.0330E-01	2.3398E-01	5.7592E-02	9.3098E-02
<b>C*08:04</b>	0.0009	0.0003	0.0005	0.0019	3.7216E-01	4.1582E-01	1.0000E+00	9.5691E-01	1.5750E-01	1.7746E-01	2.6694E-01	3.3357E-01
<b>C*08:10</b>	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
<b>C*12:02</b>	0.0085	0.0106	0.0076	0.0102	4.4085E-01	4.8441E-01	3.1077E-01	3.6643E-01	1.0000E+00	8.7728E-01	5.4053E-01	5.4683E-01
<b>C*12:03</b>	0.0416	0.0275	0.0458	0.0335	1.9856E-03	3.0574E-03	5.1979E-04	7.9732E-04	2.9553E-01	3.7723E-01	1.1037E-01	1.6433E-01
<b>C*12:04</b>	0.0009	0.0000	0.0005	0.0019	1.2289E-01	1.5114E-01	3.9528E-01	4.6325E-01	6.3042E-02	8.1635E-02	2.6694E-01	3.3357E-01
<b>C*14:02</b>	0.0126	0.0072	0.0129	0.0121	3.1143E-02	4.4210E-02	4.1542E-02	5.7161E-02	1.2660E-01	1.5236E-01	1.0000E+00	1.0000E+00
<b>C*14:03</b>	0.0003	0.0006	0.0000	0.0009	1.0000E+00	9.0009E-01	5.2184E-01	6.1303E-01	1.0000E+00	1.0000E+00	3.3912E-01	4.2371E-01
<b>C*15:01</b>	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
<b>C*15:02</b>	0.0268	0.0262	0.0315	0.0177	9.3789E-01	8.7872E-01	2.7107E-01	3.2549E-01	1.3440E-01	1.5827E-01	2.6696E-02	4.8462E-02
<b>C*15:04</b>	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
<b>C*15:05</b>	0.0066	0.0044	0.0053	0.0093	2.3936E-01	2.6817E-01	6.8443E-01	7.3454E-01	9.4095E-02	1.2547E-01	2.4605E-01	3.1273E-01
<b>C*15:06</b>	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	1.0000E+00	NA	NA
<b>C*15:09</b>	0.0003	0.0084	0.0000	0.0009	2.0729E-07	4.3855E-07	2.5370E-06	5.0379E-06	6.9363E-03	1.0232E-02	3.3912E-01	4.2371E-01
<b>C*16:01</b>	0.0448	0.0281	0.0377	0.0586	3.7907E-04	6.3682E-04	5.4994E-02	7.1387E-02	9.8908E-06	1.9602E-05	8.4237E-03	1.5768E-02
<b>C*16:02</b>	0.0013	0.0031	0.0019	0.0000	1.7918E-01	2.0881E-01	5.8573E-01	6.6451E-01	7.5307E-02	1.0841E-01	3.0676E-01	3.7392E-01
<b>C*16:04</b>	0.0003	0.0009	0.0000	0.0009	6.2490E-01	7.3793E-01	2.8276E-01	3.4358E-01	1.0000E+00	9.0238E-01	3.3912E-01	4.2371E-01
<b>C*17:01</b>	0.0180	0.0134	0.0000	0.0530	1.5830E-01	1.9084E-01	7.0721E-10	1.8657E-09	6.8112E-12	4.9032E-11	6.2157E-28	1.3619E-26
<b>C*18:01</b>	0.0063	0.0019	0.0000	0.0186	5.5874E-03	8.6739E-03	8.7554E-02	1.1335E-01	4.0142E-08	1.0623E-07	3.5962E-10	2.0985E-09

**Tabla S 5 Polimorfismos asociados a HLA identificados en Gag y PR-RT en VIH-1 subtipo B en México**

Proteína	Alelo HLA	Codón VIH	Aminoácido asociado	Aminoácido consenso	Dirección de la asociación	VV	VF	FV	FF	valor de p	valor de q
Gag	B*49:01	12	E	E	no-Adaptado	3	28	741	635	5.2188E-08	1.1356E-04
Gag	B*49:01	12	D	E	Adaptado	6	25	51	1319	8.6263E-05	7.0642E-02
Gag	B*38:01	15	A	R	Adaptado	4	36	29	1338	1.4292E-04	1.0098E-01
Gag	C*03:03	18	R	K	no-Adaptado	0	93	162	1153	6.9077E-06	1.0117E-02
Gag	C*03:03	18	K	K	Adaptado	93	0	1140	175	1.7715E-06	3.4594E-03
Gag	A*30:01	26	K	K	no-Adaptado	36	20	1228	121	6.7641E-05	6.0606E-02
Gag	B*15:01	26	K	K	no-Adaptado	61	34	1204	107	2.3418E-13	1.4863E-09
Gag	A*26:01	26	S	K	Adaptado	3	42	18	1141	3.3392E-04	1.6652E-01
Gag	A*30:01	26	N	K	Adaptado	12	44	33	1321	4.0304E-06	6.3948E-03
Gag	B*15:01	26	R	K	Adaptado	31	64	33	1278	2.4531E-22	4.6706E-18
Gag	A*03:01	28	K	K	no-Adaptado	46	70	1072	223	2.5322E-20	3.8571E-16
Gag	A*30:01	28	K	K	no-Adaptado	23	33	1094	260	4.7816E-12	1.8208E-08
Gag	A*03:01	28	Q	K	Adaptado	50	66	135	1160	3.5140E-15	3.3453E-11
Gag	A*03:01	28	R	K	Adaptado	15	101	59	1235	2.1896E-04	1.3028E-01
Gag	A*30:01	28	R	K	Adaptado	17	39	57	1297	3.1011E-07	7.3806E-04
Gag	A*24:02	30	K	R	no-Adaptado	68	331	365	648	5.0758E-11	1.6807E-07
Gag	A*24:02	30	R	R	Adaptado	307	92	547	466	1.0864E-14	8.2740E-11
Gag	A*24:02	30	H	R	Adaptado	10	389	6	1007	2.8664E-04	1.5482E-01
Gag	B*49:01	34	L	I	no-Adaptado	3	28	275	1101	7.8576E-05	6.9584E-02
Gag	B*35:03	34	I	I	Adaptado	16	1	898	307	3.9269E-04	1.8309E-01
Gag	B*49:01	34	I	I	Adaptado	28	3	1030	346	2.0513E-04	1.2468E-01
Gag	C*03:04	34	L	I	Adaptado	60	145	218	985	1.1691E-04	1.0004E-01
Gag	A*02:06	44	F	F	no-Adaptado	238	11	1137	25	2.3904E-04	1.3792E-01
Gag	A*02:06	44	Y	F	Adaptado	11	238	22	1140	2.8942E-04	1.5522E-01
Gag	A*68:03	54	A	S	Adaptado	28	84	190	825	2.4874E-04	1.4137E-01
Gag	C*12:03	58	K	R	no-Adaptado	0	59	152	976	8.3730E-05	7.0554E-02
Gag	C*07:02	63	T	Q	no-Adaptado	0	495	19	896	4.4881E-05	4.4391E-02
Gag	C*07:04	65	Q	Q	no-Adaptado	7	3	1053	76	2.1289E-04	1.2767E-01
Gag	B*15:30	66	S	P	Adaptado	4	10	76	1307	3.2052E-05	3.2988E-02
Gag	B*40:02	67	S	S	no-Adaptado	96	69	915	327	9.2991E-06	1.2425E-02
Gag	B*40:02	67	A	S	Adaptado	67	98	310	932	1.0244E-05	1.3281E-02
Gag	B*50:01	70	T	T	no-Adaptado	13	3	1382	9	1.7090E-04	1.1233E-01
Gag	C*08:01	71	G	G	no-Adaptado	114	6	1283	6	1.6255E-04	1.3456E-01
Gag	B*57:01	75	V	L	Adaptado	2	20	18	1368	2.0627E-04	1.2468E-01
Gag	C*06:02	76	K	K	Adaptado	69	36	564	577	3.2379E-04	1.6640E-01
Gag	C*14:02	79	Y	Y	no-Adaptado	5	16	1086	302	2.8461E-08	7.2252E-05
Gag	C*14:02	79	H	Y	Adaptado	7	14	16	1372	4.5425E-09	1.2356E-05
Gag	B*35:16	82	I	V	Adaptado	7	7	327	1066	1.3803E-04	9.9175E-02
Gag	B*35:01	83	A	A	no-Adaptado	215	9	1160	23	3.2991E-04	1.6640E-01
Gag	B*35:01	83	V	A	Adaptado	7	217	14	1169	1.6434E-04	1.0979E-01

Gag	B*45:01	90	Q	Q	no-Adaptado	20	4	1021	77	3.7136E-07	8.0807E-04
Gag	C*03:02	90	R	Q	Adaptado	4	15	40	1350	3.3454E-04	1.6652E-01
Gag	A*11:01	91	K	K	no-Adaptado	16	72	533	791	3.1996E-07	6.1103E-04
Gag	A*31:01	91	R	K	no-Adaptado	63	120	525	703	7.2623E-06	1.0436E-02
Gag	A*11:01	91	Q	K	Adaptado	6	81	32	1292	3.2004E-05	3.2988E-02
Gag	A*31:01	91	K	K	Adaptado	81	101	460	749	2.6990E-04	1.4895E-01
Gag	A*33:03	91	G	K	Adaptado	6	8	132	1266	7.7025E-06	9.3114E-03
Gag	C*12:03	93	E	E	no-Adaptado	24	30	563	496	8.4928E-05	7.0554E-02
Gag	C*08:01	113	Q	K	Adaptado	9	98	40	1059	3.5516E-04	1.7451E-01
Gag	B*18:01	114	K	K	Adaptado	55	3	1124	217	3.8334E-04	1.8133E-01
Gag	B*49:01	114	T	K	Adaptado	2	26	8	1156	2.2716E-04	1.3244E-01
Gag	A*68:05	115	E	A	Adaptado	4	32	33	1334	2.2356E-04	1.6371E-01
Gag	A*23:01	117	K	Q	Adaptado	2	46	27	1331	3.7581E-04	1.8001E-01
Gag	A*24:02	118	E	A	no-Adaptado	3	391	25	979	3.6618E-04	1.7872E-01
Gag	B*14:02	121	D	D	no-Adaptado	46	28	1016	292	1.2568E-04	9.2033E-02
Gag	B*44:02	121	G	D	Adaptado	9	40	135	1207	3.8302E-04	1.8133E-01
Gag	B*50:01	126	S	S	no-Adaptado	9	7	1008	341	1.7805E-04	1.1395E-01
Gag	C*05:01	126	S	S	no-Adaptado	45	33	985	318	1.1131E-05	1.4129E-02
Gag	A*11:01	127	P	Q	Adaptado	14	72	47	1269	4.9850E-06	7.5636E-03
Gag	B*14:01	128	V	V	no-Adaptado	24	8	1271	88	4.8200E-05	4.6466E-02
Gag	A*11:01	130	Q	Q	no-Adaptado	70	18	1261	64	9.0956E-09	2.3887E-05
Gag	A*11:01	130	H	Q	Adaptado	11	77	36	1289	2.1515E-05	2.4097E-02
Gag	A*30:02	130	R	Q	Adaptado	4	27	19	1152	3.7822E-06	6.1287E-03
Gag	B*57:03	146	A	A	no-Adaptado	2	9	781	608	1.5005E-04	1.0389E-01
Gag	C*08:01	146	A	A	no-Adaptado	46	74	741	545	1.8664E-05	2.1537E-02
Gag	B*57:03	146	P	A	Adaptado	9	2	542	851	3.8957E-05	3.9038E-02
Gag	C*08:01	146	P	A	Adaptado	64	56	491	800	9.0310E-05	8.4913E-02
Gag	A*25:01	147	I	I	no-Adaptado	7	13	1039	345	1.3688E-04	9.9175E-02
Gag	B*13:02	147	I	I	no-Adaptado	8	26	1041	334	2.9818E-12	1.2383E-08
Gag	B*52:01	147	I	I	no-Adaptado	39	30	1010	330	2.3064E-04	1.6437E-01
Gag	A*25:01	147	L	I	Adaptado	11	9	285	1094	2.2407E-04	1.3229E-01
Gag	B*13:02	147	L	I	Adaptado	25	9	274	1101	1.0696E-12	5.4309E-09
Gag	B*53:01	148	S	S	no-Adaptado	33	6	1332	38	2.3714E-06	4.4050E-03
Gag	B*53:01	148	T	S	Adaptado	4	35	22	1348	7.9575E-05	6.9660E-02
Gag	A*26:01	168	V	V	no-Adaptado	44	6	1333	26	1.8859E-04	1.1870E-01
Gag	C*03:06	173	V	S	Adaptado	6	13	27	1364	6.6310E-06	8.2788E-03
Gag	C*15:09	173	T	S	Adaptado	13	5	360	827	4.9480E-05	4.7104E-02
Gag	B*27:05	184	L	L	no-Adaptado	31	4	1366	8	1.1256E-04	9.9963E-02
Gag	B*41:01	203	E	E	no-Adaptado	19	10	1310	67	1.2071E-05	1.5071E-02
Gag	B*52:01	203	E	E	no-Adaptado	64	5	1245	71	2.6930E-04	1.4895E-01
Gag	B*41:01	203	D	E	Adaptado	10	19	66	1311	1.0289E-05	1.3281E-02
Gag	B*41:01	207	E	E	no-Adaptado	21	8	1332	47	3.1956E-06	5.4083E-03
Gag	B*41:01	207	D	E	Adaptado	8	21	47	1332	3.1955E-06	5.4083E-03
Gag	B*40:02	218	V	V	no-Adaptado	120	45	1046	188	5.1045E-05	4.7994E-02
Gag	B*40:02	218	A	V	Adaptado	31	134	93	1143	2.5438E-04	1.7551E-01
Gag	C*03:05	228	V	M	Adaptado	7	45	25	1326	1.9896E-05	2.2616E-02

Gag	A*26:01	230	D	E	no-Adaptado	0	50	122	1238	4.4386E-05	4.3873E-02
Gag	A*26:01	230	E	E	Adaptado	50	0	1235	125	4.4934E-05	4.3873E-02
Gag	B*57:01	242	T	T	no-Adaptado	3	19	1338	47	1.1214E-23	2.8468E-19
Gag	B*57:03	242	T	T	no-Adaptado	6	5	1335	60	1.2100E-06	2.4906E-03
Gag	B*58:01	242	T	T	no-Adaptado	8	12	1333	53	3.0894E-12	1.2383E-08
Gag	B*57:01	242	N	T	Adaptado	19	3	36	1349	2.2722E-25	8.6526E-21
Gag	B*57:03	242	N	T	Adaptado	5	6	49	1346	2.8854E-06	5.1104E-03
Gag	B*58:01	242	N	T	Adaptado	12	8	42	1344	1.5466E-13	1.0708E-09
Gag	A*11:01	252	S	N	no-Adaptado	8	64	362	768	1.7167E-04	1.1233E-01
Gag	A*31:02	252	H	N	no-Adaptado	0	15	334	1062	1.7375E-04	1.3784E-01
Gag	A*11:01	252	N	N	Adaptado	50	38	528	791	2.2780E-04	1.3244E-01
Gag	A*68:01	255	P	P	no-Adaptado	17 7	15	1160	53	1.1641E-04	1.0004E-01
Gag	C*03:06	257	P	P	no-Adaptado	15	4	1379	9	6.9684E-06	8.5598E-03
Gag	C*03:06	257	Q	P	Adaptado	3	16	9	1379	1.8104E-04	1.3927E-01
Gag	B*27:05	264	R	R	no-Adaptado	23	12	1318	54	9.4211E-09	2.3917E-05
Gag	B*27:05	264	K	R	Adaptado	9	26	50	1322	1.2549E-06	2.2227E-03
Gag	B*27:05	268	L	L	no-Adaptado	18	17	1185	187	3.2092E-07	6.1103E-04
Gag	B*27:05	268	M	L	Adaptado	15	20	169	1203	3.5375E-06	4.9576E-03
Gag	B*52:01	280	T	T	no-Adaptado	18	51	895	443	8.6613E-15	7.3293E-11
Gag	B*52:01	280	S	T	Adaptado	36	33	60	1278	3.1918E-28	2.4309E-23
Gag	B*39:06	286	R	R	no-Adaptado	37	41	596	525	8.5229E-05	7.0554E-02
Gag	C*01:02	286	K	R	no-Adaptado	58	12 1	596	634	1.7696E-04	1.3894E-01
Gag	C*01:02	286	R	R	Adaptado	12 1	58	633	597	1.7153E-04	1.3784E-01
Gag	B*14:01	302	K	K	no-Adaptado	19	14	1325	48	2.5441E-12	1.1398E-08
Gag	C*07:02	302	R	K	no-Adaptado	11	47 9	51	850	3.7078E-04	1.7872E-01
Gag	B*14:01	302	R	K	Adaptado	14	19	48	1325	2.5439E-12	1.1398E-08
Gag	C*07:02	302	K	K	Adaptado	47 9	11	850	51	3.7078E-04	1.7872E-01
Gag	B*50:01	309	C	A	Adaptado	2	13	10	1186	3.0043E-04	1.5961E-01
Gag	B*41:01	312	E	E	no-Adaptado	7	22	705	672	2.7919E-04	1.8817E-01
Gag	B*41:01	312	D	E	Adaptado	22	7	671	706	2.7532E-04	1.8722E-01
Gag	B*39:02	315	N	N	no-Adaptado	39	13	1274	80	1.6420E-04	1.0979E-01
Gag	B*39:02	319	E	E	no-Adaptado	42	10	1304	47	1.2460E-05	1.5306E-02
Gag	B*39:02	319	D	E	Adaptado	10	42	44	1307	8.5542E-06	1.1845E-02
Gag	B*51:01	326	A	A	no-Adaptado	10 3	35	1139	127	2.6443E-06	4.7949E-03
Gag	B*51:01	326	S	A	Adaptado	35	10 3	126	1140	1.9372E-06	3.6884E-03
Gag	C*03:03	340	G	A	no-Adaptado	7	87	291	1019	2.6205E-05	2.8510E-02
Gag	C*03:04	340	G	A	no-Adaptado	13	19 1	285	915	1.3934E-09	3.9304E-06
Gag	C*03:03	340	A	A	Adaptado	86	8	1004	306	2.4167E-05	2.6674E-02
Gag	C*03:04	340	A	A	Adaptado	18 8	16	902	298	2.9194E-10	8.8937E-07
Gag	B*48:01	342	T	T	no-Adaptado	67	24	1169	143	3.8333E-05	3.8925E-02
Gag	B*48:01	342	S	T	Adaptado	23	68	136	1176	6.4093E-05	5.8110E-02
Gag	A*11:01	357	G	G	no-Adaptado	37	45	908	401	1.4863E-05	1.7686E-02
Gag	B*07:02	357	S	G	no-Adaptado	11	85	362	927	5.0650E-06	7.5636E-03
Gag	A*11:01	357	S	G	Adaptado	40	42	335	974	7.4381E-06	1.0490E-02
Gag	B*07:02	357	G	G	Adaptado	82	14	859	430	1.2661E-05	1.5306E-02

Gag	B*35:12	357	G	G	Adaptado	10 3	26	838	418	1.1052E-04	8.3845E-02
Gag	B*48:01	370	I	V	Adaptado	15	76	46	1249	1.6832E-05	1.9722E-02
Gag	C*15:02	372	N	N	no-Adaptado	36	38	959	360	4.8768E-06	7.5636E-03
Gag	B*15:03	372	Q	N	Adaptado	2	20	19	1257	1.7608E-04	1.1364E-01
Gag	B*51:01	372	S	N	Adaptado	29	10 6	124	1131	1.5125E-06	3.0314E-03
Gag	A*24:02	374	G	A	no-Adaptado	0	39 3	15	975	1.1008E-04	8.3845E-02
Gag	B*45:01	374	A	A	no-Adaptado	5	25	695	655	1.2792E-05	1.4988E-02
Gag	B*50:01	374	A	A	no-Adaptado	1	13	602	562	4.2446E-04	1.9474E-01
Gag	B*45:01	374	P	A	Adaptado	6	24	74	1247	2.0290E-04	1.2468E-01
Gag	B*41:01	383	V	F	Adaptado	2	27	16	1347	1.0022E-04	7.8688E-02
Gag	A*02:06	386	P	Q	no-Adaptado	12	23 1	111	1039	9.1346E-05	7.2467E-02
Gag	B*15:01	386	Q	Q	no-Adaptado	74	21	1153	146	3.6956E-07	8.0807E-04
Gag	B*15:01	386	P	Q	Adaptado	19	76	104	1195	3.2972E-06	5.4589E-03
Gag	C*17:01	387	R	R	Adaptado	35	1	1097	251	3.4950E-04	1.7284E-01
Gag	C*12:03	388	G	K	Adaptado	3	67	13	1312	3.2974E-04	1.6640E-01
Gag	A*68:01	390	V	V	Adaptado	13 0	58	653	539	2.0621E-04	1.2468E-01
Gag	A*31:01	397	K	K	no-Adaptado	11 9	64	1123	98	9.3754E-20	1.1900E-15
Gag	A*31:02	397	K	K	no-Adaptado	8	7	1234	155	8.8853E-05	7.1231E-02
Gag	C*04:01	397	K	K	no-Adaptado	36 8	75	719	71	6.1245E-05	5.6197E-02
Gag	A*31:01	397	R	K	Adaptado	63	12 0	97	1124	2.3567E-19	2.5640E-15
Gag	A*31:02	397	R	K	Adaptado	6	5	138	1089	3.9425E-04	1.8309E-01
Gag	C*04:01	397	R	K	Adaptado	74	36 9	70	720	8.7576E-05	7.0954E-02
Gag	B*40:02	398	E	E	no-Adaptado	73	86	905	312	1.3625E-10	4.3237E-07
Gag	C*06:02	398	D	E	no-Adaptado	3	99	109	1010	2.8116E-04	1.5295E-01
Gag	B*08:01	398	Q	E	Adaptado	5	43	23	1174	1.0258E-04	7.9721E-02
Gag	B*40:02	398	V	E	Adaptado	40	12 3	117	1120	3.5187E-06	4.9576E-03
Gag	B*40:02	398	D	E	Adaptado	30	13 3	90	1147	2.1388E-04	1.5970E-01
Gag	A*31:01	401	I	I	no-Adaptado	11 1	71	866	343	3.0488E-05	3.2249E-02
Gag	A*31:01	401	L	I	Adaptado	65	11 7	292	917	6.2527E-07	1.3228E-03
Gag	A*31:02	401	L	I	Adaptado	7	7	350	1027	8.4155E-05	7.0554E-02
Gag	C*16:01	401	V	I	Adaptado	4	73	15	1306	2.4709E-04	1.7264E-01
Gag	A*30:01	403	K	K	no-Adaptado	11	45	837	510	6.6316E-13	3.6075E-09
Gag	A*31:01	403	R	K	no-Adaptado	40	14 3	511	709	4.2025E-11	1.4548E-07
Gag	A*30:01	403	R	K	Adaptado	45	11	506	841	5.4082E-13	3.1684E-09
Gag	A*31:01	403	K	K	Adaptado	14 1	42	707	513	1.3326E-09	3.9033E-06
Gag	A*31:01	406	R	R	no-Adaptado	15 7	26	1119	99	6.0541E-05	5.6197E-02
Gag	A*31:01	406	K	R	Adaptado	25	15 8	97	1124	1.1339E-04	8.3845E-02
Gag	B*07:02	411	K	K	no-Adaptado	68	21	995	161	2.3048E-04	1.6437E-01
Gag	C*17:01	415	K	K	no-Adaptado	29	3	1201	15	1.1305E-04	8.3845E-02
Gag	C*17:01	415	R	K	Adaptado	3	29	15	1201	1.1314E-04	8.3845E-02
Gag	C*16:01	419	E	E	no-Adaptado	59	6	1171	13	2.5580E-04	1.4431E-01



Gag	B*40:02	427	T	T	no-Adaptado	69	76	757	340	2.9033E-09	8.1893E-06
Gag	B*40:02	427	D	T	Adaptado	13	132	36	1061	7.5972E-05	7.2325E-02
Gag	B*40:02	429	R	R	no-Adaptado	115	29	1042	60	2.4323E-05	2.5728E-02
Gag	B*40:02	429	K	R	Adaptado	19	125	30	1070	1.4320E-04	1.0098E-01
Gag	A*68:03	436	K	K	no-Adaptado	110	13	1045	77	4.5865E-05	4.4783E-02
Gag	A*68:03	436	R	K	Adaptado	11	112	69	1053	3.0178E-04	1.5961E-01
Gag	B*13:02	437	I	I	no-Adaptado	15	14	1150	67	1.8882E-11	6.8478E-08
Gag	B*13:02	437	L	I	Adaptado	5	24	33	1184	3.0727E-04	1.6028E-01
Gag	A*31:01	439	P	P	no-Adaptado	147	18	1065	19	3.4644E-07	7.9952E-04
Gag	A*31:01	439	S	P	Adaptado	18	147	17	1067	8.2506E-08	2.0270E-04
Gag	A*31:01	441	H	H	no-Adaptado	81	83	803	279	2.5727E-08	6.3205E-05
Gag	A*74:01	441	N	H	Adaptado	5	7	75	1158	1.8222E-04	1.1565E-01
Gag	B*35:17	441	L	H	Adaptado	3	73	13	1079	2.7937E-04	1.5295E-01
Gag	B*40:05	441	H	H	Adaptado	13	0	867	360	3.1095E-04	1.6110E-01
Gag	C*15:09	442	R	K	Adaptado	4	12	74	1094	3.2563E-04	1.6640E-01
Gag	A*03:01	459	P	P	no-Adaptado	98	4	1103	9	8.2813E-05	7.0554E-02
Gag	B*35:01	459	P	P	no-Adaptado	181	4	998	7	2.0293E-04	1.2468E-01
Gag	A*25:01	461	E	E	no-Adaptado	16	2	1190	8	1.6338E-04	1.0979E-01
Gag	A*33:03	464	G	R	Adaptado	3	10	43	1173	2.0181E-04	1.5218E-01
Gag	A*68:01	464	K	R	Adaptado	30	141	124	932	1.4588E-04	1.0193E-01
Gag	A*68:03	464	K	R	Adaptado	18	103	136	970	1.6339E-04	1.0979E-01
Gag	C*17:01	467	E	E	no-Adaptado	25	6	1081	52	2.5849E-04	1.4475E-01
Gag	C*08:01	469	A	T	no-Adaptado	0	99	62	912	2.4511E-04	1.4036E-01
Gag	A*30:02	481	R	K	Adaptado	6	24	54	1119	4.0990E-04	1.8920E-01
Gag	C*15:02	482	G	E	Adaptado	7	49	116	942	9.2988E-06	1.2425E-02
Gag	A*02:06	487	V	A	Adaptado	7	198	22	964	3.0527E-04	1.6028E-01
Gag	B*08:01	487	T	A	Adaptado	18	29	323	820	3.0279E-05	3.2249E-02
Gag	B*48:01	495	N	N	no-Adaptado	58	22	987	135	1.7257E-04	1.1233E-01
Gag	A*24:02	499	S	S	Adaptado	314	23	809	65	3.8967E-04	1.8309E-01
PR	B*49:01	2	Q	Q	no-Adaptado	32	2	1341	10	9.8688E-05	6.6031E-02
PR	C*01:02	2	Q	Q	no-Adaptado	182	8	1295	11	2.8118E-04	1.2934E-01
PR	A*33:01	6	W	W	no-Adaptado	47	3	1439	8	1.9380E-04	1.0188E-01
PR	B*35:08	10	L	L	no-Adaptado	10	3	1286	191	1.5818E-04	8.1224E-02
PR	B*52:01	12	A	T	Adaptado	22	51	50	1370	6.6028E-13	2.4298E-09
PR	A*02:01	12	N	T	Adaptado	14	571	7	900	4.4984E-04	1.8071E-01
PR	B*52:01	12	T	T	no-Adaptado	31	42	1154	266	8.0194E-09	1.6864E-05
PR	B*53:01	12	P	T	no-Adaptado	0	45	89	1358	3.1375E-04	1.4138E-01
PR	B*51:01	12	T	T	no-Adaptado	88	55	1097	253	2.6727E-07	3.8073E-04
PR	A*31:01	14	K	K	Adaptado	169	17	1114	192	8.9966E-05	6.2076E-02
PR	B*51:01	14	R	K	Adaptado	41	102	155	1195	1.5891E-08	3.1898E-05
PR	B*51:01	14	K	K	no-Adaptado	96	47	1188	162	4.3419E-11	1.0092E-07
PR	B*39:01	15	I	I	Adaptado	75	1	1173	244	3.0624E-05	2.5044E-02

PR	B*51:01	15	V	I	Adaptado	34	109	203	1147	3.3102E-04	1.4765E-01
PR	B*39:06	15	I	I	Adaptado	102	7	1146	238	4.1789E-05	2.8835E-02
PR	B*39:01	15	V	I	no-Adaptado	1	75	236	1181	4.2263E-05	3.2743E-02
PR	B*39:06	15	V	I	no-Adaptado	6	103	231	1153	1.9425E-05	1.5596E-02
PR	B*51:01	15	I	I	no-Adaptado	108	35	1138	210	4.7592E-04	1.8690E-01
PR	C*15:05	19	T	L	Adaptado	4	9	23	1460	3.0720E-06	3.8759E-03
PR	A*29:02	19	V	L	Adaptado	5	54	28	1410	1.0467E-04	6.8986E-02
PR	C*15:02	19	L	L	no-Adaptado	51	24	1187	234	3.4261E-04	1.5130E-01
PR	B*44:03	35	D	E	Adaptado	44	42	351	1056	2.8823E-11	7.9551E-08
PR	B*44:03	35	E	E	no-Adaptado	38	48	1050	357	7.6287E-14	3.3689E-10
PR	A*02:06	35	D	E	no-Adaptado	64	178	305	842	4.2351E-04	1.7644E-01
PR	C*16:01	36	L	M	Adaptado	6	74	9	1407	5.9596E-06	6.7481E-03
PR	B*44:03	37	H	N	Adaptado	5	81	6	1401	2.9949E-05	2.4954E-02
PR	C*16:01	37	S	N	Adaptado	27	52	269	1143	1.8725E-04	1.0084E-01
PR	B*39:05	37	S	N	Adaptado	57	136	241	1059	2.8113E-04	1.2934E-01
PR	B*44:02	37	S	N	Adaptado	16	39	282	1156	5.2565E-04	1.9344E-01
PR	B*39:05	37	N	N	no-Adaptado	87	106	747	553	1.0382E-05	9.9669E-03
PR	B*35:12	37	S	N	no-Adaptado	15	115	283	1080	4.0619E-04	1.7304E-01
PR	A*68:03	39	Q	P	Adaptado	10	148	30	1309	4.5341E-04	1.8071E-01
PR	A*68:03	41	K	R	Adaptado	76	82	527	812	4.4874E-04	1.8520E-01
PR	A*68:03	41	R	R	no-Adaptado	81	77	802	537	3.8393E-04	1.6786E-01
PR	B*58:01	43	K	K	no-Adaptado	19	6	1397	71	4.1430E-04	1.7424E-01
PR	C*12:03	46	M	M	no-Adaptado	80	2	1403	8	1.5358E-04	8.6952E-02
PR	B*39:01	61	E	Q	Adaptado	7	69	42	1375	1.1609E-04	7.2204E-02
PR	C*04:01	63	P	P	no-Adaptado	270	258	505	464	2.4741E-04	1.1991E-01
PR	B*35:01	64	I	I	no-Adaptado	158	74	936	325	3.9653E-04	1.7167E-01
PR	B*57:01	65	E	E	no-Adaptado	15	4	1287	82	5.7009E-04	1.9914E-01
PR	B*15:10	69	H	H	no-Adaptado	7	6	1368	111	5.4833E-04	1.9641E-01
PR	B*39:02	70	R	K	Adaptado	18	41	100	1334	7.6785E-06	8.2703E-03
PR	B*39:02	70	K	K	no-Adaptado	35	24	1282	152	4.5515E-04	1.8071E-01
PR	B*15:01	93	L	I	Adaptado	77	25	730	660	4.5671E-07	6.1117E-04
PR	B*15:15	93	L	I	Adaptado	46	13	761	672	1.3006E-05	1.1045E-02
PR	B*15:01	93	I	I	no-Adaptado	25	77	656	734	7.0812E-07	9.1972E-04
PR	B*15:15	93	I	I	no-Adaptado	13	46	668	765	1.6185E-05	1.3485E-02
PR	B*40:01	110	K	K	no-Adaptado	12	2	1451	27	5.7271E-04	1.9914E-01
PR	A*02:06	131	N	K	no-Adaptado	0	267	10	1215	1.7632E-04	9.6124E-02
PR	B*39:05	134	T	V	Adaptado	22	171	83	1217	1.6982E-04	9.4926E-02
PR	B*49:01	148	R	K	Adaptado	9	29	56	1399	2.6222E-07	3.9929E-04
PR	B*49:01	148	K	K	no-Adaptado	29	9	1395	60	7.8191E-07	1.1138E-03
PR	B*39:02	178	D	E	Adaptado	12	47	18	1416	3.2818E-11	8.5251E-08
PR	B*39:02	178	E	E	no-Adaptado	47	12	1408	26	4.4394E-10	9.8023E-07
PR	C*16:01	181	R	K	Adaptado	2	78	10	1406	4.9387E-04	1.8536E-01
PR	B*39:08	185	E	D	Adaptado	15	6	82	1390	3.9664E-11	9.7310E-08

PR	B*39:08	185	D	D	no-Adaptado	5	16	1388	84	4.7425E-13	1.9039E-09
PR	B*39:08	189	V	V	no-Adaptado	15	6	1425	47	3.8817E-05	2.7209E-02
RT	B*48:01	201	R	K	Adaptado	50	44	52	1347	4.6735E-34	2.0638E-29
PR-RT	B*48:01	201	K	K	no-Adaptado	37	57	1243	156	6.3363E-26	6.7638E-22
PR-RT	C*07:02	201	R	K	no-Adaptado	11	52 3	91	866	4.9892E-04	1.9327E-01
PR-RT	A*68:03	202	K	K	Adaptado	15 2	6	1209	130	3.1159E-04	1.4041E-01
PR-RT	A*68:03	202	R	K	no-Adaptado	4	15 4	107	1232	7.8959E-05	4.7339E-02
PR-RT	B*35:01	207	I	V	Adaptado	10	22 2	7	1254	4.8030E-05	3.6569E-02
PR-RT	B*35:01	207	V	V	no-Adaptado	22 2	10	1252	9	1.9055E-04	1.0138E-01
PR-RT	B*35:01	220	D	D	no-Adaptado	21 4	18	1206	55	4.5085E-04	1.8071E-01
PR-RT	B*35:01	221	E	K	no-Adaptado	37	19 5	287	974	1.3741E-04	7.9845E-02
PR-RT	B*35:01	222	D	D	no-Adaptado	12 1	11 1	815	446	5.0337E-05	3.2853E-02
PR-RT	B*51:01	234	T	I	Adaptado	68	75	282	1068	1.3949E-11	4.3998E-08
PR-RT	B*51:01	234	R	I	Adaptado	22	12 1	61	1289	2.2673E-07	3.5759E-04
PR-RT	B*15:03	234	I	I	Adaptado	25	0	848	619	1.8550E-06	2.4093E-03
PR-RT	B*51:01	234	I	I	no-Adaptado	40	10 3	833	517	1.3597E-17	8.5779E-14
PR-RT	C*04:01	234	L	I	no-Adaptado	0	52 8	14	955	4.0916E-04	1.7424E-01
PR-RT	B*15:03	234	T	I	no-Adaptado	0	25	349	1118	4.7639E-04	1.8293E-01
PR-RT	B*18:01	237	A	E	Adaptado	6	58	19	1410	8.2272E-06	8.6503E-03
PR-RT	B*18:01	237	E	E	no-Adaptado	58	6	1407	22	2.3124E-05	2.0424E-02
PR-RT	A*68:05	241	T	I	Adaptado	8	30	58	1401	2.0491E-05	1.8852E-02
PR-RT	B*18:01	241	T	I	Adaptado	10	54	56	1372	2.4507E-05	2.1220E-02
PR-RT	A*68:05	241	I	I	no-Adaptado	21	17	1210	249	9.9617E-06	9.7758E-03
PR-RT	A*26:01	241	I	I	no-Adaptado	39	16	1192	250	3.9069E-04	1.7082E-01
PR-RT	B*35:14	261	N	S	Adaptado	6	24	17	1446	1.0921E-06	1.5072E-03
PR-RT	B*07:05	261	Y	S	Adaptado	4	12	32	1445	1.2012E-04	7.3674E-02
PR-RT	A*02:06	261	A	S	Adaptado	20	24 8	41	1188	2.8548E-04	1.2997E-01
PR-RT	B*15:30	261	Y	S	Adaptado	2	12	33	1445	4.6791E-04	1.8125E-01
PR-RT	B*35:14	261	S	S	no-Adaptado	11	19	1064	399	2.1765E-05	1.9615E-02
PR-RT	B*07:02	261	S	S	no-Adaptado	52	50	1023	368	3.3176E-05	2.6637E-02
PR-RT	B*07:05	261	S	S	no-Adaptado	5	11	1070	407	1.0772E-04	6.9955E-02
PR-RT	B*07:02	264	I	T	Adaptado	12	90	30	1361	2.8555E-07	4.2033E-04
PR-RT	C*03:03	264	I	T	Adaptado	8	96	34	1352	2.3482E-04	1.1784E-01
PR-RT	B*07:02	264	T	T	no-Adaptado	89	13	1357	34	2.0856E-07	3.4110E-04
PR-RT	A*11:01	265	R	K	Adaptado	19	77	54	1347	4.4594E-08	8.5621E-05
PR-RT	A*03:01	265	R	K	Adaptado	15	10 0	58	1324	1.3903E-05	1.3063E-02
PR-RT	A*11:01	265	K	K	no-Adaptado	76	20	1341	60	3.8210E-08	7.6698E-05
PR-RT	A*03:01	265	K	K	no-Adaptado	10 0	15	1317	65	4.0863E-05	3.2223E-02
PR-RT	B*48:01	272	R	K	Adaptado	9	85	23	1376	9.7050E-06	9.7403E-03
PR-RT	B*48:01	272	N	K	Adaptado	7	87	23	1376	1.3251E-04	7.8949E-02
PR-RT	B*48:01	272	K	K	no-Adaptado	71	23	1250	149	1.8410E-07	3.1268E-04
PR-RT	A*26:01	272	K	K	no-Adaptado	43	12	1277	160	1.4523E-04	8.3293E-02
PR-RT	B*44:03	273	Q	Q	Adaptado	77	9	1246	159	2.0555E-04	1.0679E-01

PR-RT	A*24:02	273	Q	Q	no-Adaptado	370	53	958	115	3.7846E-04	1.6713E-01
PR-RT	B*35:01	276	E	D	Adaptado	131	101	465	796	5.3142E-06	6.1757E-03
PR-RT	B*35:01	276	D	D	no-Adaptado	93	139	773	488	5.2502E-08	9.6604E-05
PR-RT	C*08:01	278	D	V	Adaptado	10	114	20	1352	7.3317E-05	5.2221E-02
PR-RT	B*51:02	278	I	V	Adaptado	6	9	133	1345	5.1561E-04	1.9134E-01
PR-RT	C*08:01	278	I	V	Adaptado	25	99	113	1259	4.8133E-05	3.2206E-02
PR-RT	C*08:01	278	V	V	no-Adaptado	80	44	1206	166	2.8374E-11	7.9551E-08
PR-RT	A*68:01	278	E	V	no-Adaptado	3	197	26	1271	2.1687E-04	1.0761E-01
PR-RT	B*39:05	296	Q	Q	no-Adaptado	170	23	1218	82	4.8309E-04	1.8391E-01
PR-RT	A*25:01	303	E	E	no-Adaptado	15	5	1438	39	5.5596E-04	1.9641E-01
PR-RT	B*44:03	303	E	E	no-Adaptado	77	9	1371	35	3.2664E-04	1.4570E-01
PR-RT	A*68:03	303	E	E	no-Adaptado	148	10	1305	34	3.9564E-04	1.7129E-01
PR-RT	B*44:03	306	K	Q	Adaptado	10	76	45	1362	4.8133E-06	5.9043E-03
PR-RT	B*44:03	306	N	Q	Adaptado	8	78	14	1393	9.2849E-06	9.5353E-03
PR-RT	C*17:01	306	K	Q	Adaptado	6	34	49	1402	4.0752E-04	1.7304E-01
PR-RT	B*15:01	306	Q	Q	no-Adaptado	66	36	965	425	9.8660E-05	6.6031E-02
PR-RT	C*08:02	310	A	K	Adaptado	7	98	18	1270	1.1550E-04	7.2204E-02
PR-RT	B*15:01	310	Q	K	Adaptado	9	93	25	1365	2.2987E-04	1.1668E-01
PR-RT	B*57:01	344	V	V	no-Adaptado	5	15	961	513	8.6009E-05	6.0288E-02
PR-RT	B*53:01	347	D	E	Adaptado	8	37	50	1398	2.8753E-05	2.4418E-02
PR-RT	B*53:01	347	E	E	no-Adaptado	35	10	1384	64	5.0178E-06	5.9888E-03
PR-RT	C*12:02	348	Q	K	Adaptado	3	26	32	1435	4.9531E-04	1.8536E-01
PR-RT	B*53:01	349	D	D	no-Adaptado	36	9	1382	66	2.4630E-04	1.1991E-01
PR-RT	C*17:01	350	S	S	no-Adaptado	36	5	1423	32	2.4335E-04	1.1991E-01
PR-RT	A*30:01	371	S	P	Adaptado	10	41	114	1233	2.5951E-04	1.2192E-01
PR-RT	A*02:06	375	I	V	Adaptado	99	169	121	1108	8.0662E-25	5.9368E-21
PR-RT	A*02:06	375	V	V	no-Adaptado	156	112	1068	161	7.6583E-26	6.7638E-22
PR-RT	A*03:01	376	R	K	Adaptado	93	22	403	979	5.9077E-30	1.3044E-25
PR-RT	A*03:01	376	K	K	no-Adaptado	22	93	975	407	1.5161E-29	2.2317E-25
PR-RT	A*30:01	380	R	K	Adaptado	23	34	53	1386	1.0469E-14	5.7792E-11
PR-RT	A*30:01	380	K	K	no-Adaptado	34	23	1385	54	1.4890E-14	7.3061E-11
PR-RT	C*01:02	387	T	A	Adaptado	7	183	17	1289	1.7475E-04	9.6124E-02
PR-RT	A*02:01	387	G	A	Adaptado	7	580	4	906	5.3085E-04	1.9374E-01
PR-RT	B*51:02	387	A	A	no-Adaptado	10	5	1270	206	2.5252E-04	1.1991E-01
PR-RT	B*40:02	391	V	V	Adaptado	163	17	1146	167	5.5226E-04	1.9641E-01
PR-RT	B*40:02	391	I	V	no-Adaptado	16	164	166	1147	5.4225E-04	1.9628E-01
PR-RT	B*35:12	393	S	P	Adaptado	23	107	66	1297	1.2684E-06	1.6974E-03
PR-RT	B*35:12	393	T	P	Adaptado	30	100	140	1223	7.6197E-06	8.2703E-03
PR-RT	B*35:12	393	P	P	no-Adaptado	58	72	1012	351	1.2388E-12	4.2081E-09
PR-RT	A*03:01	400	I	L	no-Adaptado	1	114	82	1300	1.8428E-05	1.5070E-02
PR-RT	B*35:12	403	E	A	Adaptado	7	123	16	1347	4.6737E-04	1.8125E-01

PR-RT	C*12:02	416	A	V	Adaptado	7	22	119	1346	2.6133E-04	1.2148E-01
PR-RT	C*12:02	416	V	V	no-Adaptado	20	9	1332	133	6.1513E-05	4.5273E-02
PR-RT	C*01:02	416	V	V	no-Adaptado	16 0	30	1192	112	4.5325E-04	1.8071E-01
PR-RT	B*27:05	421	T	S	Adaptado	7	30	108	1337	4.1045E-04	1.7424E-01
PR-RT	B*44:03	421	T	S	Adaptado	14	72	101	1295	4.2029E-04	1.7509E-01
PR-RT	B*39:02	421	S	S	no-Adaptado	51	8	1270	153	1.1393E-04	7.2204E-02
PR-RT	C*04:01	423	D	D	Adaptado	49 3	24	850	101	7.2134E-05	5.2220E-02
PR-RT	C*04:01	423	E	D	no-Adaptado	22	49 5	94	857	1.3409E-04	7.8949E-02
PR-RT	B*44:03	428	L	I	Adaptado	16	61	140	1173	2.5026E-04	1.1991E-01
PR-RT	A*30:02	432	E	G	Adaptado	12	32	115	1239	2.4276E-04	1.1555E-01
PR-RT	A*30:02	432	G	G	no-Adaptado	31	13	1227	127	8.2630E-05	4.8653E-02
PR-RT	A*30:02	433	Y	Q	Adaptado	7	37	10	1339	8.3896E-08	1.4819E-04
PR-RT	B*51:02	433	N	Q	Adaptado	2	13	28	1347	2.2933E-04	1.1668E-01
PR-RT	A*29:02	433	R	Q	Adaptado	4	50	13	1327	4.6956E-04	1.8690E-01
PR-RT	A*30:02	434	N	G	Adaptado	4	40	6	1336	1.2765E-04	7.7221E-02
PR-RT	C*05:01	434	G	G	Adaptado	74	6	1180	122	4.5832E-04	1.8071E-01
PR-RT	A*30:02	434	G	G	no-Adaptado	30	14	1228	114	5.0589E-05	3.7864E-02

Se muestra la dirección de cada asociación como Adaptado y no-Adaptado. La columna VV-FF denotan una tabla de contingencia de 2x2. VV, el número de individuos que expresan el alelo HLA y el aminoácido seleccionado; VF número de individuos que expresan el alelo HLA, pero no el aminoácido seleccionado y así sucesivamente. Todas las asociaciones son  $q < 0.2$ .

**Tabla S 6 Polimorfismos asociados a HLA identificados en Gag y PR-RT de VIH-1 de subtipo B en Canadá/EUA**

Proteína	Alelo HLA	Codón VIH	Aminoácido asociado	Aminoácido consenso	Dirección de la asociación	VV	VF	FV	FF	valor de p	valor de q
Gag	B*49:01	12	D	E	Adaptado	10	31	42	1188	3.602E-07	2.419E-04
Gag	C*08:02	12	D	E	no-Adaptado	1	88	49	1104	1.058E-03	1.821E-01
Gag	A*33:03	12	E	E	no-Adaptado	15	30	711	511	5.293E-04	1.100E-01
Gag	B*49:01	12	E	E	no-Adaptado	3	38	725	501	3.124E-09	3.030E-06
Gag	A*11:01	12	K	E	Adaptado	49	98	281	842	2.985E-04	7.208E-02
Gag	A*23:01	15	S	R	Adaptado	4	70	7	1140	1.133E-03	1.892E-01
Gag	C*03:04	15	T	R	Adaptado	6	187	8	1066	1.126E-03	1.888E-01
Gag	A*34:02	18	K	K	no-Adaptado	6	7	1121	135	1.103E-04	3.851E-02
Gag	A*34:02	18	R	K	Adaptado	10	23	126	1112	2.939E-04	7.877E-02
Gag	A*03:01	18	R	K	no-Adaptado	15	273	121	862	2.432E-04	6.977E-02
Gag	A*03:01	20	Q	R	Adaptado	14	275	11	972	7.204E-05	2.317E-02
Gag	A*03:01	20	R	R	no-Adaptado	270	19	964	19	1.578E-04	4.384E-02
Gag	B*15:01	20	R	R	no-Adaptado	142	10	1090	28	4.096E-04	9.121E-02
Gag	A*68:01	26	K	K	Adaptado	108	6	945	194	9.335E-04	1.698E-01
Gag	A*30:01	26	K	K	no-Adaptado	59	25	1009	176	2.638E-05	9.596E-03
Gag	B*15:01	26	K	K	no-Adaptado	69	69	1002	132	1.129E-28	5.747E-25
Gag	A*30:01	26	N	K	Adaptado	14	53	35	1170	2.635E-05	1.081E-02
Gag	B*08:01	26	R	K	Adaptado	28	164	111	968	4.539E-04	1.071E-01
Gag	B*15:01	26	R	K	Adaptado	68	70	71	1063	2.051E-38	1.567E-34
Gag	A*30:01	26	S	K	Adaptado	10	57	22	1183	7.772E-07	4.847E-04
Gag	A*03:01	28	K	K	no-Adaptado	55	234	696	286	1.231E-66	7.521E-62
Gag	A*30:01	28	K	K	no-Adaptado	22	65	729	455	1.959E-19	4.787E-16
Gag	B*45:01	28	K	K	no-Adaptado	21	31	722	485	4.770E-04	1.117E-01
Gag	A*03:01	28	Q	K	Adaptado	151	138	184	798	3.159E-35	2.145E-31
Gag	A*30:01	28	Q	K	Adaptado	27	56	303	855	8.314E-04	1.558E-01
Gag	A*03:01	28	R	K	Adaptado	68	225	80	897	6.029E-07	3.878E-04
Gag	A*30:01	28	R	K	Adaptado	28	39	121	1083	1.639E-05	7.364E-03
Gag	C*03:04	30	K	R	Adaptado	110	103	518	537	1.008E-03	1.765E-01
Gag	A*24:02	30	K	R	no-Adaptado	57	164	574	476	1.596E-11	2.438E-08
Gag	C*01:02	30	Q	R	no-Adaptado	5	127	176	960	8.438E-06	3.906E-03
Gag	A*24:02	30	R	R	Adaptado	150	71	342	708	1.847E-20	4.702E-17
Gag	B*48:01	34	I	I	Adaptado	46	13	896	268	8.401E-04	1.560E-01
Gag	C*03:04	34	I	I	no-Adaptado	122	70	857	217	1.870E-10	2.380E-07
Gag	C*03:04	34	L	I	Adaptado	60	133	174	899	3.658E-08	3.105E-05
Gag	C*03:04	46	I	V	Adaptado	26	168	77	999	6.902E-04	1.320E-01
Gag	B*40:01	46	V	V	no-Adaptado	81	25	939	159	8.870E-04	1.628E-01
Gag	C*03:04	46	V	V	no-Adaptado	156	37	924	153	3.661E-04	8.376E-02
Gag	B*52:01	53	S	T	Adaptado	2	33	18	1123	1.232E-03	1.986E-01
Gag	C*08:01	53	S	T	Adaptado	3	25	18	1224	2.698E-04	7.527E-02
Gag	B*52:01	53	T	T	no-Adaptado	33	2	1122	19	1.109E-03	1.882E-01
Gag	C*08:01	53	T	T	no-Adaptado	25	3	1223	19	3.397E-04	8.621E-02
Gag	A*02:05	54	A	S	no-Adaptado	5	28	266	968	1.487E-04	4.808E-02
Gag	A*68:02	54	A	S	no-Adaptado	3	53	268	949	1.135E-09	1.261E-06
Gag	B*35:08	54	P	S	Adaptado	3	18	26	1225	8.605E-04	1.571E-01

Gag	B*49:01	54	P	S	Adaptado	8	45	21	1198	5.327E-04	1.103E-01
Gag	C*12:03	54	P	S	Adaptado	5	107	24	1134	1.820E-04	4.965E-02
Gag	A*02:05	54	S	S	Adaptado	21	7	871	311	1.213E-03	1.965E-01
Gag	B*49:01	54	S	S	no-Adaptado	19	22	922	311	1.131E-03	1.905E-01
Gag	B*14:02	55	D	E	no-Adaptado	0	61	91	1096	9.923E-04	1.768E-01
Gag	B*49:01	55	E	E	no-Adaptado	19	22	940	293	1.936E-04	5.235E-02
Gag	A*26:01	55	G	E	Adaptado	16	47	125	1028	3.895E-04	9.446E-02
Gag	A*68:01	55	G	E	Adaptado	16	88	118	961	9.626E-04	1.725E-01
Gag	B*49:01	58	K	R	Adaptado	18	23	143	1090	9.208E-07	5.571E-04
Gag	B*49:01	58	R	R	no-Adaptado	22	19	1077	156	2.314E-06	1.263E-03
Gag	A*74:01	59	K	Q	Adaptado	5	14	50	1172	3.618E-04	8.951E-02
Gag	A*74:01	59	Q	Q	no-Adaptado	14	6	1186	65	8.240E-04	1.521E-01
Gag	B*40:01	62	G	G	Adaptado	82	21	666	415	6.198E-04	1.297E-01
Gag	C*14:02	62	G	G	no-Adaptado	30	24	770	446	1.186E-04	3.469E-02
Gag	B*48:01	62	I	G	Adaptado	3	14	26	1185	8.948E-04	1.637E-01
Gag	B*15:10	62	K	G	Adaptado	4	16	28	1153	3.155E-04	8.245E-02
Gag	B*15:07	63	Q	Q	no-Adaptado	17	2	1177	27	5.721E-04	1.227E-01
Gag	B*49:01	65	H	Q	Adaptado	4	36	45	1157	1.103E-03	1.877E-01
Gag	C*04:01	65	H	Q	Adaptado	16	227	36	989	5.483E-04	1.124E-01
Gag	A*30:01	66	P	P	Adaptado	61	1	1046	84	5.300E-04	1.178E-01
Gag	B*55:01	67	A	S	Adaptado	38	43	372	817	3.872E-05	1.344E-02
Gag	C*03:04	67	A	S	Adaptado	86	104	320	736	2.630E-05	1.081E-02
Gag	A*23:01	67	A	S	no-Adaptado	27	86	360	700	6.160E-04	1.294E-01
Gag	C*02:02	67	A	S	no-Adaptado	49	110	334	662	5.636E-04	1.225E-01
Gag	B*55:01	67	S	S	no-Adaptado	42	37	768	373	3.400E-04	8.621E-02
Gag	C*03:04	67	S	S	no-Adaptado	100	90	727	329	4.390E-06	2.181E-03
Gag	B*40:02	68	L	L	no-Adaptado	38	5	1195	36	6.765E-04	1.358E-01
Gag	B*58:01	69	K	Q	Adaptado	9	39	73	1153	1.018E-03	1.768E-01
Gag	A*02:01	69	P	Q	Adaptado	19	475	18	758	4.236E-04	9.288E-02
Gag	B*38:01	69	P	Q	Adaptado	3	30	31	1125	5.792E-04	1.238E-01
Gag	B*35:08	72	T	S	Adaptado	2	19	32	1213	6.307E-04	1.305E-01
Gag	A*01:01	75	F	L	Adaptado	13	262	21	976	1.120E-04	3.889E-02
Gag	A*66:01	75	F	L	Adaptado	2	22	32	1216	6.298E-04	1.305E-01
Gag	B*57:03	75	I	L	Adaptado	5	14	71	1184	2.522E-04	7.168E-02
Gag	A*01:01	75	L	L	no-Adaptado	242	32	914	84	1.123E-03	1.905E-01
Gag	A*01:01	76	K	K	Adaptado	189	86	551	446	3.042E-06	1.575E-03
Gag	B*15:10	76	K	K	no-Adaptado	12	24	727	507	7.326E-04	1.386E-01
Gag	B*15:10	76	R	K	Adaptado	24	12	487	747	4.240E-04	9.288E-02
Gag	A*01:01	76	R	K	no-Adaptado	85	190	427	570	2.693E-05	9.739E-03
Gag	B*18:01	78	L	L	no-Adaptado	87	8	1146	27	7.389E-04	1.443E-01
Gag	A*01:01	79	F	Y	Adaptado	118	157	246	751	5.546E-08	4.519E-05
Gag	A*29:02	79	F	Y	no-Adaptado	11	94	336	769	3.204E-04	8.332E-02
Gag	C*14:02	79	H	Y	Adaptado	10	21	13	1226	9.979E-11	1.386E-07
Gag	A*01:01	79	Y	Y	no-Adaptado	150	125	731	266	1.068E-08	9.743E-06
Gag	C*14:02	79	Y	Y	no-Adaptado	17	27	862	364	1.715E-09	1.777E-06
Gag	C*14:02	81	A	T	Adaptado	15	16	77	1162	2.405E-10	2.940E-07
Gag	B*07:02	81	A	T	no-Adaptado	11	242	77	900	2.871E-04	7.767E-02
Gag	B*18:01	81	L	T	Adaptado	4	91	8	1171	1.015E-03	1.782E-01
Gag	A*29:02	81	T	T	Adaptado	114	4	1043	101	5.045E-04	1.142E-01

Gag	A*68:01	81	T	T	no-Adaptado	91	14	1066	91	2.761E-04	7.599E-02
Gag	C*14:02	81	T	T	no-Adaptado	15	16	1150	89	3.201E-10	3.835E-07
Gag	B*15:01	82	I	V	Adaptado	57	82	338	796	2.996E-04	7.208E-02
Gag	B*15:01	82	V	V	no-Adaptado	82	57	789	345	4.942E-04	1.045E-01
Gag	A*02:01	83	V	A	no-Adaptado	0	503	12	757	5.970E-05	2.238E-02
Gag	A*30:01	84	T	T	Adaptado	44	22	611	594	3.669E-04	8.376E-02
Gag	A*11:01	84	T	T	no-Adaptado	64	82	591	534	8.923E-07	5.508E-04
Gag	C*14:02	84	T	T	no-Adaptado	12	32	585	556	1.416E-04	4.629E-02
Gag	A*11:01	84	V	T	Adaptado	81	65	529	596	3.454E-05	1.353E-02
Gag	A*30:01	84	V	T	no-Adaptado	22	44	588	617	3.824E-04	8.592E-02
Gag	A*29:02	86	F	Y	Adaptado	9	111	15	1021	6.264E-04	1.305E-01
Gag	C*14:02	86	F	Y	Adaptado	6	46	18	1091	3.540E-04	8.830E-02
Gag	A*24:02	86	F	Y	no-Adaptado	0	216	24	965	4.405E-04	1.043E-01
Gag	C*02:02	86	Y	Y	Adaptado	133	2	1061	35	6.760E-04	1.358E-01
Gag	C*14:02	86	Y	Y	no-Adaptado	26	6	1204	32	2.561E-04	6.468E-02
Gag	A*11:01	89	H	H	no-Adaptado	141	5	1118	8	2.922E-04	7.867E-02
Gag	A*30:01	90	K	Q	Adaptado	5	61	16	1190	1.054E-03	1.813E-01
Gag	A*33:01	90	Q	Q	Adaptado	37	2	1115	102	7.712E-04	1.501E-01
Gag	C*05:01	90	Q	Q	Adaptado	184	11	981	93	9.692E-04	1.721E-01
Gag	A*11:01	90	Q	Q	no-Adaptado	120	26	1047	78	6.070E-05	2.258E-02
Gag	B*35:03	90	R	Q	Adaptado	2	51	34	928	6.811E-04	1.360E-01
Gag	A*11:01	91	G	K	Adaptado	20	126	67	1053	1.594E-06	9.105E-04
Gag	A*68:01	91	G	K	Adaptado	10	97	77	1082	1.742E-04	5.376E-02
Gag	A*31:01	91	K	K	Adaptado	54	51	392	766	2.737E-05	1.108E-02
Gag	C*06:02	91	K	K	Adaptado	79	105	367	712	2.118E-05	9.117E-03
Gag	A*11:01	91	K	K	no-Adaptado	41	120	395	683	3.949E-04	9.500E-02
Gag	A*11:01	91	N	K	Adaptado	23	124	81	1044	9.556E-06	4.000E-03
Gag	C*07:01	91	S	K	Adaptado	5	294	8	892	3.856E-05	1.491E-02
Gag	A*34:02	92	I	I	no-Adaptado	9	1	1090	39	1.201E-03	1.957E-01
Gag	B*08:01	93	D	E	Adaptado	105	92	464	602	7.921E-04	1.532E-01
Gag	B*40:01	93	D	E	Adaptado	76	31	499	667	2.352E-14	4.636E-11
Gag	A*11:01	93	D	E	no-Adaptado	49	106	523	591	1.030E-04	3.084E-02
Gag	A*31:01	93	D	E	no-Adaptado	38	57	534	640	2.872E-04	7.767E-02
Gag	C*14:02	93	D	E	no-Adaptado	13	29	559	668	2.374E-04	6.842E-02
Gag	A*11:01	93	E	E	Adaptado	99	55	553	562	3.323E-04	7.780E-02
Gag	B*51:01	93	E	E	Adaptado	76	49	558	537	1.048E-03	1.814E-01
Gag	B*08:01	93	E	E	no-Adaptado	71	109	575	492	9.398E-04	1.704E-01
Gag	B*40:01	93	E	E	no-Adaptado	24	83	629	537	4.245E-16	9.607E-13
Gag	C*06:02	93	E	E	no-Adaptado	89	107	537	471	6.594E-04	1.343E-01
Gag	A*31:01	94	I	V	Adaptado	37	50	318	867	2.759E-06	1.285E-03
Gag	B*08:01	94	I	V	Adaptado	65	116	289	800	2.526E-06	1.366E-03
Gag	B*40:01	94	I	V	Adaptado	45	62	309	855	7.968E-08	6.243E-05
Gag	A*31:01	94	V	V	no-Adaptado	50	37	866	319	2.987E-06	1.372E-03
Gag	B*08:01	94	V	V	no-Adaptado	115	66	800	289	1.933E-06	1.084E-03
Gag	B*40:01	94	V	V	no-Adaptado	62	45	854	310	9.293E-08	7.188E-05
Gag	B*52:01	95	K	K	Adaptado	26	1	897	321	3.710E-04	9.142E-02
Gag	A*03:01	95	K	K	no-Adaptado	185	104	762	220	5.494E-07	3.025E-04
Gag	A*03:01	95	R	K	Adaptado	101	188	205	777	6.914E-08	4.448E-05
Gag	B*52:01	95	R	K	no-Adaptado	7	42	299	921	1.090E-03	1.861E-01



Gag	C*07:01	99	E	E	no-Adaptado	291	9	898	9	3.232E-04	8.368E-02
Gag	B*44:02	105	E	E	no-Adaptado	153	7	1104	7	1.461E-04	4.750E-02
Gag	C*03:02	108	Q	Q	no-Adaptado	79	2	1165	16	7.656E-04	1.431E-01
Gag	A*24:02	110	K	K	Adaptado	214	6	965	81	3.024E-04	7.965E-02
Gag	B*49:01	110	K	K	no-Adaptado	54	11	1122	76	1.713E-04	5.352E-02
Gag	B*37:01	112	K	K	no-Adaptado	17	5	1207	27	6.098E-05	2.258E-02
Gag	A*68:02	113	E	K	no-Adaptado	1	50	54	1094	2.825E-04	7.741E-02
Gag	C*06:02	113	K	K	no-Adaptado	151	22	875	101	5.971E-06	2.829E-03
Gag	A*68:01	113	N	K	Adaptado	3	94	11	1136	1.021E-03	1.788E-01
Gag	B*14:02	113	Q	K	Adaptado	4	81	29	1142	8.603E-04	1.571E-01
Gag	C*04:04	114	K	K	Adaptado	94	6	858	143	3.157E-04	8.245E-02
Gag	B*39:06	115	E	A	Adaptado	3	66	26	1121	2.041E-04	6.084E-02
Gag	B*48:01	118	T	A	Adaptado	4	13	35	1207	5.994E-04	1.267E-01
Gag	C*03:03	119	A	A	Adaptado	110	6	990	84	1.231E-03	1.986E-01
Gag	B*49:01	119	T	A	Adaptado	3	31	21	1100	1.174E-03	1.933E-01
Gag	C*05:01	120	A	A	no-Adaptado	161	17	997	50	8.212E-04	1.556E-01
Gag	C*05:01	120	T	A	Adaptado	15	165	30	1045	6.294E-07	4.006E-04
Gag	B*44:02	121	A	D	Adaptado	13	145	37	1065	8.613E-04	1.571E-01
Gag	C*08:02	121	A	D	Adaptado	9	78	39	1120	3.005E-04	7.954E-02
Gag	C*05:01	121	D	D	no-Adaptado	118	63	852	215	4.768E-07	3.099E-04
Gag	B*08:01	121	S	D	Adaptado	4	170	9	1051	1.066E-03	1.826E-01
Gag	B*14:02	122	A	T	Adaptado	16	44	133	1063	2.189E-04	5.767E-02
Gag	B*48:01	122	I	T	Adaptado	1	16	13	1226	5.545E-04	1.210E-01
Gag	C*02:02	122	T	T	Adaptado	120	16	777	182	5.878E-04	1.247E-01
Gag	C*03:02	122	T	T	Adaptado	38	1	914	206	7.022E-04	1.393E-01
Gag	C*05:01	122	T	T	no-Adaptado	137	50	891	174	2.160E-04	5.714E-02
Gag	C*15:02	122	T	T	no-Adaptado	66	21	962	203	6.407E-04	1.243E-01
Gag	C*05:01	123	E	G	Adaptado	15	165	40	1030	8.188E-04	1.516E-01
Gag	C*05:01	123	G	G	no-Adaptado	150	30	974	96	1.106E-04	3.265E-02
Gag	B*38:01	123	K	G	Adaptado	2	28	14	1206	8.720E-04	1.610E-01
Gag	C*05:01	124	N	N	no-Adaptado	125	54	862	206	1.283E-04	3.698E-02
Gag	C*05:01	124	S	N	Adaptado	31	148	103	965	2.289E-04	5.928E-02
Gag	C*14:02	125	K	S	Adaptado	2	27	30	1133	8.200E-04	1.556E-01
Gag	B*37:01	125	N	S	no-Adaptado	1	21	257	966	1.124E-03	1.888E-01
Gag	B*37:01	125	S	S	Adaptado	21	1	848	375	1.925E-05	8.525E-03
Gag	A*11:01	126	G	S	Adaptado	15	130	35	1068	2.009E-04	6.017E-02
Gag	A*23:01	126	K	S	Adaptado	8	148	25	1064	5.269E-04	1.099E-01
Gag	B*14:02	126	N	S	Adaptado	16	54	137	921	1.012E-03	1.782E-01
Gag	B*15:01	126	N	S	no-Adaptado	7	132	168	941	2.065E-04	6.127E-02
Gag	B*15:01	126	S	S	Adaptado	121	18	829	279	1.909E-04	5.745E-02
Gag	A*29:02	126	S	S	no-Adaptado	68	33	884	263	9.716E-04	1.721E-01
Gag	C*01:02	127	K	Q	Adaptado	14	117	68	1043	7.908E-04	1.532E-01
Gag	A*11:01	127	P	Q	Adaptado	33	112	48	1062	1.041E-14	2.194E-11
Gag	A*11:01	127	Q	Q	no-Adaptado	93	52	959	151	1.266E-10	1.720E-07
Gag	A*32:01	128	V	V	Adaptado	75	0	1096	88	1.127E-03	1.905E-01
Gag	A*11:01	130	H	Q	Adaptado	17	128	18	1096	8.042E-11	1.143E-07
Gag	B*52:01	130	H	Q	Adaptado	3	39	31	1109	4.914E-04	1.133E-01
Gag	A*11:01	130	Q	Q	no-Adaptado	123	22	1083	31	1.590E-13	2.945E-10
Gag	A*11:01	132	F	Y	Adaptado	27	118	45	1071	6.262E-10	7.359E-07

Gag	B*39:01	132	F	Y	Adaptado	7	44	65	1130	4.908E-04	1.133E-01
Gag	A*11:01	132	Y	Y	no-Adaptado	118	27	1070	46	9.293E-10	1.052E-06
Gag	B*39:01	132	Y	Y	no-Adaptado	44	7	1129	66	5.835E-04	1.242E-01
Gag	B*27:05	136	Q	Q	no-Adaptado	72	4	1170	14	2.885E-05	1.037E-02
Gag	B*27:05	136	R	Q	Adaptado	4	72	12	1172	1.579E-05	6.107E-03
Gag	A*02:06	142	M	M	no-Adaptado	60	3	1174	9	1.196E-03	1.954E-01
Gag	B*48:01	142	M	M	no-Adaptado	27	2	1216	10	8.911E-05	2.778E-02
Gag	A*11:01	146	A	A	Adaptado	117	41	687	314	9.605E-04	1.725E-01
Gag	B*13:02	146	A	A	no-Adaptado	39	34	817	341	1.690E-04	5.325E-02
Gag	B*14:02	146	A	A	no-Adaptado	31	44	837	335	1.253E-07	9.457E-05
Gag	B*39:01	146	A	A	no-Adaptado	12	25	866	356	6.649E-09	6.349E-06
Gag	B*48:01	146	A	A	no-Adaptado	18	22	850	357	3.202E-05	1.273E-02
Gag	B*57:03	146	A	A	no-Adaptado	18	24	861	356	7.374E-07	3.918E-04
Gag	C*08:02	146	A	A	no-Adaptado	47	57	832	323	2.195E-08	1.578E-05
Gag	B*14:02	146	P	A	Adaptado	41	35	312	864	6.889E-08	5.468E-05
Gag	B*39:01	146	P	A	Adaptado	23	14	330	885	4.479E-08	3.698E-05
Gag	B*48:01	146	P	A	Adaptado	21	19	332	880	1.089E-06	6.463E-04
Gag	B*57:03	146	P	A	Adaptado	23	19	331	886	1.374E-07	8.398E-05
Gag	C*08:02	146	P	A	Adaptado	53	51	301	854	4.767E-08	3.237E-05
Gag	B*27:05	146	P	A	no-Adaptado	29	65	318	808	7.499E-05	2.728E-02
Gag	B*13:02	146	S	A	Adaptado	9	40	15	1199	3.810E-08	3.189E-05
Gag	B*14:02	147	I	I	Adaptado	73	6	832	328	1.249E-04	4.169E-02
Gag	B*15:01	147	I	I	Adaptado	124	17	781	317	2.918E-07	2.026E-04
Gag	A*25:01	147	I	I	no-Adaptado	13	24	899	313	1.218E-09	1.330E-06
Gag	B*13:02	147	I	I	no-Adaptado	10	39	909	304	3.319E-17	7.801E-14
Gag	B*15:10	147	I	I	no-Adaptado	32	13	864	314	1.172E-03	1.933E-01
Gag	B*57:01	147	I	I	no-Adaptado	41	47	855	281	9.071E-05	3.223E-02
Gag	A*25:01	147	L	I	Adaptado	24	14	296	924	6.967E-10	8.033E-07
Gag	B*13:02	147	L	I	Adaptado	36	13	285	928	4.257E-15	9.291E-12
Gag	B*57:01	147	L	I	Adaptado	41	23	280	918	5.785E-13	1.010E-09
Gag	B*14:02	147	L	I	no-Adaptado	2	64	318	874	1.700E-06	9.619E-04
Gag	B*15:01	147	L	I	no-Adaptado	18	132	302	806	9.801E-06	4.503E-03
Gag	C*06:02	147	M	I	Adaptado	8	178	12	1060	4.365E-05	1.667E-02
Gag	A*29:02	148	A	S	Adaptado	5	96	45	1104	6.765E-04	1.358E-01
Gag	B*13:02	148	S	S	no-Adaptado	43	8	1146	71	7.577E-05	2.414E-02
Gag	B*53:01	148	S	S	no-Adaptado	58	6	1121	73	3.500E-04	8.769E-02
Gag	B*57:03	148	S	S	no-Adaptado	11	8	1172	71	1.596E-04	5.053E-02
Gag	C*06:02	148	S	S	no-Adaptado	169	16	1010	63	2.570E-04	7.270E-02
Gag	B*57:03	148	T	S	Adaptado	7	12	21	1222	7.917E-05	2.846E-02
Gag	C*07:02	163	A	A	Adaptado	322	0	954	24	1.077E-03	1.843E-01
Gag	B*57:03	163	A	A	no-Adaptado	14	8	1266	16	1.387E-09	1.478E-06
Gag	A*26:01	168	I	V	Adaptado	6	60	9	1227	3.229E-05	1.273E-02
Gag	A*26:01	168	V	V	no-Adaptado	59	7	1226	10	3.187E-06	1.637E-03
Gag	B*18:01	173	S	S	Adaptado	80	12	855	292	3.945E-04	9.500E-02
Gag	B*44:02	173	S	S	no-Adaptado	149	44	825	282	1.061E-03	1.822E-01
Gag	B*57:03	173	S	S	no-Adaptado	5	17	971	311	1.080E-04	3.203E-02
Gag	B*13:02	173	T	S	Adaptado	19	41	199	965	3.326E-04	8.568E-02
Gag	B*15:07	173	T	S	Adaptado	5	14	219	1006	2.026E-05	8.909E-03
Gag	B*57:03	173	T	S	Adaptado	16	6	228	1054	3.853E-05	1.344E-02

Gag	B*18:01	173	T	S	no-Adaptado	10	90	234	970	2.963E-04	7.203E-02
Gag	A*68:02	182	Q	Q	no-Adaptado	48	10	1214	27	9.558E-07	5.726E-04
Gag	C*18:01	182	Q	Q	no-Adaptado	21	4	1238	33	1.003E-03	1.761E-01
Gag	C*08:02	186	I	T	Adaptado	8	82	5	1200	9.023E-07	5.514E-04
Gag	C*08:02	186	T	T	no-Adaptado	79	11	1196	9	2.179E-08	1.958E-05
Gag	C*18:01	191	V	V	no-Adaptado	15	3	1255	13	6.640E-04	1.348E-01
Gag	A*26:01	200	I	M	Adaptado	3	57	20	1078	3.977E-04	9.529E-02
Gag	C*07:01	203	D	E	Adaptado	17	299	17	961	3.255E-04	7.650E-02
Gag	B*08:01	203	E	E	no-Adaptado	164	12	1093	28	4.660E-04	1.006E-01
Gag	A*25:01	211	D	E	Adaptado	12	26	57	1203	6.780E-09	6.374E-06
Gag	B*40:02	211	D	E	Adaptado	8	32	61	1146	4.967E-04	1.141E-01
Gag	C*06:02	211	D	E	no-Adaptado	7	188	62	973	6.322E-04	1.305E-01
Gag	C*03:02	211	E	E	Adaptado	52	4	1036	64	2.173E-04	6.416E-02
Gag	C*06:02	211	E	E	Adaptado	187	5	1034	69	8.925E-04	1.618E-01
Gag	A*25:01	211	E	E	no-Adaptado	26	12	1198	62	2.465E-08	2.183E-05
Gag	B*40:02	211	E	E	no-Adaptado	29	8	1059	60	4.881E-04	1.133E-01
Gag	C*04:01	211	E	E	no-Adaptado	232	19	989	55	3.137E-04	7.431E-02
Gag	A*34:02	215	T	L	Adaptado	3	9	16	1231	9.436E-04	1.706E-01
Gag	B*58:01	219	H	H	no-Adaptado	26	24	914	338	5.363E-04	1.107E-01
Gag	A*32:01	219	P	H	Adaptado	6	87	9	1195	7.319E-04	1.438E-01
Gag	B*40:02	219	P	H	Adaptado	5	39	10	1247	2.078E-05	9.067E-03
Gag	B*57:01	219	Q	H	Adaptado	30	35	314	923	1.494E-04	4.208E-02
Gag	B*08:01	223	A	I	Adaptado	7	210	21	1060	1.048E-03	1.809E-01
Gag	A*01:01	223	P	I	no-Adaptado	0	272	15	976	1.210E-03	1.965E-01
Gag	B*58:01	228	I	M	Adaptado	15	35	167	1086	4.939E-04	1.045E-01
Gag	B*53:01	228	M	M	no-Adaptado	32	22	1016	230	5.723E-04	1.227E-01
Gag	B*58:01	228	M	M	no-Adaptado	29	21	1022	231	9.536E-05	2.937E-02
Gag	C*08:01	228	M	M	no-Adaptado	19	11	985	220	1.245E-03	1.996E-01
Gag	B*57:01	242	N	T	Adaptado	61	4	71	1165	1.822E-63	5.568E-59
Gag	B*57:03	242	N	T	Adaptado	18	6	114	1163	1.378E-24	5.270E-21
Gag	B*58:01	242	N	T	Adaptado	44	7	88	1162	4.767E-53	7.283E-49
Gag	B*57:01	242	T	T	no-Adaptado	3	62	1154	82	3.195E-62	6.507E-58
Gag	B*57:03	242	T	T	no-Adaptado	6	18	1151	126	1.529E-22	4.449E-19
Gag	B*58:01	242	T	T	no-Adaptado	7	44	1150	100	6.824E-49	8.341E-45
Gag	B*57:01	248	A	G	Adaptado	38	30	256	978	7.411E-10	7.304E-07
Gag	B*58:01	248	A	G	Adaptado	29	21	265	987	1.072E-10	1.311E-07
Gag	C*01:02	248	G	G	Adaptado	103	28	761	352	5.226E-04	1.174E-01
Gag	B*57:01	248	G	G	no-Adaptado	22	46	877	357	2.593E-10	2.732E-07
Gag	B*57:03	248	G	G	no-Adaptado	6	18	893	385	1.452E-05	5.690E-03
Gag	B*58:01	248	G	G	no-Adaptado	15	35	884	368	4.133E-11	5.740E-08
Gag	B*53:01	252	H	N	no-Adaptado	6	47	239	1010	9.399E-04	1.679E-01
Gag	B*07:02	252	N	N	Adaptado	167	91	550	494	1.132E-03	1.905E-01
Gag	B*07:02	252	S	N	no-Adaptado	41	217	277	767	5.223E-05	1.773E-02
Gag	B*07:02	256	V	I	no-Adaptado	4	239	51	898	5.027E-04	1.142E-01
Gag	B*58:02	257	P	P	no-Adaptado	19	3	1266	9	5.746E-05	2.167E-02
Gag	B*58:02	257	Q	P	Adaptado	3	19	8	1267	2.461E-05	1.037E-02
Gag	B*35:01	260	D	E	no-Adaptado	8	158	110	974	2.114E-06	1.169E-03
Gag	B*35:01	260	E	E	Adaptado	158	8	972	112	2.123E-06	1.169E-03
Gag	B*27:05	264	K	R	Adaptado	22	55	50	1173	1.538E-09	1.376E-06

Gag	B*27:05	264	R	R	no-Adaptado	44	30	1102	62	1.241E-04	4.166E-02
Gag	B*08:01	268	I	L	Adaptado	15	161	15	1108	3.177E-07	2.167E-04
Gag	B*27:05	268	I	L	Adaptado	9	68	21	1202	1.369E-06	6.638E-04
Gag	B*27:05	268	L	L	no-Adaptado	27	50	1036	187	2.018E-27	9.488E-24
Gag	B*27:05	268	M	L	Adaptado	46	31	166	1057	1.411E-25	6.161E-22
Gag	B*08:01	268	M	L	no-Adaptado	17	168	195	919	5.945E-07	3.215E-04
Gag	C*07:01	268	M	L	no-Adaptado	35	291	177	793	1.932E-09	1.968E-06
Gag	B*27:05	273	I	I	no-Adaptado	72	5	1213	10	7.583E-05	2.414E-02
Gag	B*27:05	273	V	I	Adaptado	4	73	10	1213	6.277E-04	1.241E-01
Gag	B*52:01	280	A	T	Adaptado	7	32	52	1204	3.849E-04	8.615E-02
Gag	A*29:02	280	A	T	no-Adaptado	0	95	54	1053	1.113E-03	1.884E-01
Gag	A*29:02	280	I	T	no-Adaptado	1	101	76	1114	1.031E-03	1.795E-01
Gag	A*30:02	280	S	T	Adaptado	7	41	30	1217	9.831E-04	1.731E-01
Gag	B*52:01	280	S	T	Adaptado	12	18	26	1242	1.447E-10	1.923E-07
Gag	B*52:01	280	T	T	no-Adaptado	9	19	861	336	2.700E-06	1.423E-03
Gag	C*01:02	280	V	T	no-Adaptado	11	121	245	918	4.881E-04	1.043E-01
Gag	B*52:01	286	K	R	Adaptado	23	15	370	876	2.736E-04	7.566E-02
Gag	C*08:02	286	K	R	Adaptado	49	42	348	855	1.380E-06	7.954E-04
Gag	B*52:01	286	R	R	no-Adaptado	15	23	876	370	2.736E-04	7.566E-02
Gag	C*08:02	286	R	R	no-Adaptado	42	49	855	348	1.379E-06	7.954E-04
Gag	B*14:01	302	K	K	no-Adaptado	9	17	1246	24	2.689E-23	8.216E-20
Gag	B*14:01	302	R	K	Adaptado	17	9	24	1246	2.689E-23	8.216E-20
Gag	B*14:02	303	T	T	no-Adaptado	49	14	1197	35	1.041E-04	3.671E-02
Gag	C*08:02	303	T	T	no-Adaptado	75	16	1167	33	1.915E-04	5.200E-02
Gag	B*14:02	303	V	T	Adaptado	13	50	31	1201	8.337E-05	2.979E-02
Gag	C*08:02	303	V	T	Adaptado	15	76	29	1171	9.811E-05	2.968E-02
Gag	B*44:02	310	S	S	no-Adaptado	112	51	986	143	2.605E-06	1.384E-03
Gag	B*44:03	310	S	S	no-Adaptado	80	38	1018	156	2.531E-05	1.052E-02
Gag	B*44:02	310	T	S	Adaptado	51	112	143	986	2.605E-06	1.384E-03
Gag	B*44:03	310	T	S	Adaptado	38	80	156	1018	2.531E-05	1.052E-02
Gag	A*03:01	312	D	E	Adaptado	91	202	279	709	8.204E-06	3.827E-03
Gag	B*45:01	312	D	E	Adaptado	26	5	347	908	2.310E-09	2.314E-06
Gag	B*49:01	312	D	E	Adaptado	29	41	346	877	2.733E-04	6.817E-02
Gag	B*44:02	312	D	E	no-Adaptado	21	144	354	774	4.750E-06	2.073E-03
Gag	B*44:02	312	E	E	Adaptado	144	21	773	355	3.102E-06	1.415E-03
Gag	A*03:01	312	E	E	no-Adaptado	202	91	708	280	9.885E-06	4.508E-03
Gag	B*45:01	312	E	E	no-Adaptado	5	26	907	348	2.465E-09	2.429E-06
Gag	B*49:01	312	E	E	no-Adaptado	41	29	876	347	2.873E-04	7.106E-02
Gag	B*18:01	315	H	N	Adaptado	3	95	8	1188	3.754E-04	9.176E-02
Gag	B*53:01	315	N	N	no-Adaptado	41	5	1171	26	6.486E-04	1.326E-01
Gag	A*26:01	319	E	E	no-Adaptado	78	3	1201	8	8.312E-04	1.530E-01
Gag	B*40:02	319	E	E	no-Adaptado	39	3	1244	8	1.595E-04	4.410E-02
Gag	B*35:03	326	A	A	no-Adaptado	42	19	960	247	3.498E-04	8.769E-02
Gag	B*51:01	326	A	A	no-Adaptado	74	46	948	225	1.161E-06	6.820E-04
Gag	B*35:03	326	S	A	Adaptado	19	43	249	980	4.841E-04	1.038E-01
Gag	B*51:01	326	S	A	Adaptado	46	74	222	951	7.526E-07	4.742E-04
Gag	B*08:01	331	K	K	no-Adaptado	149	28	1089	26	7.756E-13	1.281E-09
Gag	B*08:01	331	R	K	Adaptado	28	149	26	1089	7.757E-13	1.281E-09
Gag	C*03:04	332	T	T	Adaptado	193	2	1060	34	4.105E-04	9.798E-02

Gag	B*40:02	335	K	K	no-Adaptado	38	3	1209	11	1.870E-04	5.656E-02
Gag	B*40:02	335	R	K	Adaptado	3	38	10	1210	1.527E-04	4.885E-02
Gag	C*03:03	340	A	A	Adaptado	102	13	808	244	7.193E-04	1.418E-01
Gag	C*03:04	340	A	A	Adaptado	177	12	783	265	4.556E-06	2.245E-03
Gag	B*53:01	340	A	A	no-Adaptado	58	24	852	233	8.304E-04	1.558E-01
Gag	B*57:01	340	A	A	no-Adaptado	74	33	920	259	6.389E-05	2.099E-02
Gag	B*53:01	340	G	A	Adaptado	26	69	227	878	3.585E-05	1.395E-02
Gag	B*57:01	340	G	A	Adaptado	33	74	248	931	2.391E-05	8.856E-03
Gag	C*03:03	340	G	A	no-Adaptado	10	107	245	849	4.040E-06	2.024E-03
Gag	C*03:04	340	G	A	no-Adaptado	9	180	257	794	3.288E-08	2.870E-05
Gag	B*55:01	341	A	A	no-Adaptado	38	5	1236	10	5.565E-05	2.112E-02
Gag	A*02:06	342	S	T	Adaptado	7	56	48	1177	3.939E-05	1.360E-02
Gag	B*57:03	342	S	T	Adaptado	6	35	49	1195	2.305E-04	5.943E-02
Gag	A*02:06	342	T	T	no-Adaptado	55	8	1175	50	1.607E-05	6.177E-03
Gag	B*57:03	342	T	T	no-Adaptado	35	6	1192	52	3.084E-04	7.361E-02
Gag	B*07:02	357	G	G	Adaptado	242	9	705	318	8.840E-30	5.402E-26
Gag	A*11:01	357	G	G	no-Adaptado	79	61	821	247	4.455E-07	2.927E-04
Gag	A*11:01	357	S	G	Adaptado	57	80	216	829	5.749E-06	2.766E-03
Gag	B*07:02	357	S	G	no-Adaptado	6	245	291	732	7.120E-29	3.956E-25
Gag	B*07:02	362	I	V	Adaptado	49	202	126	891	7.825E-05	2.829E-02
Gag	B*07:02	362	V	V	no-Adaptado	202	49	890	127	1.045E-04	3.671E-02
Gag	B*15:01	370	M	V	no-Adaptado	1	134	49	990	1.361E-04	4.471E-02
Gag	B*15:01	371	T	T	Adaptado	136	1	986	65	2.381E-04	6.115E-02
Gag	C*15:05	372	G	N	Adaptado	4	12	73	1137	1.240E-03	1.994E-01
Gag	A*68:02	372	N	N	Adaptado	50	11	850	308	6.247E-05	2.300E-02
Gag	C*15:02	372	N	N	no-Adaptado	26	33	890	301	1.204E-07	9.198E-05
Gag	C*15:05	372	N	N	no-Adaptado	9	15	891	304	1.237E-04	4.166E-02
Gag	B*39:05	372	S	N	Adaptado	8	19	160	957	3.337E-04	8.568E-02
Gag	C*15:02	372	S	N	Adaptado	20	39	153	1038	1.292E-04	4.267E-02
Gag	C*06:02	373	A	S	no-Adaptado	9	159	88	875	1.061E-03	1.821E-01
Gag	A*68:02	373	P	S	no-Adaptado	5	39	281	798	1.024E-03	1.788E-01
Gag	A*33:03	373	S	S	Adaptado	23	13	637	498	7.973E-04	1.532E-01
Gag	B*27:05	374	A	A	no-Adaptado	39	29	688	348	8.295E-04	1.558E-01
Gag	B*45:01	374	A	A	no-Adaptado	6	20	779	413	1.776E-04	5.435E-02
Gag	C*07:04	374	G	A	Adaptado	6	61	23	1147	3.748E-04	9.176E-02
Gag	C*07:04	374	N	A	no-Adaptado	1	66	84	1053	1.151E-03	1.911E-01
Gag	A*74:01	374	T	A	Adaptado	12	10	200	1013	9.358E-04	1.679E-01
Gag	B*45:01	374	T	A	Adaptado	15	12	198	1016	1.308E-05	5.226E-03
Gag	C*01:02	375	A	T	no-Adaptado	19	118	227	784	1.222E-04	4.147E-02
Gag	C*05:01	375	A	T	no-Adaptado	27	149	229	789	8.006E-04	1.532E-01
Gag	A*31:01	375	N	T	Adaptado	19	66	182	979	2.884E-04	7.106E-02
Gag	B*15:10	375	N	T	no-Adaptado	1	16	177	917	1.118E-03	1.887E-01
Gag	B*51:01	375	S	T	no-Adaptado	0	115	53	1079	1.260E-04	4.184E-02
Gag	A*02:05	375	T	T	no-Adaptado	9	19	688	488	4.709E-04	1.107E-01
Gag	B*13:02	376	I	I	no-Adaptado	26	24	968	241	2.212E-04	6.468E-02
Gag	A*02:01	376	M	I	Adaptado	17	443	21	677	1.197E-04	4.109E-02
Gag	C*07:04	376	M	I	Adaptado	5	61	34	1118	1.146E-03	1.907E-01
Gag	B*08:01	378	I	M	Adaptado	17	180	36	1036	6.187E-04	1.228E-01
Gag	C*07:04	378	I	M	Adaptado	7	59	45	1129	4.649E-06	2.273E-03

Gag	B*08:01	378	M	M	no-Adaptado	174	23	1009	63	9.121E-04	1.649E-01
Gag	C*07:04	378	M	M	no-Adaptado	57	11	1101	74	3.192E-07	2.167E-04
Gag	B*27:05	380	K	R	Adaptado	48	26	477	701	7.544E-09	6.985E-06
Gag	C*07:01	380	K	R	no-Adaptado	127	179	380	513	2.223E-04	6.468E-02
Gag	B*27:05	380	R	R	no-Adaptado	22	53	661	516	1.403E-09	1.478E-06
Gag	B*27:05	383	F	F	no-Adaptado	53	23	1117	76	6.501E-11	9.458E-08
Gag	A*31:01	383	V	F	Adaptado	7	79	9	1174	1.690E-05	7.537E-03
Gag	B*27:05	383	Y	F	Adaptado	14	62	28	1165	5.430E-11	8.094E-08
Gag	B*40:02	384	G	R	Adaptado	7	36	30	1195	9.596E-04	1.710E-01
Gag	B*27:05	385	N	N	no-Adaptado	53	24	1018	170	6.655E-05	2.175E-02
Gag	A*02:01	385	S	N	no-Adaptado	29	461	58	679	1.779E-04	5.435E-02
Gag	B*15:07	386	Q	Q	no-Adaptado	14	5	1128	122	6.054E-04	1.209E-01
Gag	C*08:01	387	K	R	Adaptado	6	22	67	1171	8.358E-05	2.633E-02
Gag	C*17:01	387	K	R	no-Adaptado	0	51	70	1123	6.777E-04	1.358E-01
Gag	B*15:03	387	R	R	no-Adaptado	25	5	1090	112	2.303E-05	9.840E-03
Gag	C*08:01	387	R	R	no-Adaptado	20	8	1127	111	4.414E-05	1.507E-02
Gag	A*31:01	388	R	K	no-Adaptado	5	80	141	1041	1.000E-03	1.776E-01
Gag	C*03:03	389	M	T	Adaptado	9	105	28	1076	4.839E-04	1.129E-01
Gag	A*31:01	389	P	T	Adaptado	18	67	92	1088	3.501E-04	8.769E-02
Gag	A*30:01	389	S	T	Adaptado	13	54	89	1109	5.858E-06	2.797E-03
Gag	A*30:02	389	T	T	Adaptado	27	17	498	687	1.219E-04	4.147E-02
Gag	A*31:01	389	T	T	no-Adaptado	24	62	516	663	6.808E-05	2.201E-02
Gag	B*52:01	389	T	T	no-Adaptado	6	22	520	684	1.830E-04	5.564E-02
Gag	A*31:01	390	I	V	Adaptado	28	55	197	993	3.834E-09	3.124E-06
Gag	A*31:01	390	V	V	no-Adaptado	55	28	981	209	1.355E-08	1.010E-05
Gag	B*53:01	395	C	C	no-Adaptado	48	3	1225	8	6.367E-04	1.243E-01
Gag	B*48:01	397	K	K	Adaptado	26	1	1136	114	1.721E-04	5.352E-02
Gag	A*31:01	397	K	K	no-Adaptado	37	49	1132	67	4.966E-39	4.335E-35
Gag	A*31:01	397	R	K	Adaptado	49	37	66	1133	2.969E-39	3.024E-35
Gag	B*48:01	397	R	K	no-Adaptado	1	26	113	1137	1.725E-04	5.352E-02
Gag	B*35:08	398	A	E	Adaptado	2	18	15	1186	1.176E-04	4.059E-02
Gag	B*40:02	398	A	E	Adaptado	4	38	15	1228	3.388E-04	7.894E-02
Gag	B*40:02	398	D	E	Adaptado	17	26	50	1192	3.395E-13	6.102E-10
Gag	C*08:01	398	D	E	Adaptado	9	34	58	1180	5.652E-04	1.225E-01
Gag	B*08:01	398	D	E	no-Adaptado	13	197	46	878	1.052E-03	1.817E-01
Gag	A*30:02	398	E	E	Adaptado	52	9	1055	165	4.770E-04	1.026E-01
Gag	B*40:02	398	E	E	no-Adaptado	11	32	1100	142	2.042E-24	7.340E-21
Gag	C*08:01	398	E	E	no-Adaptado	27	20	1080	154	5.524E-04	1.129E-01
Gag	A*03:01	401	I	I	Adaptado	261	28	840	132	3.848E-04	9.370E-02
Gag	A*31:01	401	I	I	no-Adaptado	64	22	1057	141	5.243E-08	3.521E-05
Gag	A*31:01	401	L	I	Adaptado	21	62	88	1096	1.825E-07	1.328E-04
Gag	B*39:05	401	T	I	Adaptado	3	15	21	1229	7.189E-04	1.418E-01
Gag	A*31:01	401	T	I	no-Adaptado	0	89	24	1151	3.007E-04	7.954E-02
Gag	A*34:02	401	V	I	Adaptado	4	11	24	1245	6.378E-04	1.312E-01
Gag	A*31:01	403	K	K	Adaptado	69	18	472	720	4.233E-21	1.176E-17
Gag	A*33:01	403	K	K	Adaptado	25	14	516	724	1.632E-04	4.491E-02
Gag	A*33:03	403	K	K	Adaptado	39	18	502	720	1.293E-07	9.634E-05
Gag	A*30:01	403	K	K	no-Adaptado	10	69	531	669	2.202E-10	2.746E-07
Gag	A*30:01	403	R	K	Adaptado	69	10	665	535	1.655E-10	2.151E-07

Gag	A*31:01	403	R	K	no-Adaptado	18	69	716	476	4.653E-21	1.236E-17
Gag	A*33:01	403	R	K	no-Adaptado	14	25	720	520	2.539E-04	6.437E-02
Gag	A*33:03	403	R	K	no-Adaptado	18	39	715	505	4.343E-07	2.885E-04
Gag	A*31:01	404	H	N	Adaptado	13	74	18	1176	2.390E-08	1.698E-05
Gag	A*24:02	404	N	N	Adaptado	212	5	1000	40	8.851E-04	1.628E-01
Gag	A*31:01	404	N	N	no-Adaptado	74	13	1162	32	7.925E-07	4.007E-04
Gag	C*12:02	406	R	R	no-Adaptado	20	4	1088	84	1.128E-03	1.888E-01
Gag	B*15:03	418	K	K	no-Adaptado	11	18	901	288	7.984E-04	1.532E-01
Gag	C*08:01	419	E	E	no-Adaptado	26	2	1238	12	4.350E-04	1.034E-01
Gag	B*40:01	425	D	D	Adaptado	104	3	1016	155	5.478E-04	1.200E-01
Gag	B*40:01	425	E	D	no-Adaptado	1	106	150	1021	2.704E-05	1.101E-02
Gag	B*40:02	427	N	T	Adaptado	14	28	72	1161	1.177E-12	1.893E-09
Gag	C*03:04	427	S	T	no-Adaptado	3	178	35	960	9.463E-04	1.706E-01
Gag	B*40:02	427	T	T	no-Adaptado	23	20	1017	215	3.453E-08	2.972E-05
Gag	B*40:02	428	G	E	Adaptado	3	39	34	1204	7.615E-04	1.431E-01
Gag	B*40:02	429	K	R	Adaptado	6	37	9	1228	2.776E-06	1.450E-03
Gag	B*13:02	429	R	R	no-Adaptado	54	8	1199	19	6.334E-04	1.243E-01
Gag	B*40:02	429	R	R	no-Adaptado	37	6	1216	21	6.266E-05	2.070E-02
Gag	C*17:01	429	R	R	no-Adaptado	45	4	1153	21	1.004E-03	1.779E-01
Gag	B*13:02	436	K	K	no-Adaptado	35	12	1191	40	2.000E-07	1.438E-04
Gag	C*08:02	436	K	K	no-Adaptado	77	8	1083	37	7.360E-04	1.442E-01
Gag	B*13:02	436	R	K	Adaptado	12	35	39	1192	1.528E-07	1.125E-04
Gag	C*08:02	436	R	K	Adaptado	8	82	41	1140	9.085E-04	1.657E-01
Gag	B*13:02	437	I	I	no-Adaptado	29	18	1192	38	2.873E-14	5.487E-11
Gag	B*13:02	437	L	I	Adaptado	12	35	14	1216	7.338E-12	1.150E-08
Gag	B*07:02	437	V	I	Adaptado	8	237	10	945	8.495E-04	1.573E-01
Gag	A*31:01	439	P	P	no-Adaptado	72	15	1157	32	6.247E-08	5.023E-05
Gag	B*13:02	439	P	P	no-Adaptado	49	8	1177	39	2.092E-05	9.067E-03
Gag	A*31:01	439	S	P	Adaptado	14	73	28	1161	2.161E-07	1.270E-04
Gag	B*13:02	439	S	P	Adaptado	8	38	35	1190	7.207E-06	3.388E-03
Gag	A*02:01	440	S	S	Adaptado	499	3	748	22	8.022E-04	1.532E-01
Gag	B*13:02	440	S	S	no-Adaptado	40	7	1211	18	3.274E-05	1.157E-02
Gag	B*35:01	440	S	S	no-Adaptado	218	7	1029	18	2.872E-04	7.106E-02
Gag	A*31:01	441	H	H	no-Adaptado	46	41	985	202	1.696E-14	3.454E-11
Gag	A*74:01	441	H	H	no-Adaptado	14	14	1017	227	3.606E-06	1.836E-03
Gag	A*31:01	441	N	H	Adaptado	9	77	31	1157	2.237E-04	6.478E-02
Gag	A*31:01	441	Q	H	Adaptado	9	77	18	1170	2.334E-05	9.904E-03
Gag	A*31:01	441	S	H	Adaptado	10	76	49	1139	2.970E-04	7.926E-02
Gag	A*31:01	441	Y	H	Adaptado	15	72	91	1094	5.916E-04	1.189E-01
Gag	A*74:01	441	Y	H	Adaptado	9	9	97	1157	3.647E-06	1.842E-03
Gag	A*02:01	441	Y	H	no-Adaptado	25	455	76	653	5.372E-04	1.185E-01
Gag	B*15:01	441	Y	H	no-Adaptado	8	140	98	1023	9.791E-04	1.729E-01
Gag	A*31:01	442	K	K	no-Adaptado	72	14	1128	61	1.425E-05	6.450E-03
Gag	A*31:01	442	R	K	Adaptado	14	72	46	1143	5.533E-06	2.683E-03
Gag	A*11:01	443	E	G	Adaptado	5	137	19	1041	5.045E-04	1.142E-01
Gag	A*33:01	443	E	G	Adaptado	2	22	22	1156	8.224E-04	1.556E-01
Gag	B*57:03	449	P	L	no-Adaptado	0	33	65	1015	1.171E-03	1.933E-01
Gag	A*24:02	453	L	P	no-Adaptado	6	216	73	981	6.407E-04	1.314E-01
Gag	B*15:03	453	P	P	no-Adaptado	21	11	1107	137	1.506E-04	4.843E-02

Gag	C*18:01	460	E	E	Adaptado	12	0	958	210	1.088E-03	1.858E-01
Gag	C*01:02	462	I	S	Adaptado	5	127	12	1128	5.044E-04	1.142E-01
Gag	B*35:01	462	N	S	Adaptado	3	155	7	1051	6.978E-04	1.389E-01
Gag	A*01:01	462	S	S	Adaptado	282	3	898	31	3.370E-04	8.617E-02
Gag	C*01:02	462	S	S	no-Adaptado	123	9	1112	28	1.537E-04	4.893E-02
Gag	B*53:01	464	G	R	Adaptado	6	55	31	1126	8.338E-04	1.558E-01
Gag	C*01:02	464	G	R	no-Adaptado	0	131	37	1052	9.655E-04	1.725E-01
Gag	B*07:02	467	G	E	no-Adaptado	0	243	31	951	2.642E-04	7.405E-02
Gag	B*18:01	467	K	E	no-Adaptado	0	94	26	1105	4.939E-04	1.045E-01
Gag	C*06:02	469	T	T	no-Adaptado	132	29	837	124	5.337E-04	1.182E-01
Gag	C*07:02	470	A	T	Adaptado	98	220	245	713	8.388E-04	1.560E-01
Gag	B*37:01	470	T	T	Adaptado	17	4	802	383	1.194E-03	1.954E-01
Gag	C*07:02	470	T	T	no-Adaptado	200	117	673	287	2.226E-04	5.814E-02
Gag	B*13:02	471	P	T	Adaptado	6	42	30	1202	7.506E-04	1.416E-01
Gag	A*32:01	473	P	S	Adaptado	34	36	458	686	2.859E-04	7.767E-02
Gag	B*13:02	475	K	K	no-Adaptado	39	10	1170	79	5.404E-04	1.188E-01
Gag	A*23:01	476	Q	Q	no-Adaptado	67	10	1122	56	2.470E-04	7.052E-02
Gag	B*44:03	477	E	E	no-Adaptado	85	20	989	181	3.212E-05	1.273E-02
Gag	B*58:01	477	G	E	Adaptado	7	36	124	993	1.009E-03	1.781E-01
Gag	A*68:01	478	P	P	Adaptado	58	35	578	521	1.047E-03	1.814E-01
Gag	B*35:03	478	P	P	no-Adaptado	23	26	653	572	1.735E-05	6.584E-03
Gag	B*40:02	478	Q	P	no-Adaptado	1	42	175	1058	5.230E-04	1.094E-01
Gag	A*24:02	479	I	I	Adaptado	135	76	575	422	4.209E-05	1.618E-02
Gag	B*08:01	479	I	I	no-Adaptado	87	86	654	439	8.008E-04	1.487E-01
Gag	B*08:01	479	R	I	Adaptado	30	143	96	997	3.167E-05	1.273E-02
Gag	B*44:02	479	R	I	Adaptado	16	137	108	940	2.633E-04	7.405E-02
Gag	A*02:01	480	G	D	no-Adaptado	0	499	12	745	6.040E-04	1.273E-01
Gag	A*01:01	481	E	K	Adaptado	14	252	28	909	5.272E-04	1.176E-01
Gag	B*40:01	481	E	K	Adaptado	8	94	35	1127	5.259E-04	1.176E-01
Gag	A*02:01	481	K	K	no-Adaptado	421	79	680	76	5.686E-04	1.227E-01
Gag	B*40:01	482	D	E	Adaptado	51	55	118	1061	6.164E-24	2.093E-20
Gag	B*40:02	482	D	E	Adaptado	14	27	155	1089	3.697E-04	8.399E-02
Gag	B*40:01	482	E	E	no-Adaptado	43	63	981	198	1.380E-24	5.270E-21
Gag	B*40:02	482	E	E	no-Adaptado	21	20	1003	241	1.310E-04	3.723E-02
Gag	B*49:01	482	E	E	no-Adaptado	33	23	991	238	1.993E-04	5.365E-02
Gag	B*13:02	484	Y	Y	no-Adaptado	41	8	1194	50	9.206E-04	1.659E-01
Gag	C*07:02	487	A	A	no-Adaptado	189	132	659	318	3.158E-04	7.450E-02
Gag	C*12:03	487	A	A	no-Adaptado	92	63	756	387	4.237E-04	9.288E-02
Gag	C*07:02	487	T	A	Adaptado	120	201	269	708	6.953E-05	2.544E-02
Gag	C*12:03	487	T	A	Adaptado	58	97	331	812	1.482E-04	4.191E-02
Gag	A*03:01	488	A	S	Adaptado	6	266	6	901	1.180E-03	1.939E-01
Gag	A*68:01	490	K	K	Adaptado	72	31	521	677	2.237E-07	1.571E-04
Gag	A*68:01	490	R	K	no-Adaptado	31	72	677	521	2.236E-07	1.571E-04
Gag	B*07:02	495	N	N	no-Adaptado	193	67	860	186	8.822E-04	1.605E-01
Gag	B*07:02	495	S	N	Adaptado	67	193	183	863	7.180E-04	1.363E-01
Gag	C*12:03	498	L	S	Adaptado	15	72	122	869	2.184E-04	6.416E-02
Gag	A*02:01	499	L	S	no-Adaptado	57	460	110	680	7.655E-04	1.431E-01
Gag	B*52:01	500	*	Q	Adaptado	4	26	8	1269	3.557E-04	8.837E-02
Gag	B*51:01	500	K	Q	Adaptado	11	110	25	1162	5.179E-04	1.168E-01



PR	A*66:01	10	L	L	no-Adaptado	18	5	1150	119	3.585E-04	8.322E-02
PR	B*15:01	10	L	L	no-Adaptado	142	29	1212	112	4.420E-05	1.452E-02
PR	B*15:01	10	I	L	Adaptado	27	144	78	1246	1.108E-05	4.599E-03
PR	B*13:02	10	I	L	Adaptado	10	69	95	1321	3.466E-04	7.763E-02
PR	B*41:02	10	I	L	Adaptado	5	32	100	1358	1.079E-03	1.771E-01
PR	B*52:01	12	T	T	no-Adaptado	25	25	1267	179	1.793E-15	3.720E-12
PR	B*51:01	12	T	T	no-Adaptado	90	57	1202	148	3.436E-15	6.773E-12
PR	A*23:01	12	A	T	no-Adaptado	1	113	56	1318	1.503E-03	1.930E-01
PR	B*52:01	12	A	T	Adaptado	14	18	44	1422	3.442E-13	4.376E-10
PR	A*74:01	12	S	T	Adaptado	2	21	39	1239	8.971E-04	1.449E-01
PR	C*06:02	12	A	T	Adaptado	16	210	41	1221	1.309E-03	1.786E-01
PR	B*51:01	12	P	T	Adaptado	20	127	27	1323	5.651E-08	3.841E-05
PR	A*23:01	12	K	T	Adaptado	2	81	12	1393	2.943E-04	7.031E-02
PR	B*51:01	12	S	T	Adaptado	12	135	33	1317	4.206E-04	9.012E-02
PR	B*58:02	12	S	T	Adaptado	4	38	41	1414	8.031E-04	1.479E-01
PR	B*51:01	13	I	I	no-Adaptado	113	35	1195	148	5.697E-06	2.523E-03
PR	B*57:01	13	I	I	no-Adaptado	81	16	1227	167	2.349E-04	6.144E-02
PR	B*51:01	13	V	I	Adaptado	35	113	144	1199	3.291E-06	1.526E-03
PR	B*57:01	13	V	I	Adaptado	16	78	162	1206	1.292E-03	1.775E-01
PR	B*51:01	14	K	K	no-Adaptado	89	58	1229	121	7.599E-24	2.723E-20
PR	B*51:01	14	R	K	Adaptado	54	93	109	1241	9.706E-23	2.943E-19
PR	B*51:01	15	I	I	no-Adaptado	92	56	1096	253	8.097E-08	5.066E-05
PR	B*57:01	15	V	I	no-Adaptado	20	96	279	1089	5.412E-04	1.054E-01
PR	A*03:01	15	I	I	no-Adaptado	266	81	914	227	3.191E-06	1.553E-03
PR	A*03:01	15	V	I	Adaptado	81	266	221	920	3.326E-07	1.900E-04
PR	B*51:01	15	V	I	Adaptado	53	95	250	1099	1.351E-06	7.014E-04
PR	B*57:01	15	I	I	Adaptado	84	13	1104	292	2.567E-04	6.570E-02
PR	A*68:03	16	G	G	no-Adaptado	8	4	1441	65	1.080E-03	1.771E-01
PR	A*68:03	16	E	G	Adaptado	4	8	62	1444	9.806E-04	1.681E-01
PR	C*15:02	18	Q	Q	no-Adaptado	68	9	1374	38	4.372E-04	9.470E-02
PR	C*15:05	19	L	L	no-Adaptado	11	13	1315	150	1.352E-06	7.014E-04
PR	C*15:02	19	L	L	no-Adaptado	57	19	1269	144	1.184E-05	4.761E-03
PR	C*15:05	19	V	L	Adaptado	4	20	21	1444	4.657E-05	1.639E-02
PR	C*15:02	19	Q	L	Adaptado	4	73	18	1394	1.026E-03	1.562E-01
PR	B*44:02	35	E	E	no-Adaptado	63	130	932	373	2.372E-27	1.169E-23
PR	B*44:03	35	E	E	no-Adaptado	47	87	948	416	6.183E-15	1.060E-11
PR	A*74:01	35	D	E	no-Adaptado	23	41	461	933	4.536E-04	9.555E-02
PR	B*27:05	35	D	E	no-Adaptado	47	84	449	905	6.560E-04	1.249E-01
PR	B*44:02	35	D	E	Adaptado	128	65	371	934	1.159E-26	5.076E-23
PR	B*44:03	35	D	E	Adaptado	86	48	413	951	1.038E-14	1.637E-11
PR	B*27:05	35	E	E	Adaptado	84	47	911	456	4.976E-04	1.021E-01
PR	A*74:01	35	E	E	Adaptado	49	23	936	477	5.250E-04	1.061E-01
PR	B*44:02	36	L	M	Adaptado	9	183	11	1295	2.272E-04	6.013E-02
PR	B*44:02	37	N	N	no-Adaptado	63	130	753	552	3.818E-14	5.375E-11
PR	A*74:01	37	S	N	no-Adaptado	12	44	271	1158	2.509E-04	6.464E-02
PR	C*03:02	37	S	N	no-Adaptado	14	57	269	1145	6.888E-04	1.223E-01
PR	B*44:02	37	S	N	Adaptado	59	134	226	1079	4.249E-09	3.102E-06
PR	B*44:02	37	H	N	Adaptado	7	163	18	1109	2.020E-04	5.529E-02
PR	C*05:01	37	T	N	Adaptado	11	169	27	1075	2.750E-04	6.904E-02

PR	A*33:01	37	C	N	Adaptado	2	26	23	1464	3.436E-04	8.209E-02
PR	A*02:05	37	S	N	Adaptado	22	47	261	1155	1.255E-03	1.766E-01
PR	A*32:01	37	T	N	Adaptado	8	95	38	1346	9.480E-04	1.661E-01
PR	B*15:01	39	P	P	Adaptado	169	3	1219	101	5.796E-05	2.004E-02
PR	B*57:01	39	S	P	Adaptado	6	57	58	1173	8.469E-04	1.415E-01
PR	B*44:02	41	K	R	no-Adaptado	29	136	310	798	9.454E-04	1.495E-01
PR	B*15:01	43	R	K	Adaptado	15	156	27	1295	6.178E-04	1.142E-01
PR	B*15:01	46	M	M	no-Adaptado	166	6	1311	11	1.823E-04	5.097E-02
PR	A*66:01	57	R	R	no-Adaptado	10	4	1311	159	1.091E-03	1.612E-01
PR	C*05:01	57	R	R	no-Adaptado	156	27	979	121	1.439E-03	1.892E-01
PR	A*66:01	57	K	R	Adaptado	4	10	159	1311	1.091E-03	1.612E-01
PR	C*05:01	57	K	R	Adaptado	27	156	121	979	1.440E-03	1.892E-01
PR	C*04:01	60	D	D	no-Adaptado	252	27	1126	81	4.095E-04	9.121E-02
PR	C*04:01	60	E	D	Adaptado	27	252	80	1127	3.703E-04	8.463E-02
PR	B*52:01	61	E	Q	Adaptado	3	29	42	1421	8.658E-04	1.440E-01
PR	B*15:03	61	E	Q	Adaptado	4	115	41	1325	5.515E-04	1.098E-01
PR	C*12:03	62	I	I	no-Adaptado	80	53	1008	345	1.608E-06	8.233E-04
PR	B*44:02	62	I	I	no-Adaptado	151	69	936	329	1.441E-04	4.272E-02
PR	C*12:03	62	V	I	Adaptado	52	81	342	1011	1.944E-06	9.578E-04
PR	B*44:02	62	V	I	Adaptado	68	152	326	939	1.138E-04	3.562E-02
PR	B*35:02	63	P	P	no-Adaptado	10	17	740	725	1.089E-05	4.566E-03
PR	B*13:02	63	P	P	no-Adaptado	17	38	734	707	2.021E-04	5.311E-02
PR	B*13:02	63	L	P	no-Adaptado	5	50	297	1144	1.064E-03	1.771E-01
PR	B*13:02	63	S	P	Adaptado	21	34	84	1357	1.034E-12	1.274E-09
PR	B*13:02	63	T	P	Adaptado	12	43	46	1395	1.741E-08	1.183E-05
PR	B*35:02	63	A	P	Adaptado	3	18	49	1218	9.359E-04	1.488E-01
PR	A*23:01	63	A	P	Adaptado	7	85	45	1145	1.219E-03	1.728E-01
PR	B*07:02	63	T	P	Adaptado	16	272	42	1130	1.508E-03	1.930E-01
PR	B*13:02	64	I	I	no-Adaptado	37	18	1143	298	7.536E-05	2.497E-02
PR	B*13:02	64	M	I	Adaptado	5	50	7	1434	2.805E-05	1.063E-02
PR	C*03:03	64	I	I	Adaptado	124	20	873	250	9.079E-04	1.461E-01
PR	C*04:01	64	L	I	Adaptado	20	259	33	1174	9.226E-04	1.472E-01
PR	B*13:02	65	E	E	no-Adaptado	46	9	1390	51	2.527E-05	9.054E-03
PR	B*13:02	65	D	E	Adaptado	9	46	44	1397	1.442E-05	5.919E-03
PR	A*30:01	67	C	C	no-Adaptado	66	7	1408	33	4.338E-04	9.470E-02
PR	B*15:10	69	H	H	no-Adaptado	18	11	1376	88	5.898E-09	4.227E-06
PR	B*15:10	69	Q	H	Adaptado	7	22	36	1428	4.886E-07	2.713E-04
PR	B*15:01	71	A	A	no-Adaptado	131	40	1174	148	1.036E-05	4.390E-03
PR	B*15:01	71	V	A	Adaptado	25	147	52	1269	8.469E-06	3.709E-03
PR	C*07:01	72	M	I	no-Adaptado	1	363	21	1100	8.743E-04	1.596E-01
PR	A*01:01	72	V	I	Adaptado	26	246	75	938	6.321E-04	1.148E-01
PR	B*15:01	92	Q	Q	no-Adaptado	147	24	1282	38	2.336E-11	2.302E-08
PR	B*15:01	92	K	Q	Adaptado	12	159	33	1287	3.508E-12	3.950E-09
PR	B*15:01	93	I	I	no-Adaptado	25	146	890	430	3.973E-39	2.611E-35
PR	B*57:03	93	L	I	no-Adaptado	13	31	560	887	6.003E-04	1.122E-01
PR	B*15:01	93	L	I	Adaptado	146	25	427	893	1.768E-39	1.394E-35
PR	B*57:03	93	I	I	Adaptado	31	13	884	563	5.133E-04	1.029E-01
PR	C*06:02	94	S	G	no-Adaptado	2	215	17	1216	4.557E-04	9.555E-02
PR	A*03:01	94	S	G	no-Adaptado	4	351	18	1110	6.233E-04	1.210E-01

RT	C*18:01	4	P	P	no-Adaptado	13	4	1263	9	2.879E-05	1.071E-02
RT	B*40:01	6	E	E	no-Adaptado	74	31	1129	63	6.854E-15	1.126E-11
RT	A*24:02	6	E	E	no-Adaptado	202	24	989	70	1.125E-03	1.643E-01
RT	B*40:01	6	D	E	Adaptado	27	78	50	1142	3.144E-14	4.590E-11
RT	B*55:01	8	V	V	no-Adaptado	36	4	1245	16	1.135E-03	1.651E-01
RT	B*55:01	8	I	V	Adaptado	4	36	14	1247	7.736E-04	1.326E-01
RT	B*40:01	11	K	K	no-Adaptado	86	19	1173	25	3.167E-10	2.714E-07
RT	B*40:01	11	R	K	Adaptado	14	91	18	1180	1.016E-09	8.176E-07
RT	A*68:01	27	T	T	no-Adaptado	106	2	1167	8	9.653E-04	1.501E-01
RT	C*17:01	35	T	V	Adaptado	7	47	44	1353	3.433E-04	8.209E-02
RT	A*30:02	35	T	V	Adaptado	5	46	46	1353	9.673E-04	1.501E-01
RT	C*15:02	35	I	V	Adaptado	20	55	220	1158	1.019E-03	1.562E-01
RT	B*49:01	48	S	S	no-Adaptado	40	7	1411	21	5.894E-05	2.020E-02
RT	B*49:01	48	T	S	Adaptado	6	41	17	1415	1.968E-05	7.837E-03
RT	B*49:01	49	K	K	no-Adaptado	30	17	1372	60	2.152E-14	3.262E-11
RT	B*49:01	49	R	K	Adaptado	16	31	58	1374	1.071E-13	1.456E-10
RT	A*68:01	64	K	K	no-Adaptado	115	9	1347	27	1.073E-03	1.609E-01
RT	A*68:01	64	R	K	Adaptado	9	115	27	1347	1.073E-03	1.609E-01
RT	A*02:05	67	D	D	no-Adaptado	28	5	1436	16	4.649E-04	9.748E-02
RT	A*02:05	67	N	D	Adaptado	4	29	8	1444	1.085E-04	3.217E-02
RT	B*42:01	83	R	R	no-Adaptado	36	10	1191	226	4.898E-04	1.000E-01
RT	C*15:05	83	R	R	no-Adaptado	17	7	1211	229	5.938E-04	1.115E-01
RT	B*42:01	83	K	R	Adaptado	10	36	226	1191	4.898E-04	1.000E-01
RT	C*15:05	83	K	R	Adaptado	7	17	229	1211	5.938E-04	1.115E-01
RT	A*68:03	86	D	D	no-Adaptado	8	3	1463	23	9.739E-04	1.505E-01
RT	C*05:01	90	V	V	no-Adaptado	173	7	1089	9	7.366E-04	1.289E-01
RT	C*05:01	90	I	V	Adaptado	7	173	9	1089	7.366E-04	1.289E-01
RT	B*48:01	102	K	K	no-Adaptado	4	16	1384	73	7.266E-17	1.591E-13
RT	B*08:01	102	Q	K	no-Adaptado	0	193	53	1228	3.206E-04	7.849E-02
RT	A*34:02	102	K	K	no-Adaptado	12	5	1365	84	1.421E-03	1.892E-01
RT	B*48:01	102	R	K	Adaptado	13	7	16	1441	1.018E-17	2.509E-14
RT	B*48:01	103	K	K	no-Adaptado	16	4	1420	37	3.894E-04	8.798E-02
RT	B*35:01	103	R	K	no-Adaptado	1	187	31	1254	1.261E-03	1.766E-01
RT	B*48:01	103	R	K	Adaptado	4	16	29	1428	1.351E-04	4.066E-02
RT	B*35:01	103	K	K	Adaptado	187	1	1246	39	1.089E-03	1.612E-01
RT	B*48:01	104	K	K	no-Adaptado	15	5	1401	56	5.915E-04	1.115E-01
RT	C*03:04	104	K	K	Adaptado	193	5	1025	49	1.092E-03	1.612E-01
RT	A*11:01	106	V	V	no-Adaptado	148	17	1294	32	8.891E-06	3.728E-03
RT	B*08:01	106	V	V	no-Adaptado	197	10	1205	38	8.378E-05	2.729E-02
RT	A*11:01	106	I	V	Adaptado	17	148	29	1297	3.255E-06	1.526E-03
RT	B*35:01	107	T	T	no-Adaptado	181	6	1278	7	4.434E-04	9.470E-02
RT	B*35:01	107	S	T	Adaptado	6	181	6	1279	1.737E-04	4.962E-02
RT	C*07:01	121	H	D	no-Adaptado	8	331	31	916	5.232E-04	1.031E-01
RT	B*35:01	121	D	D	no-Adaptado	164	23	1211	74	3.173E-04	7.315E-02
RT	B*35:01	121	H	D	Adaptado	14	173	33	1252	5.121E-06	2.347E-03
RT	C*04:01	121	H	D	Adaptado	19	255	28	1164	2.540E-04	6.182E-02
RT	B*35:01	121	Y	D	Adaptado	13	173	36	1250	1.080E-03	1.771E-01
RT	B*35:01	122	E	K	no-Adaptado	35	151	372	914	3.050E-08	2.038E-05
RT	A*02:06	122	E	K	no-Adaptado	20	68	340	847	4.951E-05	1.727E-02

RT	B*44:03	122	E	K	no-Adaptado	37	115	322	791	6.624E-04	1.192E-01
RT	B*38:01	122	K	K	no-Adaptado	32	23	814	393	1.548E-03	1.968E-01
RT	B*35:01	122	Q	K	Adaptado	8	179	9	1276	1.650E-04	4.818E-02
RT	B*35:01	122	R	K	Adaptado	6	180	6	1280	1.683E-04	4.844E-02
RT	B*35:01	123	D	D	no-Adaptado	78	108	937	347	2.209E-09	1.707E-06
RT	B*37:01	123	D	D	no-Adaptado	29	20	862	383	5.144E-04	1.029E-01
RT	C*02:02	123	E	D	no-Adaptado	32	137	301	818	7.601E-04	1.309E-01
RT	B*35:01	123	E	D	Adaptado	91	96	283	1000	1.127E-08	7.795E-06
RT	B*15:03	123	D	D	Adaptado	46	14	844	389	5.863E-04	1.115E-01
RT	A*26:01	123	D	D	Adaptado	70	22	816	380	1.288E-03	1.775E-01
RT	B*51:01	123	E	D	Adaptado	52	109	278	832	1.489E-03	1.925E-01
RT	C*02:02	123	D	D	Adaptado	148	46	863	408	2.398E-04	5.907E-02
RT	B*52:01	123	G	D	Adaptado	2	93	13	1357	1.039E-03	1.751E-01
RT	B*51:01	135	I	I	no-Adaptado	10	135	929	401	1.654E-58	2.173E-54
RT	B*52:01	135	I	I	no-Adaptado	36	40	898	492	9.740E-04	1.677E-01
RT	B*51:01	135	T	I	Adaptado	105	40	256	1074	1.898E-43	1.871E-39
RT	B*51:01	135	R	I	Adaptado	14	130	25	1306	2.163E-05	8.443E-03
RT	C*12:03	135	I	I	Adaptado	107	38	822	490	3.861E-05	1.396E-02
RT	B*51:01	135	M	I	Adaptado	5	139	10	1321	3.510E-04	8.293E-02
RT	B*07:02	135	L	I	Adaptado	5	241	12	1031	6.734E-04	1.203E-01
RT	A*26:01	135	R	I	Adaptado	4	76	29	1182	7.880E-04	1.345E-01
RT	B*15:03	135	I	I	Adaptado	57	28	877	504	1.254E-03	1.977E-01
RT	B*18:01	138	E	E	no-Adaptado	101	12	1345	19	1.937E-06	9.578E-04
RT	B*18:01	138	A	E	Adaptado	11	102	17	1347	5.437E-06	2.436E-03
RT	B*08:01	139	T	T	no-Adaptado	188	5	1260	11	1.272E-03	1.766E-01
RT	B*18:01	142	I	I	no-Adaptado	86	27	1212	152	2.286E-05	8.833E-03
RT	B*18:01	142	T	I	Adaptado	21	92	48	1317	2.756E-10	2.414E-07
RT	C*14:02	142	I	I	Adaptado	42	5	1238	172	1.525E-03	1.946E-01
RT	B*07:02	158	A	A	no-Adaptado	277	15	1165	19	1.193E-04	3.644E-02
RT	A*25:01	158	A	A	no-Adaptado	42	3	1382	31	1.026E-03	1.562E-01
RT	B*49:01	158	A	A	no-Adaptado	49	4	1393	30	1.102E-03	1.616E-01
RT	B*07:02	158	S	A	Adaptado	14	278	17	1167	1.494E-04	4.394E-02
RT	B*49:01	158	S	A	Adaptado	4	49	27	1396	8.854E-04	1.449E-01
RT	B*07:05	159	I	I	no-Adaptado	11	2	1452	11	1.454E-03	1.892E-01
RT	B*55:01	159	V	I	Adaptado	2	51	8	1415	1.215E-03	1.728E-01
RT	B*07:02	162	S	S	no-Adaptado	116	176	796	388	2.547E-25	1.004E-21
RT	B*07:05	162	S	S	no-Adaptado	6	12	904	551	3.327E-04	8.096E-02
RT	B*07:02	162	C	S	Adaptado	143	149	329	855	1.650E-17	3.827E-14
RT	B*07:02	162	A	S	Adaptado	20	272	24	1160	7.102E-05	2.373E-02
RT	B*07:05	162	C	S	Adaptado	9	9	462	993	4.408E-04	9.470E-02
RT	B*58:01	162	S	S	Adaptado	40	9	760	470	1.450E-03	1.892E-01
RT	B*07:02	165	T	T	no-Adaptado	258	34	1145	38	2.630E-07	1.532E-04
RT	A*74:01	165	T	T	no-Adaptado	26	5	1356	67	3.397E-04	8.209E-02
RT	B*57:01	165	I	T	no-Adaptado	0	81	68	1305	8.907E-04	1.449E-01
RT	B*07:02	165	I	T	Adaptado	34	258	34	1149	5.130E-08	3.370E-05
RT	A*74:01	165	I	T	Adaptado	5	26	63	1360	1.881E-04	5.222E-02
RT	B*57:01	165	T	T	Adaptado	81	0	1301	72	8.886E-04	1.449E-01
RT	C*16:01	165	T	T	Adaptado	134	2	1248	70	1.396E-03	1.879E-01
RT	A*11:01	166	K	K	no-Adaptado	127	38	1239	87	1.097E-11	1.109E-08

RT	A*03:01	166	K	K	no-Adaptado	288	51	1074	73	2.435E-09	1.846E-06
RT	B*07:02	166	R	K	no-Adaptado	20	284	96	1066	1.073E-04	3.205E-02
RT	A*11:01	166	R	K	Adaptado	36	128	81	1246	2.630E-12	3.141E-09
RT	A*03:01	166	R	K	Adaptado	49	290	67	1080	6.477E-10	5.432E-07
RT	B*07:02	166	K	K	Adaptado	283	21	1059	103	3.860E-04	8.406E-02
RT	C*02:02	173	K	K	no-Adaptado	121	24	1051	83	1.166E-04	3.592E-02
RT	B*15:10	173	K	K	no-Adaptado	45	9	1127	98	1.098E-03	1.615E-01
RT	B*08:01	173	Q	K	Adaptado	6	164	19	1110	1.178E-03	1.707E-01
RT	B*15:01	174	Q	Q	no-Adaptado	145	23	1226	80	2.003E-06	9.748E-04
RT	B*15:01	174	R	Q	Adaptado	6	163	8	1297	7.965E-04	1.474E-01
RT	A*01:01	176	S	P	no-Adaptado	0	315	14	1143	3.928E-04	8.798E-02
RT	B*35:01	177	D	D	no-Adaptado	106	81	1073	213	4.872E-19	1.280E-15
RT	B*35:08	177	D	D	no-Adaptado	20	18	1159	276	2.077E-07	1.260E-04
RT	B*15:17	177	D	D	no-Adaptado	28	20	1146	274	1.074E-03	1.609E-01
RT	B*35:01	177	E	D	Adaptado	77	110	181	1105	9.123E-23	2.943E-19
RT	B*35:08	177	N	D	Adaptado	5	18	17	1433	6.698E-06	2.934E-03
RT	A*02:06	177	N	D	Adaptado	4	70	16	1201	8.365E-04	1.403E-01
RT	B*15:17	177	E	D	Adaptado	17	30	240	1169	1.272E-03	1.766E-01
RT	A*68:01	177	D	D	Adaptado	120	35	1054	257	6.405E-04	1.226E-01
RT	B*35:01	178	I	I	no-Adaptado	123	64	1072	214	7.560E-08	4.807E-05
RT	B*35:01	178	L	I	Adaptado	23	163	52	1235	2.357E-06	1.120E-03
RT	B*35:01	178	M	I	Adaptado	40	146	147	1139	8.124E-05	2.669E-02
RT	B*48:01	179	V	V	no-Adaptado	13	7	1346	111	2.273E-04	6.013E-02
RT	A*68:02	179	I	V	no-Adaptado	3	74	71	1139	1.271E-03	1.766E-01
RT	B*48:01	179	I	V	Adaptado	7	13	75	1382	1.159E-05	4.809E-03
RT	B*35:02	184	V	M	Adaptado	3	22	12	1439	1.278E-03	1.999E-01
RT	B*07:02	196	G	G	Adaptado	260	29	991	185	3.080E-04	7.635E-02
RT	B*51:01	197	Q	Q	no-Adaptado	129	9	1110	42	5.429E-04	1.054E-01
RT	C*07:04	197	K	Q	Adaptado	3	88	17	1350	8.061E-04	1.358E-01
RT	B*15:01	197	Q	Q	Adaptado	141	1	1110	51	1.451E-03	1.892E-01
RT	B*14:02	197	E	Q	Adaptado	2	141	22	1304	2.061E-04	5.380E-02
RT	B*39:01	200	T	T	no-Adaptado	24	23	981	451	2.274E-04	5.673E-02
RT	B*41:02	200	T	T	no-Adaptado	13	16	992	458	8.956E-04	1.605E-01
RT	B*40:01	200	I	T	Adaptado	27	92	87	1273	2.505E-09	1.863E-06
RT	B*41:02	200	I	T	Adaptado	8	15	106	1350	7.388E-06	3.191E-03
RT	A*32:01	200	A	T	Adaptado	21	59	263	949	4.993E-04	1.009E-01
RT	B*39:01	201	K	K	no-Adaptado	43	4	1424	8	6.317E-04	1.148E-01
RT	B*44:03	204	E	E	no-Adaptado	113	13	1307	47	5.196E-04	1.029E-01
RT	B*44:03	204	D	E	Adaptado	8	118	16	1338	8.957E-04	1.605E-01
RT	B*15:01	207	Q	Q	no-Adaptado	87	80	1042	267	5.170E-15	9.705E-12
RT	B*15:07	207	Q	Q	no-Adaptado	18	16	1111	331	2.310E-06	1.111E-03
RT	B*44:03	207	E	Q	no-Adaptado	11	134	208	1123	5.231E-06	2.370E-03
RT	B*35:02	207	Q	Q	no-Adaptado	28	14	956	296	1.431E-03	1.892E-01
RT	B*15:01	207	E	Q	Adaptado	49	119	170	1138	3.834E-07	2.159E-04
RT	A*31:01	207	R	Q	Adaptado	5	100	17	1164	2.960E-05	1.091E-02
RT	B*15:01	207	R	Q	Adaptado	11	157	15	1293	1.007E-04	3.229E-02
RT	B*58:02	207	D	Q	Adaptado	2	32	9	1436	2.745E-04	6.904E-02
RT	B*18:01	207	D	Q	Adaptado	5	108	6	1360	1.306E-03	1.786E-01
RT	B*44:03	207	K	Q	Adaptado	10	106	19	1168	1.374E-03	1.855E-01

RT	B*44:03	207	A	Q	Adaptado	9	117	17	1336	1.092E-03	1.771E-01
RT	A*02:05	210	L	L	no-Adaptado	29	4	1411	39	4.968E-04	1.009E-01
RT	A*02:05	210	F	L	Adaptado	3	30	12	1440	6.451E-05	2.192E-02
RT	C*16:01	210	W	L	Adaptado	4	125	11	1324	1.413E-03	1.892E-01
RT	B*15:01	211	K	K	no-Adaptado	62	106	575	733	7.545E-06	3.198E-03
RT	B*40:01	211	G	K	no-Adaptado	3	121	51	1111	3.518E-04	8.293E-02
RT	B*15:18	211	R	K	no-Adaptado	6	14	602	665	5.257E-04	1.031E-01
RT	B*44:03	211	R	K	no-Adaptado	42	84	655	698	5.204E-05	1.668E-02
RT	B*15:01	211	G	K	Adaptado	22	145	40	1269	1.926E-06	9.578E-04
RT	B*15:01	211	E	K	Adaptado	7	161	15	1293	1.314E-04	3.984E-02
RT	B*15:01	211	Q	K	Adaptado	10	155	26	1272	7.398E-04	1.289E-01
RT	B*15:18	211	K	K	Adaptado	19	19	616	814	9.617E-04	1.501E-01
RT	A*25:01	211	K	K	Adaptado	33	31	602	802	1.034E-03	1.567E-01
RT	C*18:01	233	E	E	no-Adaptado	14	3	1252	9	1.753E-04	4.971E-02
RT	C*18:01	233	V	E	Adaptado	3	14	8	1253	1.040E-04	3.307E-02
RT	A*11:01	233	V	E	Adaptado	4	141	7	1126	8.700E-04	1.440E-01
RT	B*07:02	244	I	I	no-Adaptado	243	7	1024	16	4.584E-04	9.561E-02
RT	A*01:01	244	V	I	no-Adaptado	1	273	19	997	1.290E-03	1.775E-01
RT	B*57:01	245	V	V	no-Adaptado	4	58	871	364	6.875E-28	3.872E-24
RT	B*58:01	245	V	V	no-Adaptado	5	41	870	381	1.651E-19	4.648E-16
RT	A*29:02	245	E	V	no-Adaptado	5	97	133	1050	1.695E-05	6.888E-03
RT	B*14:01	245	M	V	no-Adaptado	0	30	118	1117	1.429E-03	1.892E-01
RT	B*53:01	245	V	V	no-Adaptado	24	32	851	390	5.629E-04	1.115E-01
RT	B*58:01	245	E	V	Adaptado	22	23	117	1135	1.821E-13	2.393E-10
RT	B*57:01	245	E	V	Adaptado	26	39	113	1119	4.081E-11	3.924E-08
RT	B*57:01	245	K	V	Adaptado	17	45	62	1173	7.415E-08	4.792E-05
RT	B*57:01	245	L	V	Adaptado	5	57	11	1224	6.576E-05	2.215E-02
RT	B*58:01	245	L	V	Adaptado	4	42	12	1239	1.941E-04	5.350E-02
RT	B*53:01	245	M	V	Adaptado	11	38	112	1129	6.233E-04	1.143E-01
RT	B*07:05	245	Q	V	Adaptado	2	8	18	1266	6.414E-04	1.160E-01
RT	B*53:01	248	E	E	no-Adaptado	36	15	1158	79	8.921E-05	2.883E-02
RT	A*33:03	248	E	E	no-Adaptado	35	12	1149	82	9.544E-04	1.499E-01
RT	B*41:02	248	E	E	no-Adaptado	9	5	1185	89	1.264E-03	1.766E-01
RT	B*53:01	248	D	E	Adaptado	10	41	45	1188	4.872E-04	1.000E-01
RT	B*53:01	248	N	E	Adaptado	4	47	10	1228	5.924E-04	1.115E-01
RT	B*41:02	248	D	E	Adaptado	4	10	51	1219	7.986E-04	1.351E-01
RT	B*53:01	250	D	D	no-Adaptado	40	9	1188	53	1.136E-04	3.562E-02
RT	B*42:01	272	P	P	no-Adaptado	6	32	567	698	3.906E-04	8.798E-02
RT	B*42:01	272	S	P	Adaptado	11	27	64	1201	7.447E-06	3.191E-03
RT	A*02:06	272	S	P	Adaptado	12	51	62	1168	1.669E-04	4.837E-02
RT	A*30:02	272	P	P	Adaptado	34	16	537	706	4.389E-04	9.470E-02
RT	A*02:06	274	I	I	no-Adaptado	60	4	1233	9	2.376E-04	6.163E-02
RT	A*11:01	274	I	I	no-Adaptado	159	4	1126	9	8.729E-04	1.440E-01
RT	A*02:06	274	V	I	Adaptado	4	60	7	1235	3.101E-04	7.640E-02
RT	A*11:01	274	V	I	Adaptado	4	159	7	1128	6.200E-04	1.142E-01
RT	A*30:01	275	K	K	no-Adaptado	81	7	1194	28	9.267E-04	1.638E-01
RT	A*03:01	275	Q	K	Adaptado	9	285	3	1013	2.265E-04	6.013E-02
RT	A*02:06	276	V	V	no-Adaptado	53	11	1181	61	2.541E-07	1.518E-04
RT	A*02:06	276	I	V	Adaptado	11	53	54	1188	2.023E-07	1.246E-04

RT	A*03:01	277	K	K	no-Adaptado	16	280	631	384	2.668E-87	1.052E-82
RT	A*03:01	277	R	K	Adaptado	276	20	381	634	2.534E-83	4.994E-79
RT	C*17:01	278	Q	Q	no-Adaptado	42	12	1203	28	1.259E-06	6.707E-04
RT	C*17:01	278	H	Q	Adaptado	6	48	18	1213	4.468E-04	9.470E-02
RT	A*30:01	281	K	K	no-Adaptado	51	20	1191	53	2.024E-10	1.813E-07
RT	A*30:01	281	R	K	Adaptado	20	51	49	1195	5.102E-11	4.788E-08
RT	B*37:01	284	R	R	no-Adaptado	21	4	1255	25	3.683E-04	8.463E-02
RT	A*29:02	286	T	T	no-Adaptado	92	39	850	314	3.318E-04	7.517E-02
RT	A*11:01	288	S	A	Adaptado	15	129	81	1071	5.631E-04	1.083E-01
RT	B*35:02	294	P	P	no-Adaptado	15	6	1164	116	4.301E-05	1.541E-02
RT	B*52:01	294	P	P	Adaptado	40	1	1138	121	8.946E-04	1.449E-01
RT	A*02:01	296	T	T	no-Adaptado	486	12	788	7	5.601E-04	1.082E-01
RT	A*02:01	296	S	T	Adaptado	12	488	6	787	3.714E-04	8.463E-02
RT	A*01:01	296	S	T	Adaptado	7	275	11	1002	7.610E-04	1.428E-01
RT	B*35:03	297	E	E	no-Adaptado	17	36	654	594	9.907E-07	5.350E-04
RT	B*07:02	297	R	E	no-Adaptado	2	248	43	1011	4.241E-04	9.341E-02
RT	B*39:01	297	E	E	no-Adaptado	21	35	649	595	6.744E-04	1.203E-01
RT	B*48:01	297	A	E	no-Adaptado	6	29	241	1025	1.340E-03	1.815E-01
RT	A*26:01	297	E	E	no-Adaptado	53	56	604	561	1.498E-03	1.929E-01
RT	B*35:03	297	A	E	Adaptado	19	34	228	1020	2.643E-07	1.532E-04
RT	A*02:01	297	V	E	Adaptado	40	462	36	769	3.589E-04	8.322E-02
RT	C*08:02	297	T	E	Adaptado	4	88	20	1167	7.509E-04	1.298E-01
RT	C*07:01	297	A	E	Adaptado	74	262	172	787	1.416E-03	1.892E-01
RT	B*15:01	309	I	I	no-Adaptado	135	6	1157	5	3.030E-04	7.559E-02
RT	B*48:01	309	I	I	no-Adaptado	36	0	1244	11	1.187E-03	1.708E-01
RT	B*15:01	311	K	K	no-Adaptado	110	32	1037	124	4.355E-05	1.546E-02
RT	C*12:02	311	K	K	no-Adaptado	62	14	1067	141	7.962E-04	1.351E-01
RT	C*04:01	311	R	K	no-Adaptado	18	255	133	889	9.483E-04	1.495E-01
RT	A*02:01	311	K	K	no-Adaptado	422	85	707	70	1.479E-03	1.918E-01
RT	A*02:01	311	R	K	Adaptado	84	418	70	735	1.922E-05	7.733E-03
RT	B*15:01	311	R	K	Adaptado	33	156	118	977	1.575E-03	1.989E-01
RT	C*04:01	311	K	K	Adaptado	265	20	875	135	9.092E-04	1.614E-01
RT	C*07:02	312	T	E	no-Adaptado	0	311	14	970	7.420E-04	1.289E-01
RT	C*12:02	313	P	P	no-Adaptado	22	4	1256	13	1.388E-04	4.146E-02
RT	B*15:01	317	V	V	no-Adaptado	103	38	1078	84	3.947E-12	4.322E-09
RT	A*30:01	317	A	V	no-Adaptado	4	89	110	1090	4.466E-04	9.470E-02
RT	B*15:01	317	A	V	Adaptado	37	104	79	1083	6.289E-12	6.524E-09
RT	A*30:01	317	V	V	Adaptado	89	4	1086	116	2.154E-04	5.817E-02
RT	A*02:01	317	A	V	Adaptado	65	445	49	734	1.187E-03	1.708E-01
RT	C*04:01	321	P	P	no-Adaptado	242	8	1038	8	2.684E-04	6.827E-02
RT	C*04:01	321	S	P	Adaptado	7	243	7	1039	2.354E-04	6.144E-02
RT	B*15:01	322	S	S	no-Adaptado	109	32	1007	156	3.443E-05	1.257E-02
RT	B*15:01	322	T	S	Adaptado	29	113	129	1033	2.088E-05	8.231E-03
RT	B*44:03	322	T	S	Adaptado	25	132	132	994	2.673E-05	1.023E-02
RT	C*07:04	322	T	S	Adaptado	16	83	142	1044	6.108E-04	1.136E-01
RT	C*07:04	322	A	S	Adaptado	3	75	20	1175	1.336E-03	1.815E-01
RT	C*07:02	326	I	I	no-Adaptado	291	45	839	106	2.054E-04	5.584E-02
RT	B*53:01	326	V	I	no-Adaptado	0	52	138	1116	1.557E-03	1.973E-01
RT	B*53:01	326	I	I	Adaptado	52	0	1095	159	4.724E-04	9.801E-02

RT	C*07:01	327	A	A	Adaptado	317	3	933	27	9.179E-04	1.471E-01
RT	C*05:01	329	I	I	no-Adaptado	117	67	848	264	9.125E-07	4.996E-04
RT	B*44:02	329	L	I	Adaptado	47	125	184	950	1.166E-04	3.592E-02
RT	C*05:01	333	G	G	no-Adaptado	150	31	991	115	7.420E-04	1.289E-01
RT	A*30:02	333	G	G	no-Adaptado	33	17	1132	134	2.039E-05	7.656E-03
RT	C*03:03	333	G	G	no-Adaptado	103	21	1045	127	1.272E-03	1.997E-01
RT	C*05:01	333	E	G	Adaptado	30	152	106	1002	3.534E-04	8.293E-02
RT	B*13:02	333	G	G	Adaptado	74	6	1067	140	4.220E-04	9.341E-02
RT	A*30:02	333	E	G	Adaptado	15	35	125	1141	5.575E-05	1.772E-02
RT	B*44:02	333	E	G	Adaptado	24	153	113	1006	1.085E-03	1.771E-01
RT	B*15:01	334	Q	Q	no-Adaptado	57	84	771	392	5.320E-12	5.668E-09
RT	A*30:02	334	Q	Q	no-Adaptado	26	46	795	429	7.161E-11	6.565E-08
RT	B*13:02	334	Q	Q	no-Adaptado	28	46	793	429	9.936E-09	6.995E-06
RT	C*08:02	334	Q	Q	no-Adaptado	74	51	747	424	1.774E-04	4.994E-02
RT	B*42:01	334	L	Q	no-Adaptado	3	57	222	1020	1.201E-03	1.721E-01
RT	C*05:01	334	H	Q	no-Adaptado	9	179	83	1025	1.206E-03	1.909E-01
RT	B*15:01	334	L	Q	Adaptado	55	86	170	993	6.105E-15	1.060E-11
RT	A*30:02	334	Y	Q	Adaptado	12	38	14	1252	3.032E-12	3.515E-09
RT	B*13:02	334	H	Q	Adaptado	12	38	81	1164	2.860E-05	1.071E-02
RT	C*14:02	334	Q	Q	Adaptado	42	15	779	460	5.177E-04	1.029E-01
RT	B*18:01	334	E	Q	Adaptado	8	90	73	1126	1.019E-03	1.562E-01
RT	A*11:01	334	N	Q	Adaptado	10	136	29	1122	1.205E-03	1.722E-01
RT	A*30:02	334	H	Q	Adaptado	17	33	75	1191	2.846E-08	2.003E-05
RT	B*15:01	334	N	Q	Adaptado	10	131	31	1132	1.260E-04	3.652E-02
RT	A*02:01	334	E	Q	Adaptado	32	483	51	730	1.630E-04	4.492E-02
RT	B*44:03	334	E	Q	Adaptado	19	97	64	1126	9.554E-04	1.666E-01
RT	A*30:02	335	G	G	no-Adaptado	34	16	1179	87	1.908E-09	1.504E-06
RT	A*30:02	335	D	G	Adaptado	10	40	30	1236	7.937E-10	6.518E-07

Se muestra la dirección de cada asociación como Adaptado y no-Adaptado. La columna VV-FF denotan una tabla de contingencia de 2x2. VV, el número de individuos que expresan el alelo HLA y el aminoácido seleccionado; VF número de individuos que expresan el alelo HLA, pero no el aminoácido seleccionado y así sucesivamente. Todas las asociaciones son  $q < 0.2$ .



**Tabla S 7 Comparación de la fuerza de selección para los polimorfismos asociados a HLA en Gag y PR-RT entre México y Canadá/EUA**

Proteína	Alelos HLA	Cod on VIH	Aminoácido Asociado	lnOR*		Valor de p		Comparaciones	
				México	Canadá/EUA	México	Canadá/EUA	Valor de p	Valor de q
Gag	C*08:02	12	D	0.161	-1.356	4.51E-01	1.10E-03	0.0049	0.0380
Gag	A*33:03	12	E	-0.410	-1.025	2.39E-02	5.29E-04	0.5949	0.7175
Gag	A*11:01	12	K	0.309	0.400	3.14E-02	2.98E-04	0.6636	0.7765
Gag	B*49:01	12	D	1.810	2.202	1.08E-04	3.60E-07	0.6000	0.7216
Gag	B*49:01	12	E	-2.388	-2.903	9.26E-09	1.35E-07	0.9180	0.9707
Gag	B*38:01	15	A	1.634	-6.000	1.43E-04	4.25E-01	0.0332	0.1044
Gag	A*23:01	15	S	0.843	2.233	4.21E-01	1.13E-03	0.2897	0.4270
Gag	C*03:04	15	T	0.307	1.307	6.73E-01	1.13E-03	0.0028	0.0295
Gag	C*03:03	18	K	6.000	0.098	1.77E-06	2.19E-01	0.0000	0.0003
Gag	C*03:03	18	R	-6.000	-0.173	6.89E-06	5.85E-01	0.0000	0.0015
Gag	A*34:02	18	R	-6.000	1.344	2.08E-01	2.94E-04	0.0041	0.0346
Gag	A*03:01	18	R	-0.750	-0.907	8.30E-02	2.43E-04	0.9773	0.9970
Gag	A*34:02	18	K	0.125	-2.267	9.03E-01	1.10E-04	0.0803	0.1803
Gag	B*15:01	20	R	-0.060	-1.011	5.98E-01	4.09E-04	0.2500	0.3904
Gag	A*03:01	20	R	-0.299	-1.273	2.11E-01	1.58E-04	0.1059	0.2172
Gag	A*03:01	20	Q	-0.364	1.504	8.27E-01	7.20E-05	0.0384	0.1147
Gag	B*15:01	26	R	2.932	2.686	2.45E-22	2.14E-38	0.0074	0.0473
Gag	A*26:01	26	S	1.510	-0.749	3.34E-04	3.57E-01	0.1111	0.2252
Gag	A*68:01	26	K	0.157	1.321	7.82E-01	9.33E-04	0.3047	0.4406
Gag	A*30:01	26	K	-1.730	-0.885	6.76E-05	6.62E-04	0.9586	0.9955
Gag	B*08:01	26	R	-0.990	0.398	8.34E-01	4.55E-04	0.0103	0.0556
Gag	A*30:01	26	N	2.390	2.179	4.03E-06	2.63E-05	0.2379	0.3787
Gag	A*30:01	26	S	1.538	2.244	6.94E-01	9.15E-06	0.0080	0.0493
Gag	B*15:01	26	K	-1.836	-2.035	2.34E-13	1.12E-28	0.0079	0.0489
Gag	A*30:01	28	K	-1.798	-1.554	4.77E-12	1.96E-19	0.0166	0.0718
Gag	A*30:01	28	Q	0.731	0.325	3.04E-03	6.36E-04	0.9904	0.9970
Gag	B*45:01	28	K	1.355	-0.790	4.62E-02	4.77E-04	0.0001	0.0037
Gag	A*30:01	28	R	2.294	1.613	6.54E-07	3.54E-05	0.7396	0.8363
Gag	A*03:01	28	R	1.135	1.171	2.46E-05	5.99E-11	0.0937	0.2030
Gag	A*03:01	28	Q	1.873	1.560	3.52E-15	3.16E-35	0.2464	0.3874
Gag	A*03:01	28	K	-1.990	-2.335	2.54E-20	1.23E-66	0.0000	0.0015
Gag	C*03:04	30	K	0.109	0.109	1.60E-01	1.01E-03	0.0052	0.0394
Gag	C*01:02	30	Q	0.389	-1.541	1.29E-01	8.44E-06	0.0001	0.0041
Gag	A*24:02	30	K	-1.009	-1.241	3.46E-11	1.59E-11	0.3090	0.4456
Gag	A*24:02	30	R	1.045	1.477	1.09E-14	1.84E-20	0.2611	0.3998
Gag	B*49:01	34	I	1.143	0.546	2.05E-04	1.54E-01	0.0446	0.1280
Gag	B*49:01	34	L	-0.846	-0.280	1.96E-04	4.15E-02	0.0758	0.1754
Gag	B*35:03	34	I	1.699	0.510	7.13E-04	1.43E-02	0.0266	0.0935
Gag	B*48:01	34	I	0.221	0.057	3.83E-01	8.41E-04	0.0301	0.0997
Gag	C*03:04	34	L	0.626	0.853	2.35E-03	5.49E-10	0.0189	0.0769
Gag	C*03:04	34	I	-0.461	-0.821	1.31E-01	1.87E-10	0.0272	0.0945
Gag	A*02:06	44	F	-0.743	6.000	2.39E-04	3.98E-01	0.2484	0.3899
Gag	C*03:04	46	I	0.590	0.676	7.15E-03	3.23E-03	0.3774	0.5209
Gag	B*40:01	46	V	-0.318	-0.576	8.73E-01	8.87E-04	0.4968	0.6259
Gag	C*03:04	46	V	-0.457	-0.370	1.10E-01	3.66E-04	0.1929	0.3242
Gag	B*52:01	53	S	-0.133	1.336	4.61E-01	1.23E-03	0.0696	0.1689
Gag	B*52:01	53	T	0.204	-1.281	3.02E-01	1.10E-03	0.0643	0.1624
Gag	C*08:01	53	T	-0.530	-2.099	4.97E-02	2.38E-04	0.1707	0.2980
Gag	C*08:01	53	S	0.450	2.154	1.33E-01	2.12E-04	0.1041	0.2148
Gag	A*68:03	54	A	0.370	-0.003	1.55E-02	9.27E-01	0.1605	0.2888
Gag	A*02:05	54	S	1.486	0.087	1.53E-02	1.21E-03	0.9887	0.9970
Gag	B*49:01	54	S	-0.620	-1.234	1.68E-02	1.13E-03	0.4312	0.5713
Gag	B*49:01	54	P	0.887	2.206	3.99E-01	1.11E-03	0.3007	0.4374
Gag	B*35:08	54	P	-6.000	2.133	5.18E-01	8.60E-04	0.0281	0.0965
Gag	C*12:03	54	P	0.003	0.790	8.70E-01	1.82E-04	0.0163	0.0713
Gag	A*02:05	54	A	-1.859	-0.475	3.16E-03	1.49E-04	0.2961	0.4320
Gag	A*68:02	54	A	-0.905	-1.642	5.60E-02	1.73E-09	0.0048	0.0373
Gag	A*68:01	55	G	0.518	0.392	6.55E-01	9.62E-04	0.0009	0.0144
Gag	B*49:01	55	E	-0.675	-1.307	6.07E-02	4.42E-04	0.2217	0.3601
Gag	B*14:02	55	D	-1.737	-6.000	4.69E-03	4.39E-04	0.2775	0.4123

Gag	A*26:01	55	G	-0.204	1.031	9.11E-01	3.89E-04	0.0110	0.0574
Gag	C*12:03	58	K	-6.000	-0.021	7.90E-05	5.77E-01	0.0001	0.0041
Gag	B*49:01	58	R	-0.505	-1.791	5.74E-02	2.73E-05	0.1367	0.2590
Gag	B*49:01	58	K	0.630	1.791	1.06E-03	8.65E-07	0.0906	0.1985
Gag	A*74:01	59	Q	6.000	-2.057	2.90E-01	8.24E-04	0.0094	0.0530
Gag	A*74:01	59	K	-6.000	2.125	4.66E-01	3.62E-04	0.0355	0.1092
Gag	B*48:01	62	I	-0.176	2.278	1.51E-01	8.95E-04	0.0002	0.0058
Gag	B*40:01	62	G	-0.127	0.903	2.32E-01	6.26E-04	0.1184	0.2352
Gag	B*15:10	62	K	-6.000	2.359	6.36E-01	3.15E-04	0.0285	0.0972
Gag	C*14:02	62	G	-0.130	-0.320	8.54E-01	1.19E-04	0.0224	0.0837
Gag	C*07:04	65	Q	-1.781	-0.320	2.13E-04	9.69E-01	0.0600	0.1545
Gag	B*49:01	65	H	0.931	1.056	9.77E-01	5.98E-04	0.0192	0.0775
Gag	C*04:01	65	H	-0.048	0.658	6.54E-01	5.47E-04	0.0216	0.0818
Gag	A*30:01	66	P	-0.133	1.590	9.62E-01	1.27E-03	0.9809	0.9970
Gag	B*40:02	67	A	0.720	0.231	1.02E-05	2.22E-01	0.6536	0.7688
Gag	B*40:02	67	S	-0.699	-0.284	2.32E-05	1.78E-01	0.6735	0.7826
Gag	C*03:04	67	S	-0.505	-0.716	2.22E-02	1.18E-03	0.2729	0.4109
Gag	A*23:01	67	A	-0.424	-0.498	2.48E-01	6.17E-04	0.4469	0.5859
Gag	C*02:02	67	A	0.560	-0.133	2.74E-02	5.63E-04	0.0162	0.0713
Gag	C*03:04	67	A	0.379	0.680	2.64E-02	2.61E-05	0.1169	0.2330
Gag	B*40:02	68	L	-0.173	-1.575	4.65E-01	6.77E-04	0.0079	0.0489
Gag	B*38:01	69	P	-6.000	1.171	2.32E-01	5.81E-04	0.9782	0.9970
Gag	A*02:01	69	P	-0.156	0.532	6.78E-01	4.24E-04	0.5119	0.6391
Gag	B*58:01	69	K	0.851	1.208	1.10E-02	1.66E-04	0.9165	0.9701
Gag	B*50:01	70	T	-3.568	6.000	1.77E-04	5.42E-01	0.0320	0.1031
Gag	B*35:08	72	T	-6.000	1.366	6.03E-01	6.30E-04	0.1585	0.2874
Gag	B*57:01	75	V	2.028	-6.000	2.06E-04	2.79E-01	0.0062	0.0437
Gag	A*01:01	75	L	-0.258	-0.383	9.86E-01	1.12E-03	0.0489	0.1365
Gag	A*66:01	75	F	0.546	1.243	3.33E-02	6.29E-04	0.2521	0.3920
Gag	B*57:03	75	I	-6.000	1.789	5.56E-01	3.20E-04	0.0873	0.1920
Gag	A*01:01	75	F	-0.243	0.836	8.88E-01	1.13E-04	0.1090	0.2223
Gag	C*06:02	76	K	0.673	0.340	3.24E-04	6.46E-01	0.0066	0.0449
Gag	B*15:10	76	K	-0.378	-1.062	2.38E-01	7.34E-04	0.0468	0.1322
Gag	B*15:10	76	R	0.102	1.129	9.36E-01	4.25E-04	0.0061	0.0431
Gag	A*01:01	76	R	-0.453	-0.514	2.57E-02	3.04E-04	0.4872	0.6175
Gag	A*01:01	76	K	0.484	0.575	2.85E-02	1.08E-04	0.3977	0.5399
Gag	B*18:01	78	L	-0.505	-1.360	6.53E-01	7.34E-04	0.2583	0.3981
Gag	A*29:02	79	F	-0.602	-1.311	6.81E-02	3.09E-04	0.9253	0.9733
Gag	A*01:01	79	F	0.622	0.832	7.31E-03	5.55E-08	0.0589	0.1535
Gag	C*14:02	79	Y	-2.443	-2.208	2.85E-08	2.65E-08	0.9731	0.9970
Gag	A*01:01	79	Y	-0.531	-0.827	9.82E-03	8.50E-10	0.0123	0.0610
Gag	C*14:02	79	H	3.758	3.782	4.54E-09	1.00E-10	0.7696	0.8627
Gag	B*18:01	81	L	-6.000	1.877	1.59E-01	1.04E-03	0.0189	0.0769
Gag	A*29:02	81	T	0.337	1.010	7.18E-01	5.04E-04	0.0245	0.0893
Gag	B*07:02	81	A	-0.560	-0.632	8.24E-01	2.89E-04	0.5290	0.6522
Gag	A*68:01	81	T	-0.151	-0.595	4.70E-01	2.73E-04	0.0757	0.1754
Gag	C*14:02	81	A	1.946	2.616	4.72E-02	5.03E-07	0.1619	0.2908
Gag	C*14:02	81	T	-1.884	-2.593	5.58E-03	4.83E-08	0.7428	0.8380
Gag	B*15:01	82	V	0.666	-0.465	1.16E-01	4.94E-04	0.0000	0.0004
Gag	B*15:01	82	I	-0.812	0.494	4.25E-02	2.99E-04	0.0000	0.0002
Gag	B*35:01	83	V	0.991	1.199	5.14E-04	6.89E-02	0.0405	0.1193
Gag	B*35:01	83	A	-0.747	-1.203	3.29E-04	1.48E-02	0.0155	0.0702
Gag	A*02:01	83	V	-1.045	-6.000	1.04E-01	5.79E-05	0.0245	0.0893
Gag	A*30:01	84	V	0.158	-0.646	1.00E+0	3.83E-04	0.0322	0.1032
Gag	A*30:01	84	T	-0.134	0.666	9.90E-01	3.66E-04	0.0289	0.0982
Gag	C*14:02	84	T	-0.992	-1.047	1.49E-01	1.40E-04	0.3977	0.5399
Gag	A*11:01	84	V	0.318	0.329	6.37E-02	1.13E-05	0.4223	0.5644
Gag	A*11:01	84	T	-0.344	-0.347	3.34E-02	5.82E-06	0.6992	0.8004
Gag	C*02:02	86	Y	-0.535	0.845	1.00E+0	9.59E-04	0.2593	0.3981
Gag	C*14:02	86	Y	6.000	-2.121	4.70E-01	3.83E-04	0.0206	0.0801
Gag	A*11:01	89	H	-0.003	-1.599	9.93E-01	2.92E-04	0.1789	0.3070
Gag	B*45:01	90	Q	-0.975	-0.448	1.02E-04	4.20E-01	0.3326	0.4684
Gag	C*03:02	90	R	2.197	-6.000	3.35E-04	1.54E-01	0.0031	0.0314
Gag	B*35:03	90	R	-6.000	-0.209	4.08E-01	3.82E-03	0.2218	0.3601
Gag	A*30:01	90	K	-6.000	1.836	2.18E-01	1.05E-03	0.0153	0.0698
Gag	C*05:01	90	Q	-0.013	0.515	7.01E-01	9.69E-04	0.1845	0.3137

Gag	A*33:01	90	Q	0.513	0.536	9.49E-02	7.71E-04	0.1500	0.2754
Gag	A*11:01	90	Q	-0.472	-1.060	3.65E-01	4.14E-04	0.1840	0.3134
Gag	A*11:01	91	Q	1.096	0.432	3.20E-05	6.56E-01	0.7633	0.8572
Gag	A*33:03	91	G	1.973	0.571	7.70E-06	2.73E-01	0.0101	0.0546
Gag	A*11:01	91	K	-1.082	-0.467	5.80E-05	2.81E-01	0.3887	0.5320
Gag	A*31:01	91	R	-0.352	-0.494	3.48E-05	8.06E-04	0.6704	0.7819
Gag	A*31:01	91	K	0.280	0.890	2.26E-04	1.79E-04	0.2848	0.4210
Gag	A*68:01	91	G	-0.300	0.375	5.72E-01	1.74E-04	0.3115	0.4465
Gag	A*11:01	91	N	0.231	0.849	2.86E-01	3.19E-05	0.0200	0.0794
Gag	C*06:02	91	K	0.081	0.373	1.27E-01	2.08E-06	0.1522	0.2778
Gag	A*11:01	91	G	0.406	0.905	1.26E-01	2.95E-07	0.1738	0.3023
Gag	A*34:02	92	I	6.000	-1.155	4.46E-01	1.67E-03	0.0983	0.2073
Gag	C*12:03	93	E	-0.350	0.089	3.55E-02	9.43E-01	0.8053	0.8893
Gag	B*51:01	93	E	0.412	0.372	6.91E-03	7.04E-03	0.6130	0.7304
Gag	B*08:01	93	D	0.476	0.413	2.90E-02	3.67E-03	0.9778	0.9970
Gag	C*06:02	93	E	-0.457	-0.318	1.32E-05	6.59E-04	0.0798	0.1802
Gag	A*31:01	93	D	-0.115	-0.232	2.59E-01	2.87E-04	0.0018	0.0205
Gag	C*14:02	93	D	-0.047	-0.639	8.76E-02	2.37E-04	0.0832	0.1847
Gag	A*11:01	93	E	0.200	0.655	6.18E-02	9.65E-05	0.0692	0.1689
Gag	A*11:01	93	D	-0.287	-0.672	6.51E-02	9.05E-05	0.1654	0.2934
Gag	B*08:01	93	E	-0.316	-0.506	1.22E-01	2.44E-05	0.4989	0.6268
Gag	B*40:01	93	D	0.943	1.190	1.84E-01	2.35E-14	0.3164	0.4511
Gag	B*40:01	93	E	-1.108	-1.402	1.60E-01	4.24E-16	0.2914	0.4277
Gag	A*31:01	94	V	-0.092	-0.685	7.18E-01	2.98E-06	0.0000	0.0016
Gag	A*31:01	94	I	0.092	0.690	7.18E-01	2.76E-06	0.0000	0.0016
Gag	B*08:01	94	I	-0.246	0.438	9.93E-01	2.53E-06	0.0179	0.0753
Gag	B*08:01	94	V	0.246	-0.462	9.93E-01	1.93E-06	0.0158	0.0707
Gag	B*40:01	94	V	0.623	-0.703	5.69E-01	9.29E-08	0.0329	0.1040
Gag	B*40:01	94	I	-0.623	0.707	5.69E-01	7.97E-08	0.0326	0.1040
Gag	B*52:01	95	R	0.007	-0.665	9.29E-01	1.09E-03	0.0016	0.0193
Gag	B*52:01	95	K	0.230	2.241	4.15E-01	3.71E-04	0.0016	0.0199
Gag	A*03:01	95	K	-0.108	-0.658	8.31E-01	5.49E-07	0.0322	0.1032
Gag	A*03:01	95	R	0.047	0.702	8.50E-01	6.91E-08	0.0051	0.0394
Gag	C*07:01	99	E	-0.491	-1.120	6.55E-01	3.23E-04	0.0111	0.0574
Gag	B*44:02	105	E	-0.440	-1.977	5.30E-01	1.46E-04	0.0350	0.1084
Gag	C*03:02	108	Q	6.000	-0.611	4.35E-01	1.94E-03	0.0520	0.1407
Gag	B*49:01	110	K	0.986	-1.105	1.62E-01	6.97E-04	0.0367	0.1115
Gag	A*24:02	110	K	0.304	1.018	3.64E-01	3.02E-04	0.0941	0.2030
Gag	C*08:01	113	Q	0.888	-6.000	3.55E-04	3.19E-01	0.1861	0.3154
Gag	B*14:02	113	Q	0.745	0.766	7.29E-03	9.51E-03	0.5211	0.6465
Gag	A*68:01	113	N	0.019	1.197	6.04E-01	1.02E-03	0.6515	0.7672
Gag	A*68:02	113	E	-6.000	-0.984	5.83E-02	2.82E-04	0.9652	0.9970
Gag	C*06:02	113	K	-0.298	-0.240	8.59E-01	5.83E-06	0.7523	0.8467
Gag	B*18:01	114	K	1.264	-0.092	3.83E-04	7.58E-01	0.0071	0.0460
Gag	B*49:01	114	T	2.408	-6.000	2.27E-04	3.97E-01	0.0802	0.1803
Gag	B*39:06	115	E	-0.263	0.677	8.97E-01	2.04E-04	0.0007	0.0126
Gag	A*24:02	118	E	-1.202	-3.122	3.66E-04	4.35E-01	0.8145	0.8945
Gag	B*48:01	118	T	1.062	2.360	4.98E-03	5.99E-04	0.0982	0.2073
Gag	C*03:03	119	A	0.353	0.410	2.37E-01	1.22E-03	0.4959	0.6259
Gag	B*49:01	119	T	0.031	1.627	8.71E-01	8.57E-04	0.0730	0.1726
Gag	C*05:01	120	A	-1.056	-0.776	3.10E-02	8.04E-05	0.4824	0.6138
Gag	C*05:01	120	T	1.202	1.146	3.06E-02	6.29E-07	0.5241	0.6486
Gag	B*44:02	121	G	0.707	0.403	1.16E-03	2.18E-02	0.7866	0.8735
Gag	B*14:02	121	D	-0.750	-0.752	1.27E-04	1.12E-02	0.9043	0.9603
Gag	B*08:01	121	S	0.509	1.011	9.36E-01	1.07E-03	0.9993	0.9993
Gag	B*44:02	121	A	0.208	0.917	4.28E-01	8.61E-04	0.6305	0.7469
Gag	C*08:02	121	A	0.277	1.215	2.78E-01	2.99E-04	0.4300	0.5705
Gag	C*05:01	121	D	-0.450	-0.754	3.80E-02	4.77E-07	0.1205	0.2376
Gag	C*05:01	122	T	-0.194	-0.654	2.54E-01	1.66E-03	0.1244	0.2418
Gag	C*03:02	122	T	-0.146	2.171	3.35E-01	7.02E-04	0.0205	0.0799
Gag	C*15:02	122	T	-0.333	-0.394	6.04E-01	6.41E-04	0.0060	0.0430
Gag	C*02:02	122	T	0.212	0.569	1.53E-01	5.02E-04	0.9760	0.9970
Gag	B*14:02	122	A	0.133	1.104	3.55E-01	2.19E-04	0.0106	0.0568
Gag	B*38:01	123	K	0.313	1.835	5.30E-01	8.72E-04	0.0512	0.1390
Gag	C*05:01	123	E	0.671	0.872	1.64E-01	8.19E-04	0.1856	0.3152
Gag	C*05:01	123	G	-0.614	-0.715	9.00E-02	1.11E-04	0.2419	0.3826

Gag	C*05:01	124	S	-0.791	0.678	4.87E-01	2.29E-04	0.0043	0.0352
Gag	C*05:01	124	N	-0.001	-0.597	3.88E-01	1.28E-04	0.0356	0.1092
Gag	C*14:02	125	K	1.850	1.124	7.37E-01	8.43E-04	0.0602	0.1548
Gag	B*50:01	126	S	-0.833	-0.145	1.78E-04	8.92E-01	0.0045	0.0362
Gag	C*05:01	126	S	-0.820	-0.336	1.11E-05	2.42E-01	0.0338	0.1062
Gag	B*14:02	126	N	-0.402	0.694	4.88E-01	1.01E-03	0.0046	0.0362
Gag	A*29:02	126	S	-0.098	-0.497	3.19E-01	9.71E-04	0.1937	0.3248
Gag	A*23:01	126	K	1.042	0.834	7.85E-02	5.26E-04	0.0939	0.2030
Gag	B*15:01	126	N	0.237	-1.233	9.24E-01	2.06E-04	0.0125	0.0614
Gag	A*11:01	126	G	1.132	1.262	2.11E-03	2.01E-04	0.6641	0.7765
Gag	B*15:01	126	S	-0.183	0.836	4.37E-01	1.91E-04	0.0445	0.1278
Gag	C*01:02	127	K	-0.019	0.606	6.68E-01	7.91E-04	0.0004	0.0086
Gag	A*11:01	127	Q	-1.028	-1.272	5.30E-04	1.26E-10	0.1240	0.2414
Gag	A*11:01	127	P	1.658	1.854	4.98E-06	1.04E-14	0.1238	0.2414
Gag	B*14:01	128	V	-1.572	6.000	4.82E-05	2.52E-02	0.0002	0.0052
Gag	A*32:01	128	V	0.456	6.000	4.52E-01	1.13E-03	0.0712	0.1707
Gag	B*52:01	130	H	-6.000	1.018	9.54E-02	4.92E-04	0.0200	0.0794
Gag	A*11:01	130	H	1.632	2.089	2.15E-05	8.05E-11	0.5793	0.7021
Gag	A*11:01	130	Q	-1.623	-1.831	9.10E-09	1.59E-13	0.7857	0.8735
Gag	B*39:01	132	Y	0.326	-1.005	3.92E-01	5.84E-04	0.0008	0.0137
Gag	B*39:01	132	F	-0.326	1.021	3.92E-01	4.91E-04	0.0008	0.0137
Gag	A*11:01	132	Y	-0.379	-1.673	3.79E-01	9.33E-10	0.0068	0.0449
Gag	A*11:01	132	F	0.379	1.696	3.79E-01	6.28E-10	0.0068	0.0449
Gag	B*27:05	136	Q	-1.205	-1.566	3.86E-01	2.88E-05	0.2901	0.4271
Gag	B*27:05	136	R	1.205	1.722	3.87E-01	1.58E-05	0.3013	0.4376
Gag	A*02:06	142	M	-0.449	-1.880	3.43E-01	1.24E-03	0.0249	0.0901
Gag	B*48:01	142	M	-0.737	-2.197	1.86E-01	1.17E-04	0.1144	0.2292
Gag	C*08:01	146	A	-0.783	0.021	1.87E-05	5.56E-02	0.8383	0.9140
Gag	C*08:01	146	P	0.644	0.095	1.39E-03	2.92E-02	0.9797	0.9970
Gag	B*14:02	146	A	-0.169	-1.164	1.00E+0	1.22E-02	0.0071	0.0460
Gag	A*11:01	146	A	0.291	0.280	7.91E-01	9.27E-04	0.7421	0.8380
Gag	B*13:02	146	A	0.466	-0.737	1.28E-01	2.94E-04	0.0001	0.0047
Gag	B*27:05	146	P	-0.034	0.132	9.11E-01	7.68E-05	0.1118	0.2261
Gag	B*48:01	146	A	-1.068	-1.036	4.07E-02	1.73E-05	0.1491	0.2750
Gag	B*48:01	146	P	0.678	1.585	1.51E-03	4.30E-06	0.0399	0.1182
Gag	B*57:03	146	A	-1.757	-1.519	8.09E-04	1.65E-07	0.3425	0.4779
Gag	C*08:02	146	P	0.154	1.002	2.43E-01	6.94E-08	0.0001	0.0047
Gag	B*14:02	146	P	0.035	1.201	5.54E-01	6.89E-08	0.0035	0.0331
Gag	B*13:02	146	S	1.242	2.890	1.66E-01	4.92E-08	0.2123	0.3479
Gag	B*39:01	146	P	-0.009	1.188	3.32E-01	4.80E-08	0.0000	0.0018
Gag	B*57:03	146	P	1.956	2.800	7.09E-05	4.69E-08	0.3653	0.5062
Gag	C*08:02	146	A	-0.312	-1.051	3.47E-01	3.90E-08	0.0196	0.0781
Gag	B*39:01	146	A	-0.345	-1.656	6.50E-03	6.34E-10	0.0017	0.0203
Gag	B*52:01	147	I	-0.858	0.140	1.45E-04	1.59E-01	0.2553	0.3957
Gag	B*15:10	147	I	0.545	-0.110	1.32E-01	1.17E-03	0.1027	0.2130
Gag	B*57:01	147	L	0.847	1.140	2.17E-01	1.28E-04	0.2045	0.3379
Gag	C*06:02	147	M	-0.570	1.396	3.42E-01	4.37E-05	0.0265	0.0935
Gag	B*15:01	147	L	-0.468	-1.004	7.52E-03	2.42E-05	0.9894	0.9970
Gag	B*14:02	147	I	0.614	1.567	1.53E-02	1.39E-05	0.0926	0.2023
Gag	B*15:01	147	I	0.558	1.102	2.27E-03	3.34E-06	0.7905	0.8759
Gag	B*14:02	147	L	-0.564	-1.633	1.88E-01	8.32E-07	0.0182	0.0759
Gag	A*25:01	147	I	-1.722	-1.631	1.88E-04	1.22E-09	0.8237	0.9017
Gag	A*25:01	147	L	1.546	1.724	9.32E-02	5.04E-10	0.3111	0.4465
Gag	B*57:01	147	I	-0.594	-1.967	2.95E-01	9.67E-15	0.0027	0.0291
Gag	B*13:02	147	L	2.412	2.201	1.07E-12	4.26E-15	0.8531	0.9266
Gag	B*13:02	147	I	-2.315	-2.458	2.98E-12	3.32E-17	0.5537	0.6743
Gag	B*53:01	148	T	1.946	1.478	6.48E-04	7.90E-03	0.9595	0.9955
Gag	A*29:02	148	A	0.317	0.248	7.55E-01	6.76E-04	0.1737	0.3023
Gag	C*06:02	148	S	-0.936	-0.421	2.41E-02	1.89E-04	0.1141	0.2292
Gag	B*13:02	148	S	0.063	-1.100	1.00E+0	7.85E-05	0.0017	0.0203
Gag	B*53:01	148	S	-1.852	-0.774	2.37E-06	3.58E-05	0.5019	0.6280
Gag	B*57:03	148	S	6.000	-2.355	5.28E-01	2.07E-06	0.0058	0.0425
Gag	B*57:03	148	T	-6.000	3.566	5.32E-01	8.48E-08	0.0033	0.0328
Gag	C*07:02	163	A	-0.163	6.000	9.85E-01	1.08E-03	0.0082	0.0496
Gag	B*57:03	163	A	6.000	-3.902	7.29E-01	1.65E-10	0.0030	0.0314
Gag	A*26:01	168	I	1.868	2.619	1.83E-03	7.53E-05	0.9114	0.9657

Gag	A*26:01	168	V	-1.948	-2.684	1.42E-03	3.19E-06	0.9821	0.9970
Gag	B*44:02	173	S	0.091	0.158	1.55E-01	1.06E-03	0.0082	0.0496
Gag	B*18:01	173	S	0.332	0.826	4.03E-01	3.94E-04	0.0394	0.1172
Gag	B*13:02	173	T	0.196	0.809	5.86E-01	3.33E-04	0.0277	0.0956
Gag	B*18:01	173	T	-0.370	-0.779	8.22E-01	2.96E-04	0.0101	0.0546
Gag	B*57:03	173	S	-1.397	-1.221	4.30E-02	8.45E-05	0.5488	0.6709
Gag	B*57:03	173	T	1.361	2.486	5.67E-02	3.85E-05	0.4810	0.6135
Gag	A*68:02	182	Q	-0.145	-2.243	7.18E-01	9.55E-07	0.0063	0.0437
Gag	C*08:02	186	T	-0.581	-2.915	5.64E-01	1.15E-04	0.0085	0.0504
Gag	A*26:01	200	I	0.515	1.050	4.82E-01	3.97E-04	0.4019	0.5434
Gag	B*52:01	203	E	-0.315	6.000	5.81E-04	2.05E-01	0.0986	0.2075
Gag	B*08:01	203	E	-0.771	-1.036	6.72E-01	5.05E-05	0.4643	0.5994
Gag	C*07:01	203	D	1.058	1.332	8.64E-02	1.11E-06	0.0712	0.1707
Gag	C*06:02	211	D	-1.226	-0.851	1.12E-02	1.59E-03	0.8759	0.9422
Gag	C*06:02	211	E	1.241	0.931	1.11E-02	8.92E-04	0.8776	0.9430
Gag	B*40:02	211	D	0.781	1.551	2.76E-03	4.96E-04	0.0763	0.1757
Gag	B*40:02	211	E	-0.862	-1.584	3.58E-03	4.88E-04	0.0490	0.1365
Gag	C*04:01	211	E	0.135	-0.385	3.86E-01	3.14E-04	0.0133	0.0638
Gag	C*03:02	211	E	6.000	-0.207	1.04E-01	2.19E-04	0.9610	0.9960
Gag	A*25:01	211	D	1.313	2.207	7.81E-01	1.11E-06	0.0945	0.2030
Gag	A*25:01	211	E	-1.171	-2.172	3.66E-01	3.20E-08	0.0690	0.1689
Gag	A*34:02	215	T	-6.000	3.242	5.74E-01	9.42E-04	0.1432	0.2694
Gag	B*40:02	218	A	1.043	1.356	2.17E-04	1.53E-04	0.2297	0.3693
Gag	B*40:02	218	V	-0.735	-1.113	2.95E-05	1.08E-04	0.2244	0.3625
Gag	A*32:01	219	P	0.637	2.122	5.10E-02	5.54E-03	0.2305	0.3699
Gag	B*58:01	219	H	-0.858	-0.922	3.54E-01	5.36E-04	0.7778	0.8686
Gag	B*57:01	219	Q	0.330	0.909	5.09E-01	2.79E-04	0.4249	0.5652
Gag	B*40:02	219	P	0.843	2.757	8.92E-02	6.65E-05	0.0770	0.1764
Gag	A*01:01	223	P	0.149	-6.000	1.00E+0	1.21E-03	0.0385	0.1147
Gag	B*08:01	223	A	-6.000	0.520	1.27E-01	1.05E-03	0.4760	0.6088
Gag	C*08:01	228	M	-0.252	-0.961	1.07E-01	1.24E-03	0.1127	0.2274
Gag	B*53:01	228	M	0.330	-1.110	9.16E-01	5.72E-04	0.2098	0.3445
Gag	B*58:01	228	I	0.766	1.034	9.49E-01	4.94E-04	0.1489	0.2750
Gag	B*58:01	228	M	-0.777	-1.172	6.06E-01	9.53E-05	0.3839	0.5269
Gag	A*26:01	230	D	-6.000	0.319	4.44E-05	4.28E-01	0.0002	0.0051
Gag	A*26:01	230	E	6.000	-0.293	4.49E-05	3.35E-01	0.0002	0.0056
Gag	B*57:03	242	T	-2.920	-3.382	1.21E-06	1.53E-22	0.0300	0.0997
Gag	B*57:03	242	N	3.131	3.492	1.53E-07	1.38E-24	0.0299	0.0997
Gag	B*58:01	242	T	-3.630	-4.297	3.09E-12	6.83E-49	0.0098	0.0538
Gag	B*58:01	242	N	3.871	4.435	1.55E-13	4.77E-53	0.0093	0.0530
Gag	B*57:01	242	T	-5.195	-5.673	1.12E-23	3.19E-62	0.1648	0.2934
Gag	B*57:01	242	N	5.469	5.523	2.27E-25	1.82E-63	0.2749	0.4123
Gag	C*01:02	248	G	-0.077	0.541	9.61E-01	5.23E-04	0.1596	0.2887
Gag	B*57:03	248	G	-1.225	-1.917	3.34E-02	1.45E-05	0.2689	0.4087
Gag	B*57:01	248	A	0.498	1.576	5.96E-01	7.41E-10	0.0013	0.0179
Gag	B*57:01	248	G	-0.569	-1.636	5.80E-01	2.59E-10	0.0008	0.0137
Gag	B*58:01	248	A	0.341	1.645	2.95E-01	1.07E-10	0.0185	0.0762
Gag	B*58:01	248	G	-0.665	-1.755	4.33E-01	4.13E-11	0.0207	0.0802
Gag	A*11:01	252	S	-1.011	-0.256	5.28E-06	7.93E-01	0.0166	0.0718
Gag	A*11:01	252	N	0.679	0.131	2.29E-04	1.49E-01	0.1754	0.3035
Gag	B*07:02	252	N	-0.051	0.492	2.37E-01	1.13E-03	0.0020	0.0229
Gag	B*53:01	252	H	-0.551	-0.668	4.74E-01	9.38E-04	0.1586	0.2874
Gag	B*07:02	252	S	0.263	-0.637	9.04E-01	5.22E-05	0.0013	0.0180
Gag	A*68:01	255	P	-0.618	-0.018	1.16E-04	3.46E-01	0.0036	0.0331
Gag	B*07:02	256	V	-0.059	-1.154	6.26E-01	4.96E-04	0.9395	0.9840
Gag	B*35:01	260	D	-0.499	-0.813	2.29E-02	1.16E-05	0.2592	0.3981
Gag	B*35:01	260	E	0.507	0.824	1.72E-02	1.31E-06	0.2943	0.4306
Gag	B*27:05	264	R	-2.544	-2.545	3.22E-04	1.87E-07	0.7328	0.8295
Gag	B*27:05	264	K	2.214	2.237	1.26E-06	1.54E-09	0.8646	0.9338
Gag	B*27:05	268	I	1.575	2.029	7.66E-02	1.37E-06	0.3169	0.4511
Gag	B*08:01	268	M	-0.692	-0.740	1.18E-01	5.95E-07	0.5696	0.6918
Gag	B*08:01	268	I	2.237	1.929	2.85E-04	3.18E-07	0.7040	0.8024
Gag	C*07:01	268	M	-0.635	-0.628	2.91E-03	1.93E-09	0.5271	0.6515
Gag	B*27:05	268	M	1.675	2.259	1.68E-01	5.38E-15	0.0184	0.0762
Gag	B*27:05	268	L	-1.789	-2.343	9.35E-03	3.42E-16	0.0260	0.0929
Gag	B*27:05	273	V	2.015	1.904	1.84E-02	6.27E-04	0.9248	0.9733

Gag	B*27:05	273	I	-2.015	-2.140	1.84E-02	7.58E-05	0.8652	0.9338
Gag	A*29:02	280	I	-0.787	-1.925	5.58E-01	2.14E-03	0.1145	0.2292
Gag	A*30:02	280	S	-0.340	1.936	2.44E-01	9.84E-04	0.0931	0.2026
Gag	A*29:02	280	A	-6.000	-6.000	6.82E-02	9.52E-04	0.9900	0.9970
Gag	C*01:02	280	V	-0.180	-1.091	9.08E-01	4.88E-04	0.0494	0.1365
Gag	B*52:01	280	A	1.238	1.972	7.15E-04	1.49E-04	0.1490	0.2750
Gag	B*52:01	280	T	-1.745	-1.752	8.63E-15	3.48E-06	0.8387	0.9140
Gag	B*52:01	280	S	3.146	3.438	3.18E-28	1.45E-10	0.3586	0.4977
Gag	B*39:06	286	R	-0.229	0.081	2.22E-04	7.61E-01	0.2671	0.4075
Gag	C*01:02	286	K	-0.674	-0.275	1.77E-04	1.78E-01	0.0131	0.0635
Gag	C*01:02	286	R	0.677	0.275	1.72E-04	1.78E-01	0.0134	0.0638
Gag	C*08:02	286	R	-0.550	-1.117	3.69E-02	1.53E-03	0.9807	0.9970
Gag	C*08:02	286	K	0.553	1.120	2.81E-02	1.45E-03	0.9226	0.9724
Gag	B*52:01	286	K	0.554	1.275	8.55E-03	9.61E-05	0.2768	0.4123
Gag	B*52:01	286	R	-0.551	-1.275	8.94E-03	9.61E-05	0.2762	0.4123
Gag	C*07:02	302	R	-0.960	-0.544	3.71E-04	3.93E-01	0.1216	0.2387
Gag	C*07:02	302	K	0.960	0.544	3.71E-04	3.93E-01	0.1216	0.2387
Gag	B*14:01	302	R	3.013	4.655	2.55E-12	2.72E-23	0.0124	0.0612
Gag	B*14:01	302	K	-3.013	-4.655	2.55E-12	2.72E-23	0.0124	0.0612
Gag	C*08:02	303	T	-0.833	-2.028	3.67E-03	1.91E-04	0.6112	0.7292
Gag	B*14:02	303	T	-1.096	-2.285	7.36E-03	1.04E-04	0.9560	0.9950
Gag	B*14:02	303	V	0.822	2.316	4.80E-01	8.33E-05	0.5164	0.6430
Gag	C*08:02	303	V	0.625	2.117	1.56E-01	7.62E-05	0.1474	0.2750
Gag	B*44:03	310	S	-0.780	-1.138	8.43E-02	7.02E-05	0.1283	0.2475
Gag	B*44:03	310	T	0.795	1.138	6.94E-02	7.02E-05	0.1343	0.2550
Gag	B*44:02	310	T	0.524	1.145	2.90E-01	5.01E-05	0.0689	0.1689
Gag	B*44:02	310	S	-0.647	-1.145	1.86E-01	5.01E-05	0.1101	0.2240
Gag	B*49:01	312	E	-1.117	-0.658	1.22E-01	2.69E-03	0.7043	0.8024
Gag	B*49:01	312	D	1.120	0.662	1.24E-01	2.55E-03	0.6697	0.7819
Gag	A*03:01	312	E	-0.023	-0.139	1.00E+0	9.88E-06	0.0555	0.1466
Gag	A*03:01	312	D	0.026	0.144	1.00E+0	8.20E-06	0.0549	0.1462
Gag	B*44:02	312	D	-0.391	-1.125	9.79E-02	4.75E-06	0.1206	0.2376
Gag	B*44:02	312	E	0.308	1.129	1.10E-01	3.10E-06	0.0767	0.1763
Gag	B*45:01	312	E	-0.937	-2.652	3.36E-03	3.06E-09	0.0806	0.1806
Gag	B*45:01	312	D	0.940	2.656	2.67E-03	2.87E-09	0.0828	0.1842
Gag	B*53:01	315	N	-1.008	-1.767	2.10E-01	2.94E-05	0.0082	0.0496
Gag	A*26:01	319	E	6.000	-1.758	6.88E-02	8.31E-04	0.9958	0.9972
Gag	B*40:02	319	E	1.330	-2.631	9.19E-02	1.59E-04	0.0078	0.0489
Gag	B*35:03	326	A	-1.672	-0.550	2.67E-02	1.72E-03	0.6870	0.7920
Gag	B*35:03	326	S	1.679	0.560	2.64E-02	1.68E-03	0.6720	0.7826
Gag	B*51:01	326	A	-1.114	-0.946	3.04E-05	1.16E-06	0.3916	0.5337
Gag	B*51:01	326	S	1.123	0.962	2.40E-05	7.53E-07	0.3993	0.5410
Gag	B*08:01	331	R	1.626	2.063	1.86E-02	7.75E-13	0.3161	0.4511
Gag	B*08:01	331	K	-1.585	-2.063	2.24E-02	7.75E-13	0.3205	0.4555
Gag	C*03:04	332	T	0.432	1.339	1.00E+0	4.10E-04	0.0502	0.1371
Gag	B*40:02	335	K	0.230	-2.172	8.04E-01	1.87E-04	0.0097	0.0536
Gag	B*40:02	335	R	-0.203	2.268	8.50E-01	1.53E-04	0.0090	0.0522
Gag	C*03:03	340	A	1.165	0.918	1.98E-05	1.76E-03	0.0319	0.1031
Gag	B*53:01	340	G	0.512	0.238	1.94E-02	1.61E-03	0.2505	0.3906
Gag	B*53:01	340	A	-0.565	-0.299	1.07E-02	1.12E-03	0.4336	0.5737
Gag	C*03:03	340	G	-1.245	-1.166	1.35E-06	1.29E-04	0.2147	0.3508
Gag	B*57:01	340	A	-0.487	-0.396	6.57E-01	6.42E-05	0.0689	0.1689
Gag	B*57:01	340	G	0.556	0.451	6.83E-01	2.29E-05	0.0733	0.1726
Gag	C*03:04	340	A	1.356	1.707	2.91E-10	2.98E-09	0.6950	0.7994
Gag	C*03:04	340	G	-1.521	-1.987	1.39E-09	1.18E-10	0.9443	0.9880
Gag	B*55:01	341	A	6.000	-2.782	6.61E-01	5.58E-05	0.1255	0.2435
Gag	B*48:01	342	S	1.072	0.224	1.75E-03	1.65E-01	0.4615	0.5971
Gag	B*48:01	342	T	-1.074	-1.043	3.84E-05	7.93E-02	0.3333	0.4684
Gag	B*57:03	342	T	-1.031	-1.381	9.78E-02	3.08E-04	0.1046	0.2153
Gag	B*57:03	342	S	1.087	1.443	8.48E-02	2.31E-04	0.1108	0.2250
Gag	A*02:06	342	S	0.476	1.125	2.58E-03	3.94E-05	0.4852	0.6158
Gag	A*02:06	342	T	-0.520	-1.234	2.07E-03	1.61E-05	0.4091	0.5501
Gag	A*11:01	357	S	1.020	0.972	4.11E-07	6.14E-06	0.0466	0.1321
Gag	A*11:01	357	G	-1.014	-0.940	1.49E-07	4.46E-07	0.1539	0.2805
Gag	B*07:02	357	G	1.078	2.498	3.69E-05	2.08E-28	0.0004	0.0077
Gag	B*07:02	357	S	-1.149	-2.786	4.36E-06	7.11E-29	0.0030	0.0314

Gag	B*07:02	362	V	-0.244	-0.517	3.51E-01	1.04E-04	0.1515	0.2772
Gag	B*07:02	362	I	0.244	0.526	5.01E-01	7.82E-05	0.1047	0.2153
Gag	B*48:01	370	I	1.679	-6.000	1.68E-05	3.31E-01	0.0273	0.0945
Gag	B*15:01	370	M	0.072	-1.912	9.60E-01	1.36E-04	0.0004	0.0077
Gag	B*15:01	371	T	-0.330	2.191	1.93E-01	2.38E-04	0.0004	0.0077
Gag	B*15:03	372	Q	1.889	-6.000	1.76E-04	5.91E-01	0.0177	0.0751
Gag	B*51:01	372	S	0.914	0.556	1.51E-06	9.30E-03	0.4645	0.5994
Gag	C*15:05	372	G	0.681	1.679	6.94E-02	1.24E-03	0.2983	0.4346
Gag	B*39:05	372	S	-0.175	0.902	4.25E-01	3.33E-04	0.0013	0.0180
Gag	C*15:02	372	S	1.117	1.277	2.30E-04	1.29E-04	0.4816	0.6135
Gag	C*15:05	372	N	-0.945	-1.556	1.65E-01	1.24E-04	0.1370	0.2591
Gag	A*68:02	372	N	-0.394	0.505	2.35E-02	6.24E-05	0.0002	0.0051
Gag	C*15:02	372	N	-1.034	-1.316	4.88E-06	1.20E-07	0.2234	0.3615
Gag	C*06:02	373	A	-0.016	-0.583	9.60E-02	1.06E-03	0.0194	0.0781
Gag	A*68:02	373	P	-0.109	-1.011	6.00E-02	1.02E-03	0.0744	0.1733
Gag	A*33:03	373	S	-1.338	0.324	7.48E-02	7.96E-04	0.0087	0.0513
Gag	B*45:01	374	P	1.438	-0.107	2.03E-04	2.64E-01	0.4676	0.6012
Gag	A*24:02	374	G	-6.000	0.475	1.10E-04	4.96E-01	0.0002	0.0051
Gag	B*50:01	374	A	-1.940	-0.674	9.62E-04	5.93E-02	0.7228	0.8210
Gag	C*07:04	374	N	1.139	-1.668	1.37E-01	1.15E-03	0.0013	0.0180
Gag	A*74:01	374	T	-0.424	1.805	1.49E-01	9.36E-04	0.0059	0.0425
Gag	B*27:05	374	A	0.225	-0.385	3.90E-01	8.29E-04	0.0155	0.0703
Gag	B*45:01	374	A	-1.662	-1.870	1.06E-04	1.77E-04	0.8190	0.8985
Gag	C*07:04	374	G	-6.000	1.701	7.36E-01	1.71E-04	0.1142	0.2292
Gag	B*45:01	374	T	0.904	1.858	2.22E-03	1.31E-05	0.1921	0.3233
Gag	C*01:02	375	A	-0.081	-0.567	4.67E-04	2.45E-03	0.2718	0.4109
Gag	B*15:10	375	N	-0.488	-1.225	7.29E-01	1.12E-03	0.2845	0.4210
Gag	C*05:01	375	A	0.198	-0.477	7.93E-01	8.11E-04	0.6593	0.7727
Gag	A*02:05	375	T	-0.439	-1.098	2.69E-01	4.71E-04	0.0058	0.0425
Gag	A*31:01	375	N	0.152	0.431	3.84E-01	2.88E-04	0.0095	0.0530
Gag	B*51:01	375	S	0.248	-6.000	6.18E-01	1.26E-04	0.0017	0.0203
Gag	C*07:04	376	M	-6.000	0.920	6.41E-01	1.15E-03	0.1303	0.2505
Gag	B*13:02	376	I	-0.527	-0.913	2.79E-01	3.34E-04	0.1188	0.2354
Gag	A*02:01	376	M	-0.147	0.210	9.70E-01	1.20E-04	0.0007	0.0126
Gag	B*08:01	378	I	0.018	0.994	1.10E-01	1.00E+00	0.5172	0.6433
Gag	B*08:01	378	M	-0.360	-0.750	6.12E-01	9.16E-04	0.3262	0.4618
Gag	C*07:04	378	I	1.578	1.163	1.29E-01	4.65E-06	0.5432	0.6648
Gag	C*07:04	378	M	-1.717	-1.141	3.60E-02	8.21E-08	0.4577	0.5953
Gag	C*07:01	380	K	0.165	-0.047	4.60E-01	2.22E-04	0.0012	0.0174
Gag	B*27:05	380	R	-0.839	-0.945	5.52E-01	3.35E-05	0.1477	0.2750
Gag	B*27:05	380	K	0.532	0.987	5.45E-01	7.54E-09	0.0284	0.0972
Gag	A*31:01	383	V	0.664	2.442	2.93E-01	1.69E-05	0.0067	0.0449
Gag	B*27:05	383	F	-1.355	-1.870	2.29E-02	6.50E-11	0.1789	0.3070
Gag	B*27:05	383	Y	1.328	2.279	5.30E-02	5.43E-11	0.1269	0.2451
Gag	B*40:02	384	G	0.821	2.050	1.73E-01	9.60E-04	0.0309	0.1004
Gag	A*02:01	385	S	0.054	-0.294	5.98E-01	1.96E-04	0.0000	0.0015
Gag	B*27:05	385	N	-0.118	-0.984	6.39E-01	2.05E-05	0.0470	0.1326
Gag	B*15:01	386	Q	-0.827	-0.076	9.01E-06	1.87E-01	0.2456	0.3866
Gag	B*15:01	386	P	1.055	0.225	3.29E-06	1.16E-01	0.0976	0.2067
Gag	A*02:06	386	P	-0.721	0.452	9.12E-05	5.60E-01	0.0268	0.0940
Gag	C*17:01	387	R	2.138	0.434	2.21E-03	1.94E-01	0.3785	0.5210
Gag	C*17:01	387	K	-1.662	-6.000	3.04E-02	3.05E-03	0.2057	0.3393
Gag	C*08:01	387	K	-0.028	1.576	9.28E-01	8.35E-05	0.0107	0.0568
Gag	C*08:01	387	R	0.181	-1.417	9.47E-01	4.40E-05	0.0038	0.0346
Gag	B*15:03	387	R	-0.889	-0.663	5.39E-01	2.27E-05	0.2910	0.4277
Gag	A*31:01	388	R	-0.259	-0.788	1.37E-01	1.00E-03	0.9689	0.9970
Gag	C*03:03	389	M	0.567	1.187	3.03E-01	4.84E-04	0.0012	0.0172
Gag	A*31:01	389	P	0.273	1.149	1.54E-01	3.49E-04	0.0604	0.1548
Gag	B*52:01	389	T	-0.251	-1.019	6.79E-01	1.83E-04	0.0209	0.0804
Gag	A*30:02	389	T	-0.636	0.776	3.28E-01	1.22E-04	0.0001	0.0035
Gag	A*31:01	389	T	-0.403	-0.697	3.39E-02	6.80E-05	0.7789	0.8689
Gag	A*30:01	389	S	-0.152	1.102	6.66E-01	5.85E-06	0.0115	0.0577
Gag	A*68:01	390	V	0.588	0.534	2.68E-04	7.12E-01	0.2397	0.3803
Gag	A*31:01	390	V	-0.491	-0.864	1.87E-02	1.35E-08	0.0702	0.1694
Gag	A*31:01	390	I	0.503	0.935	1.31E-02	3.83E-09	0.0736	0.1727
Gag	C*04:01	397	R	0.724	-0.177	1.37E-03	7.50E-01	0.4675	0.6012

Gag	C*04:01	397	K	-0.725	0.188	6.11E-05	6.73E-01	0.5943	0.7175
Gag	B*48:01	397	R	0.174	-0.950	4.45E-01	1.72E-04	0.0109	0.0574
Gag	B*48:01	397	K	-0.158	0.960	4.76E-01	1.72E-04	0.0112	0.0574
Gag	A*31:01	397	K	-1.819	-3.097	9.40E-20	4.98E-39	0.0000	0.0015
Gag	A*31:01	397	R	1.806	3.113	2.36E-19	2.98E-39	0.0000	0.0015
Gag	B*40:02	398	V	1.226	1.132	6.40E-05	2.39E-01	0.2509	0.3907
Gag	C*06:02	398	D	-1.292	-0.321	1.23E-03	9.77E-02	0.9557	0.9950
Gag	B*35:08	398	A	-6.000	2.155	1.00E+0	1.39E-03	0.0303	0.0997
Gag	B*08:01	398	D	-0.264	0.231	8.00E-01	1.12E-03	0.1321	0.2523
Gag	C*08:01	398	D	-0.287	1.706	1.93E-01	5.65E-04	0.0001	0.0047
Gag	C*08:01	398	E	0.191	-1.667	9.08E-01	5.52E-04	0.0599	0.1545
Gag	A*30:02	398	E	-0.258	-0.102	1.63E-02	4.78E-04	0.0000	0.0004
Gag	B*40:02	398	A	0.478	2.180	5.60E-02	2.77E-04	0.0234	0.0867
Gag	B*40:02	398	D	1.056	2.733	2.28E-04	3.39E-13	0.0014	0.0186
Gag	B*40:02	398	E	-1.245	-3.135	7.80E-12	2.05E-24	0.0000	0.0020
Gag	B*08:01	398	Q	1.781	-0.094	1.03E-04	6.84E-01	0.0178	0.0751
Gag	B*39:05	401	T	-0.154	2.481	7.75E-01	7.19E-04	0.0008	0.0137
Gag	A*34:02	401	V	-6.000	1.252	7.06E-01	5.72E-04	0.0820	0.1830
Gag	A*03:01	401	I	0.390	0.381	1.87E-01	3.85E-04	0.0493	0.1365
Gag	A*31:01	401	T	-0.162	-6.000	3.05E-01	2.85E-04	0.0455	0.1296
Gag	A*31:01	401	I	-0.479	-0.923	2.32E-04	2.41E-04	0.4466	0.5859
Gag	A*31:01	401	L	0.557	1.428	6.26E-07	3.92E-11	0.0615	0.1570
Gag	C*16:01	401	V	1.563	-0.194	2.47E-04	2.47E-01	0.0042	0.0346
Gag	A*33:01	403	R	0.153	-0.904	1.28E-01	2.54E-04	0.0002	0.0051
Gag	A*33:01	403	K	-0.140	0.918	1.49E-01	1.63E-04	0.0002	0.0051
Gag	A*33:03	403	R	-0.258	-1.054	4.51E-01	3.09E-05	0.0696	0.1689
Gag	A*33:03	403	K	0.272	0.786	4.66E-01	1.37E-05	0.0696	0.1689
Gag	A*30:01	403	K	-1.904	-1.711	1.11E-11	1.48E-10	0.1746	0.3026
Gag	A*30:01	403	R	1.917	1.724	8.93E-12	1.29E-10	0.1946	0.3248
Gag	A*31:01	403	R	-0.945	-1.778	7.59E-08	4.65E-21	0.0036	0.0331
Gag	A*31:01	403	K	0.889	1.792	7.94E-07	4.23E-21	0.0017	0.0203
Gag	A*24:02	404	N	0.011	0.531	1.14E-01	8.85E-04	0.3474	0.4841
Gag	A*31:01	404	N	-0.942	-1.847	5.86E-03	7.92E-07	0.0786	0.1785
Gag	A*31:01	404	H	0.976	2.434	1.00E-02	2.39E-08	0.0499	0.1369
Gag	A*31:01	406	R	-0.627	0.041	2.63E-05	3.58E-01	0.2695	0.4087
Gag	A*31:01	406	K	0.606	0.177	1.14E-04	2.72E-01	0.6076	0.7257
Gag	C*12:02	406	R	-0.247	-0.976	2.08E-02	1.13E-03	0.0307	0.1003
Gag	B*07:02	411	K	-0.646	-0.080	2.30E-04	6.17E-01	0.0002	0.0056
Gag	C*17:01	415	K	-2.114	-1.115	1.13E-04	1.40E-01	0.0308	0.1003
Gag	C*17:01	415	R	2.114	0.672	1.13E-04	5.29E-01	0.0180	0.0753
Gag	B*15:03	418	K	0.260	-1.607	2.42E-01	3.84E-04	0.0052	0.0394
Gag	C*08:01	419	E	-0.667	-2.100	3.51E-01	4.35E-04	0.0555	0.1466
Gag	C*16:01	419	E	-2.215	-0.544	2.58E-04	3.08E-01	0.0306	0.1003
Gag	B*40:01	425	D	-0.171	1.666	3.80E-01	5.47E-04	0.0222	0.0834
Gag	B*40:01	425	E	0.186	-2.742	9.83E-01	1.96E-05	0.1031	0.2132
Gag	C*03:04	427	S	-0.053	-0.642	3.61E-01	1.34E-01	0.9940	0.9970
Gag	B*40:02	427	D	1.066	1.632	7.60E-05	4.17E-02	0.7048	0.8024
Gag	B*40:02	427	T	-0.897	-1.419	2.90E-09	3.45E-08	0.5328	0.6548
Gag	B*40:02	427	N	0.567	2.093	7.20E-04	1.18E-12	0.0642	0.1624
Gag	B*40:02	428	G	1.153	1.055	1.61E-03	7.59E-04	0.9376	0.9831
Gag	B*40:02	429	K	1.690	3.023	2.13E-04	2.49E-02	0.5015	0.6280
Gag	B*13:02	429	R	6.000	-2.236	1.34E-01	6.35E-04	0.0044	0.0358
Gag	C*17:01	429	R	0.772	-1.585	1.00E+0	2.25E-04	0.0357	0.1092
Gag	B*40:02	429	R	-1.477	-2.152	2.44E-05	6.26E-05	0.8669	0.9345
Gag	C*08:02	436	R	-1.254	0.961	2.10E-01	9.04E-04	0.0061	0.0431
Gag	C*08:02	436	K	0.946	-1.075	1.57E-01	7.33E-04	0.0233	0.0867
Gag	B*13:02	436	K	-1.258	-2.324	3.26E-02	2.00E-07	0.2586	0.3981
Gag	B*13:02	436	R	1.394	2.350	2.34E-02	1.53E-07	0.2612	0.3998
Gag	B*07:02	437	V	-0.328	1.161	2.75E-01	8.50E-04	0.8435	0.9182
Gag	B*13:02	437	L	2.012	3.394	3.08E-04	7.34E-12	0.4300	0.5705
Gag	B*13:02	437	I	-2.774	-2.970	1.89E-11	2.87E-14	0.4523	0.5903
Gag	B*13:02	439	P	6.000	-1.568	1.57E-01	8.94E-06	0.0315	0.1022
Gag	B*13:02	439	S	-6.000	1.756	2.34E-01	2.07E-06	0.0007	0.0129
Gag	A*31:01	439	S	2.039	2.067	8.25E-08	2.16E-07	0.2136	0.3495
Gag	A*31:01	439	P	-1.926	-2.013	3.47E-07	6.24E-08	0.1201	0.2376
Gag	B*13:02	440	S	-2.423	-2.466	5.45E-02	9.74E-03	0.4526	0.5903



Gag	A*02:01	440	S	0.775	1.572	2.60E-01	8.06E-04	0.2950	0.4311
Gag	B*35:01	440	S	-0.528	-0.568	2.44E-01	2.87E-04	0.0820	0.1830
Gag	A*74:01	441	N	2.405	1.360	9.41E-04	1.30E-01	0.6010	0.7216
Gag	B*15:01	441	Y	-0.001	-0.550	1.84E-01	4.58E-03	0.1440	0.2699
Gag	A*31:01	441	Y	1.142	0.898	1.95E-03	1.59E-03	0.2573	0.3981
Gag	A*31:01	441	Q	0.406	2.019	1.10E-02	1.32E-03	0.4226	0.5644
Gag	A*02:01	441	Y	-0.123	-0.773	6.37E-01	5.36E-04	0.1000	0.2090
Gag	A*31:01	441	S	0.391	1.112	3.79E-01	2.97E-04	0.0457	0.1299
Gag	A*31:01	441	N	0.785	1.467	3.62E-03	2.24E-04	0.6726	0.7826
Gag	A*31:01	441	H	-1.085	-1.459	4.08E-04	3.11E-06	0.9767	0.9970
Gag	A*74:01	441	H	-1.246	-2.459	5.91E-03	2.71E-06	0.3420	0.4779
Gag	A*74:01	441	Y	-6.000	2.479	2.40E-01	1.99E-06	0.0008	0.0137
Gag	A*31:01	442	R	0.462	1.565	1.62E-02	1.61E-04	0.2225	0.3606
Gag	A*31:01	442	K	-0.431	-1.280	2.89E-02	9.54E-05	0.4248	0.5652
Gag	A*33:01	443	E	0.760	1.565	1.00E+0	6.64E-04	0.9882	0.9970
Gag	A*11:01	443	E	0.089	0.692	1.00E+0	4.40E-04	0.2074	0.3411
Gag	B*57:03	449	P	-6.000	-6.000	5.80E-01	8.40E-04	0.9784	0.9970
Gag	A*24:02	453	L	-0.392	-0.988	8.37E-02	6.40E-04	0.6139	0.7307
Gag	B*15:03	453	P	0.378	-1.431	7.01E-01	1.51E-04	0.0041	0.0346
Gag	C*01:02	462	I	0.727	1.426	1.69E-01	4.62E-03	0.4071	0.5482
Gag	A*01:01	462	S	0.222	1.177	6.88E-01	7.05E-04	0.0216	0.0818
Gag	B*35:01	462	N	0.711	1.085	1.00E+0	6.98E-04	0.0042	0.0346
Gag	C*01:02	462	S	-0.573	-1.130	6.88E-02	1.54E-04	0.4241	0.5652
Gag	C*01:02	464	G	-0.419	-6.000	8.00E-02	2.12E-03	0.1495	0.2750
Gag	B*53:01	464	G	0.445	1.405	6.80E-01	8.32E-04	0.0178	0.0751
Gag	A*33:03	464	G	2.102	0.580	2.02E-04	9.70E-01	0.0406	0.1193
Gag	A*68:01	464	K	0.469	-0.276	1.46E-04	8.21E-01	0.0434	0.1259
Gag	C*17:01	467	E	-1.518	-1.158	3.90E-03	7.56E-02	0.9695	0.9970
Gag	B*07:02	467	G	0.469	-6.000	9.17E-01	2.64E-04	0.0158	0.0707
Gag	C*06:02	469	T	-0.055	-0.393	8.08E-01	5.34E-04	0.0067	0.0449
Gag	C*08:01	469	A	-6.000	0.268	2.45E-04	5.25E-01	0.0148	0.0681
Gag	C*07:02	470	A	0.121	0.258	1.96E-01	8.39E-04	0.0000	0.0002
Gag	C*07:02	470	T	-0.229	-0.312	9.24E-02	2.23E-04	0.0010	0.0150
Gag	B*13:02	471	P	-0.303	1.745	9.40E-01	7.51E-04	0.1395	0.2633
Gag	A*32:01	473	P	0.583	0.275	5.52E-02	1.01E-03	0.2774	0.4123
Gag	B*13:02	475	K	6.000	-1.335	3.70E-02	5.40E-04	0.0014	0.0181
Gag	A*23:01	476	Q	0.132	-1.095	6.18E-01	2.47E-04	0.0058	0.0425
Gag	B*58:01	477	G	0.294	0.450	2.17E-01	1.01E-03	0.9907	0.9970
Gag	B*44:03	477	E	-0.296	-0.253	1.02E-01	3.21E-05	0.1671	0.2934
Gag	A*68:01	478	P	-0.029	0.408	6.85E-01	1.05E-03	0.1944	0.3248
Gag	B*40:02	478	Q	-0.463	-1.947	2.26E-01	5.23E-04	0.0068	0.0449
Gag	B*35:03	478	P	-0.298	-0.256	9.47E-01	1.73E-05	0.0346	0.1078
Gag	B*08:01	479	I	-0.250	-0.388	7.05E-01	8.01E-04	0.4039	0.5453
Gag	B*44:02	479	R	0.690	0.045	1.00E+0	2.63E-04	0.7716	0.8627
Gag	A*24:02	479	I	0.088	0.271	9.75E-02	3.35E-05	0.0741	0.1731
Gag	B*08:01	479	R	-0.244	0.781	1.00E+0	3.16E-05	0.0235	0.0868
Gag	A*02:01	480	G	-0.392	-6.000	3.49E-01	6.03E-04	0.0416	0.1213
Gag	A*02:01	481	K	0.221	-0.520	9.12E-02	5.69E-04	0.0135	0.0638
Gag	A*01:01	481	E	-0.290	0.590	1.58E-01	5.28E-04	0.1940	0.3248
Gag	B*40:01	481	E	0.494	1.008	9.12E-01	5.26E-04	0.3332	0.4684
Gag	A*30:02	481	R	1.645	0.354	4.11E-04	9.68E-01	0.0151	0.0692
Gag	C*15:02	482	G	0.149	-0.125	4.15E-03	1.61E-01	0.0343	0.1074
Gag	B*40:02	482	D	0.818	1.261	5.12E-03	3.71E-04	0.0976	0.2067
Gag	B*49:01	482	E	0.241	-1.064	4.98E-01	1.99E-04	0.0018	0.0205
Gag	B*40:02	482	E	-0.470	-1.369	3.92E-03	1.31E-04	0.0409	0.1196
Gag	B*40:01	482	D	1.709	2.144	1.50E-02	6.16E-24	0.1648	0.2934
Gag	B*40:01	482	E	-0.966	-1.999	8.21E-02	1.38E-24	0.0721	0.1721
Gag	B*13:02	484	Y	-0.205	-1.539	1.58E-01	9.20E-04	0.3110	0.4465
Gag	A*02:06	487	V	0.438	-0.513	3.05E-04	1.66E-01	0.1567	0.2851
Gag	B*08:01	487	T	0.487	0.369	1.11E-02	3.91E-02	0.5355	0.6569
Gag	C*12:03	487	T	0.730	0.406	1.38E-02	4.14E-03	0.4969	0.6259
Gag	C*12:03	487	A	-0.439	-0.412	5.76E-02	1.91E-03	0.6330	0.7489
Gag	C*07:02	487	A	-0.021	-0.372	8.01E-01	3.16E-04	0.0035	0.0331
Gag	C*07:02	487	T	0.194	0.456	2.56E-01	6.95E-05	0.0373	0.1129
Gag	A*03:01	488	A	-0.709	1.221	6.79E-01	1.18E-03	0.6016	0.7216
Gag	A*68:01	490	K	0.138	1.101	3.54E-01	2.24E-07	0.0241	0.0887

Gag	A*68:01	490	R	-0.304	-1.101	1.29E-01	2.24E-07	0.1601	0.2888
Gag	B*07:02	495	N	-0.443	-0.474	6.69E-02	8.82E-04	0.9556	0.9950
Gag	B*07:02	495	S	0.164	0.494	2.51E-01	7.18E-04	0.2694	0.4087
Gag	B*48:01	495	N	-1.020	0.109	1.74E-04	6.41E-01	0.0487	0.1365
Gag	C*12:03	498	L	-0.149	0.424	1.00E+0	2.21E-04	0.2586	0.3981
Gag	A*24:02	499	S	0.092	-0.427	3.89E-04	7.33E-01	0.3548	0.4930
Gag	A*02:01	499	L	-0.439	-0.257	7.12E-01	7.65E-04	0.9584	0.9955
Gag	B*51:01	500	K	1.116	1.535	1.83E-02	5.18E-04	0.5189	0.6446
PR	B*35:08	10	L	-0.703	0.532	1.58E-04	1.70E-01	0.0366	0.1115
PR	A*66:01	10	L	-0.296	-0.991	6.95E-01	6.38E-04	0.0351	0.1086
PR	B*13:02	10	I	0.083	0.701	7.25E-01	3.47E-04	0.0257	0.0922
PR	B*15:01	10	L	-0.315	-0.802	1.96E-02	4.42E-05	0.2405	0.3810
PR	B*15:01	10	I	0.556	1.108	5.28E-03	1.11E-05	0.4520	0.5903
PR	B*53:01	12	P	-6.000	-6.000	3.39E-04	2.34E-01	0.9880	0.9970
PR	A*23:01	12	A	-0.325	-1.567	5.68E-02	1.50E-03	0.0439	0.1271
PR	C*06:02	12	A	0.613	0.818	2.61E-01	1.31E-03	0.7179	0.8163
PR	A*74:01	12	S	-6.000	1.107	4.33E-01	9.12E-04	0.0951	0.2037
PR	B*51:01	12	S	0.731	1.263	2.03E-02	4.21E-04	0.6552	0.7697
PR	A*23:01	12	K	0.417	1.055	6.66E-01	2.95E-04	0.0032	0.0324
PR	B*51:01	12	T	-0.997	-1.699	3.77E-03	5.64E-07	0.1965	0.3265
PR	B*52:01	12	T	-1.771	-2.525	8.01E-09	9.01E-08	0.1171	0.2331
PR	B*51:01	12	P	0.703	2.040	8.43E-03	8.23E-08	0.4592	0.5964
PR	B*52:01	12	A	2.470	3.236	6.59E-13	3.44E-13	0.1311	0.2510
PR	B*57:01	13	V	0.386	0.424	3.11E-01	1.29E-03	0.9489	0.9917
PR	B*57:01	13	I	-0.360	-0.373	3.39E-01	2.35E-04	0.8597	0.9318
PR	B*51:01	13	I	-0.570	-0.905	4.23E-02	2.56E-05	0.7811	0.8697
PR	B*51:01	13	V	0.521	0.935	1.24E-01	1.01E-05	0.5308	0.6537
PR	A*31:01	14	K	0.538	0.111	2.98E-04	2.36E-01	0.1261	0.2441
PR	B*51:01	14	R	1.131	1.889	1.59E-08	9.70E-23	0.0379	0.1144
PR	B*51:01	14	K	-1.278	-1.890	4.34E-11	7.60E-24	0.0927	0.2023
PR	B*39:01	15	I	2.747	-0.539	3.07E-05	1.93E-01	0.0002	0.0054
PR	B*39:01	15	V	-2.707	0.561	4.23E-05	2.09E-01	0.0002	0.0057
PR	B*39:06	15	V	-1.235	-0.082	9.79E-04	4.32E-02	0.3318	0.4683
PR	B*39:06	15	I	1.107	0.074	2.45E-05	3.72E-02	0.2767	0.4123
PR	B*57:01	15	V	-0.007	-0.206	4.69E-01	5.41E-04	0.0278	0.0956
PR	B*57:01	15	I	0.047	0.535	7.47E-01	2.57E-04	0.0164	0.0715
PR	A*03:01	15	I	0.062	-0.197	2.30E-01	3.90E-06	0.0003	0.0068
PR	A*03:01	15	V	-0.248	0.230	2.58E-01	4.12E-07	0.0002	0.0056
PR	B*51:01	15	V	0.567	0.902	3.97E-02	1.18E-08	0.0299	0.0997
PR	B*51:01	15	I	-0.565	-0.980	3.37E-02	2.87E-09	0.0585	0.1532
PR	A*68:03	16	G	-0.091	-2.389	9.30E-01	1.08E-03	0.0013	0.0180
PR	A*68:03	16	E	0.164	2.438	9.35E-01	9.82E-04	0.0008	0.0137
PR	C*15:02	18	Q	-0.561	-1.571	5.85E-01	4.38E-04	0.0663	0.1657
PR	A*29:02	19	V	1.540	0.054	1.05E-04	4.53E-01	0.0734	0.1726
PR	C*15:05	19	T	3.340	2.309	3.07E-06	1.06E-02	0.0954	0.2037
PR	C*15:02	19	Q	1.276	1.457	3.12E-02	1.03E-03	0.4605	0.5966
PR	C*15:05	19	V	1.329	2.611	1.87E-02	1.18E-04	0.2154	0.3508
PR	C*15:02	19	L	-0.870	-1.141	3.43E-04	2.01E-05	0.8319	0.9086
PR	C*15:05	19	L	-1.745	-2.307	1.09E-02	3.17E-07	0.4413	0.5816
PR	A*02:06	35	D	-0.007	0.051	4.27E-04	1.12E-01	0.9836	0.9970
PR	B*27:05	35	D	-0.475	0.121	9.24E-01	6.56E-04	0.5526	0.6739
PR	A*74:01	35	E	1.504	0.082	3.56E-01	5.23E-04	0.1312	0.2510
PR	B*27:05	35	E	0.511	-0.112	9.30E-01	4.98E-04	0.5331	0.6548
PR	A*74:01	35	D	-1.469	0.127	3.62E-01	4.54E-04	0.1064	0.2178
PR	B*44:03	35	D	1.148	1.407	1.47E-07	1.04E-14	0.1794	0.3072
PR	B*44:03	35	E	-1.312	-1.429	1.14E-10	6.17E-15	0.4602	0.5966
PR	B*44:02	35	D	1.261	1.599	1.15E-05	1.16E-26	0.1234	0.2412
PR	B*44:02	35	E	-1.458	-1.639	1.00E-06	2.37E-27	0.3164	0.4511
PR	C*16:01	36	L	2.540	-0.618	5.33E-06	7.48E-01	0.0064	0.0439
PR	B*44:02	36	L	-6.000	1.843	2.96E-01	2.27E-04	0.0697	0.1689
PR	B*39:05	37	N	-0.507	-0.461	3.80E-04	8.10E-01	0.7604	0.8549
PR	B*39:05	37	S	0.611	0.656	5.83E-05	4.51E-01	0.9345	0.9808
PR	B*44:03	37	H	2.668	0.860	2.99E-05	2.55E-01	0.3848	0.5273
PR	C*16:01	37	S	0.791	0.721	1.87E-04	3.86E-02	0.0677	0.1680
PR	A*02:05	37	S	-0.777	0.715	7.43E-01	1.25E-03	0.0670	0.1667
PR	C*03:02	37	S	-0.811	-0.023	1.20E-01	1.00E-03	0.4172	0.5595

PR	A*32:01	37	T	-0.014	1.098	9.66E-01	9.48E-04	0.1624	0.2912
PR	A*33:01	37	C	-6.000	1.589	3.90E-01	3.43E-04	0.0186	0.0765
PR	C*05:01	37	T	0.850	0.961	2.50E-01	2.75E-04	0.2730	0.4109
PR	A*74:01	37	S	0.586	0.153	9.72E-01	2.51E-04	0.0015	0.0190
PR	B*44:02	37	H	1.223	0.969	2.07E-02	2.02E-04	0.7313	0.8293
PR	B*44:02	37	S	0.520	0.746	2.30E-02	4.24E-09	0.6254	0.7416
PR	B*44:02	37	N	-0.588	-1.044	1.34E-02	3.82E-14	0.0977	0.2067
PR	A*68:03	39	Q	1.081	1.799	1.53E-03	1.09E-02	0.2767	0.4123
PR	B*57:01	39	S	-0.052	0.755	5.03E-01	8.45E-04	0.0992	0.2083
PR	B*15:01	39	P	0.167	1.537	1.70E-02	1.62E-04	0.7943	0.8782
PR	A*68:03	41	R	-0.350	-0.640	3.86E-04	5.79E-01	0.6449	0.7602
PR	A*68:03	41	K	0.356	0.164	4.00E-05	5.08E-01	0.7887	0.8749
PR	B*44:02	41	K	-0.338	-0.604	8.00E-02	7.21E-03	0.8890	0.9529
PR	B*58:01	43	K	-1.827	6.000	4.14E-04	6.96E-02	0.0001	0.0046
PR	B*15:01	43	R	0.652	1.560	9.93E-02	1.12E-03	0.5934	0.7174
PR	C*12:03	46	M	-1.478	-0.189	1.54E-04	9.07E-01	0.0088	0.0513
PR	B*15:01	46	M	-0.418	-1.464	8.08E-01	1.82E-04	0.1159	0.2316
PR	C*05:01	57	K	0.363	0.327	9.11E-01	1.44E-03	0.0141	0.0663
PR	C*05:01	57	R	-0.354	-0.327	8.32E-01	1.44E-03	0.0143	0.0663
PR	A*66:01	57	K	-0.433	1.019	8.88E-01	1.09E-03	0.0109	0.0574
PR	A*66:01	57	R	0.440	-1.019	9.02E-01	1.09E-03	0.0112	0.0574
PR	C*04:01	60	D	-0.444	-0.402	1.30E-03	4.09E-04	0.7010	0.8009
PR	C*04:01	60	E	0.455	0.415	7.83E-04	3.70E-04	0.6984	0.8004
PR	B*39:01	61	E	1.200	-6.000	1.16E-04	1.45E-01	0.0134	0.0638
PR	B*52:01	61	E	-0.195	1.260	7.41E-01	8.65E-04	0.0095	0.0530
PR	B*15:03	61	E	0.207	0.078	6.17E-01	5.51E-04	0.0738	0.1727
PR	B*44:02	62	I	-0.416	-0.254	2.68E-01	1.44E-04	0.9919	0.9970
PR	B*44:02	62	V	0.241	0.245	5.98E-01	1.14E-04	0.5024	0.6280
PR	C*12:03	62	V	0.681	0.636	9.29E-04	1.94E-06	0.3098	0.4461
PR	C*12:03	62	I	-0.667	-0.650	1.25E-03	1.61E-06	0.3387	0.4741
PR	B*35:02	63	P	-0.777	-0.586	4.11E-01	1.07E-01	0.2276	0.3670
PR	C*04:01	63	P	-0.039	-0.297	1.78E-05	2.87E-03	0.5813	0.7036
PR	B*07:02	63	T	0.392	0.461	4.92E-01	1.57E-03	0.8231	0.9017
PR	A*23:01	63	A	-0.408	0.742	3.76E-01	1.22E-03	0.0094	0.0530
PR	B*13:02	63	L	-0.157	-0.954	9.88E-01	1.06E-03	0.1877	0.3169
PR	B*35:02	63	A	0.348	1.422	9.67E-01	9.35E-04	0.1776	0.3066
PR	B*13:02	63	P	-1.087	-0.843	2.03E-02	2.02E-04	0.4887	0.6186
PR	B*13:02	63	T	1.196	2.136	4.82E-03	1.74E-08	0.8630	0.9333
PR	B*13:02	63	S	0.714	2.301	1.48E-01	1.04E-12	0.0097	0.0536
PR	B*35:01	64	I	-0.299	-0.157	8.48E-03	8.38E-03	0.3041	0.4405
PR	C*03:03	64	I	0.201	0.588	9.38E-01	3.22E-03	0.0799	0.1802
PR	C*04:01	64	L	0.672	1.009	3.34E-04	9.22E-04	0.4673	0.6012
PR	B*13:02	64	I	-0.152	-0.624	6.30E-01	4.24E-05	0.1879	0.3169
PR	B*13:02	64	M	0.606	3.020	2.24E-01	2.55E-05	0.4577	0.5953
PR	B*57:01	65	E	-1.432	0.175	5.74E-04	1.17E-01	0.0347	0.1080
PR	B*13:02	65	D	0.974	1.307	1.63E-01	2.70E-03	0.2776	0.4123
PR	B*13:02	65	E	-0.923	-1.144	8.19E-02	7.71E-04	0.3071	0.4434
PR	A*30:01	67	C	-0.662	-1.510	9.45E-03	4.34E-04	0.1516	0.2772
PR	B*15:10	69	Q	2.379	2.519	3.59E-03	4.89E-07	0.3901	0.5332
PR	B*15:10	69	H	-2.357	-2.237	8.92E-04	5.90E-09	0.3033	0.4399
PR	B*15:01	71	A	-0.291	-0.886	3.70E-01	1.04E-05	0.1662	0.2934
PR	B*15:01	71	V	0.192	1.427	3.40E-01	7.12E-06	0.1646	0.2934
PR	C*07:01	72	M	0.398	-1.937	4.64E-01	8.74E-04	0.0052	0.0394
PR	A*01:01	72	V	0.118	0.282	1.93E-01	6.24E-04	0.8946	0.9561
PR	B*15:01	92	Q	-1.319	-1.681	9.13E-02	2.34E-11	0.0041	0.0346
PR	B*15:01	92	K	0.312	1.037	3.89E-01	3.51E-12	0.0001	0.0035
PR	B*57:03	93	L	-0.573	-0.385	6.40E-02	4.50E-04	0.0548	0.1461
PR	B*57:03	93	I	0.584	0.394	5.94E-02	4.37E-04	0.0580	0.1524
PR	B*15:01	93	I	-1.013	-2.499	3.76E-01	2.48E-38	0.0004	0.0087
PR	B*15:01	93	L	1.024	2.509	4.83E-02	9.90E-39	0.0004	0.0089
RT	A*24:02	6	E	0.476	-0.514	3.45E-01	1.12E-03	0.9828	0.9970
RT	B*40:01	6	D	1.018	2.066	9.90E-01	3.14E-14	0.0114	0.0577
RT	B*40:01	6	E	-1.407	-2.014	6.00E-01	6.85E-15	0.0649	0.1627
RT	B*55:01	8	V	6.000	-2.167	5.30E-01	1.68E-03	0.1022	0.2123
RT	B*55:01	8	I	-6.000	2.303	5.54E-01	1.05E-03	0.1019	0.2122
RT	B*40:01	11	R	2.859	2.320	6.37E-03	1.03E-09	0.9930	0.9970

RT	B*40:01	11	K	-2.193	-2.345	1.79E-02	3.14E-10	0.6741	0.7826
RT	A*68:01	27	T	0.364	-1.016	5.27E-01	1.93E-03	0.0599	0.1545
RT	B*39:05	35	T	0.634	-0.296	7.57E-04	5.00E-01	0.8276	0.9049
RT	A*30:02	35	T	-1.316	1.182	1.13E-01	9.70E-04	0.3226	0.4573
RT	C*15:02	35	I	0.364	0.642	2.01E-01	9.17E-04	0.0709	0.1707
RT	C*17:01	35	T	0.046	1.522	9.90E-01	3.42E-04	0.0943	0.2030
RT	B*49:01	48	S	-1.196	-2.448	7.83E-03	5.89E-05	0.6977	0.8004
RT	B*49:01	48	T	1.401	2.506	3.53E-03	1.97E-05	0.6971	0.8004
RT	B*49:01	49	R	2.048	2.511	2.63E-07	1.07E-13	0.2551	0.3957
RT	B*49:01	49	K	-1.976	-2.569	7.82E-07	2.15E-14	0.1783	0.3069
RT	A*68:01	64	K	-0.762	-1.358	1.43E-03	1.07E-03	0.8907	0.9529
RT	A*68:01	64	R	0.762	1.358	1.43E-03	1.07E-03	0.8907	0.9529
RT	A*02:05	67	D	6.000	-2.749	5.88E-01	4.65E-04	0.0043	0.0350
RT	C*15:05	83	R	-0.098	-0.767	7.11E-01	5.94E-04	0.0303	0.0997
RT	C*15:05	83	K	0.102	0.767	7.34E-01	5.94E-04	0.0299	0.0997
RT	B*42:01	83	K	0.503	0.381	3.06E-01	4.90E-04	0.1304	0.2505
RT	B*42:01	83	R	-0.499	-0.381	3.52E-01	4.90E-04	0.1330	0.2534
RT	C*05:01	90	V	-0.949	-1.618	9.56E-03	5.71E-03	0.2074	0.3411
RT	C*05:01	90	I	0.999	1.587	1.30E-02	7.88E-04	0.2497	0.3904
RT	C*07:02	102	R	-1.609	-0.409	3.11E-05	5.10E-01	0.6020	0.7216
RT	A*34:02	102	K	6.000	-1.911	2.72E-01	1.43E-03	0.0637	0.1618
RT	B*08:01	102	Q	0.225	-6.000	9.51E-01	3.20E-04	0.0012	0.0174
RT	B*48:01	102	K	-2.508	-4.324	6.34E-26	7.24E-17	0.1069	0.2183
RT	B*48:01	102	R	3.382	5.117	4.67E-34	1.01E-17	0.3716	0.5142
RT	B*35:01	103	R	-0.780	-1.564	1.67E-01	1.26E-03	0.0036	0.0331
RT	B*35:01	103	K	0.599	1.800	2.53E-01	1.09E-03	0.0008	0.0137
RT	B*48:01	103	K	-0.605	-2.260	5.38E-03	3.89E-04	0.4727	0.6061
RT	B*48:01	103	R	0.756	2.509	1.54E-03	1.35E-04	0.4071	0.5482
RT	C*03:04	104	K	-0.093	0.700	8.73E-01	1.09E-03	0.2423	0.3826
RT	B*48:01	104	K	-1.129	-2.120	7.83E-04	5.93E-04	0.1965	0.3265
RT	B*08:01	106	V	-0.444	-0.477	1.00E+0	9.59E-05	0.0589	0.1535
RT	A*11:01	106	V	0.094	-1.524	9.94E-01	8.89E-06	0.0075	0.0475
RT	A*11:01	106	I	-0.697	1.624	5.12E-01	3.25E-06	0.0015	0.0191
RT	B*35:01	121	Y	0.085	0.998	1.00E+0	1.08E-03	0.0058	0.0425
RT	C*07:01	121	H	-0.103	-0.411	7.70E-01	5.34E-04	0.1486	0.2750
RT	C*04:01	121	H	0.329	1.127	5.59E-01	1.93E-04	0.0031	0.0314
RT	B*35:01	121	H	1.040	1.101	1.09E-04	5.12E-06	0.6005	0.7216
RT	B*35:01	121	D	-0.612	-0.845	4.49E-04	5.67E-09	0.0451	0.1291
RT	B*38:01	122	K	0.153	-0.418	5.45E-01	1.55E-03	0.0383	0.1147
RT	B*44:03	122	E	-0.050	-0.243	7.87E-01	6.62E-04	0.1225	0.2399
RT	A*02:06	122	E	-0.313	-0.332	3.54E-01	4.95E-05	0.0040	0.0346
RT	B*35:01	122	E	-0.440	-0.552	4.68E-04	3.60E-08	0.7933	0.8781
RT	B*51:01	123	E	-0.144	0.357	6.78E-02	1.49E-03	0.9110	0.9657
RT	A*26:01	123	D	0.207	0.408	2.22E-01	1.29E-03	0.5150	0.6422
RT	C*02:02	123	E	-0.253	-0.468	8.41E-01	7.60E-04	0.0785	0.1785
RT	B*15:03	123	D	0.237	0.437	1.00E+0	5.86E-04	0.0729	0.1726
RT	C*02:02	123	D	0.362	0.421	6.41E-01	2.40E-04	0.0851	0.1882
RT	B*37:01	123	D	-0.339	-0.336	5.04E-01	2.10E-04	0.4421	0.5819
RT	B*35:01	123	E	0.408	1.210	4.04E-03	7.65E-07	0.4751	0.6084
RT	B*35:01	123	D	-0.517	-1.323	5.04E-05	2.02E-19	0.0003	0.0070
RT	C*04:01	135	L	-6.000	-0.138	4.09E-04	2.11E-01	0.0202	0.0796
RT	B*52:01	135	I	-1.385	-0.930	1.46E-04	8.41E-02	0.2154	0.3508
RT	B*15:03	135	T	-6.000	-0.221	4.76E-04	1.23E-02	0.2752	0.4123
RT	B*15:03	135	I	6.000	0.244	1.74E-06	1.89E-03	0.0750	0.1743
RT	A*26:01	135	R	-0.022	0.690	2.36E-01	7.88E-04	0.3944	0.5368
RT	B*07:02	135	L	1.335	0.580	2.84E-01	6.73E-04	0.0070	0.0456
RT	B*51:01	135	M	0.649	1.590	2.33E-01	3.51E-04	0.1687	0.2954
RT	C*12:03	135	I	0.508	0.513	6.38E-01	3.86E-05	0.0202	0.0796
RT	B*51:01	135	R	1.346	1.735	2.27E-07	2.16E-05	0.0535	0.1439
RT	B*51:01	135	T	1.234	2.396	1.40E-11	1.90E-43	0.0000	0.0002
RT	B*51:01	135	I	-1.423	-3.480	1.36E-17	1.65E-58	0.0000	0.0000
RT	B*18:01	138	A	2.038	2.144	8.23E-06	5.44E-06	0.8084	0.8897
RT	B*18:01	138	E	-1.889	-2.128	2.31E-05	1.94E-06	0.9708	0.9970
RT	B*08:01	139	T	6.000	-1.115	8.37E-02	1.27E-03	0.9907	0.9970
RT	A*26:01	142	I	-0.671	0.111	3.90E-04	8.22E-01	0.0188	0.0769
RT	C*14:02	142	I	0.205	0.220	7.39E-01	1.52E-03	0.0204	0.0799

RT	B*18:01	142	I	-0.456	-0.887	8.80E-02	1.50E-05	0.2389	0.3798
RT	B*18:01	142	T	1.513	1.804	9.64E-05	2.75E-10	0.6587	0.7727
RT	B*49:01	158	A	6.000	-1.337	3.79E-01	1.19E-03	0.0773	0.1764
RT	B*07:02	158	S	-0.614	1.242	1.00E+0	1.07E-03	0.0425	0.1236
RT	B*07:02	158	A	0.693	-1.202	8.67E-01	9.74E-04	0.0329	0.1040
RT	B*49:01	158	S	-6.000	1.445	3.77E-01	8.87E-04	0.0793	0.1796
RT	A*25:01	158	A	6.000	-1.147	4.51E-01	2.61E-04	0.1470	0.2749
RT	B*07:05	162	Y	2.712	-6.000	7.45E-05	4.44E-01	0.0843	0.1869
RT	A*02:06	162	A	0.849	-6.000	2.85E-04	1.67E-01	0.0222	0.0834
RT	B*58:01	162	S	-0.179	1.008	4.88E-01	5.45E-03	0.3541	0.4928
RT	B*07:05	162	C	1.558	0.774	9.03E-03	9.07E-04	0.2888	0.4264
RT	B*07:05	162	S	-1.755	-1.199	2.64E-03	3.20E-04	0.4412	0.5816
RT	B*07:02	162	A	0.601	1.270	9.86E-01	7.10E-05	0.3219	0.4569
RT	B*07:02	162	C	0.821	0.916	3.90E-03	1.65E-17	0.0159	0.0708
RT	B*07:02	162	S	-0.983	-1.137	6.24E-05	2.55E-25	0.0542	0.1453
RT	C*03:03	165	I	1.198	-1.253	2.61E-04	2.21E-02	0.0023	0.0255
RT	C*16:01	165	T	0.238	1.388	9.42E-01	1.40E-03	0.1668	0.2934
RT	B*57:01	165	T	6.000	6.000	3.91E-01	8.88E-04	0.9921	0.9970
RT	B*57:01	165	I	-6.000	-6.000	4.26E-01	8.86E-04	0.9904	0.9970
RT	A*74:01	165	T	6.000	-1.359	4.49E-01	3.40E-04	0.0298	0.0997
RT	A*74:01	165	I	-6.000	1.431	5.24E-01	2.88E-04	0.0687	0.1689
RT	B*07:02	165	T	-1.763	-1.381	2.08E-07	2.63E-07	0.4519	0.5903
RT	B*07:02	165	I	1.800	1.496	2.93E-07	5.13E-08	0.6167	0.7332
RT	B*07:02	166	R	-0.560	-0.272	2.58E-04	2.12E-03	0.0263	0.0934
RT	B*07:02	166	K	0.660	0.295	1.13E-03	3.86E-04	0.0727	0.1726
RT	A*03:01	166	R	1.231	1.009	1.18E-04	3.02E-06	0.6065	0.7257
RT	A*03:01	166	K	-1.112	-0.944	2.74E-04	5.05E-10	0.1492	0.2750
RT	A*11:01	166	K	-1.772	-1.456	3.82E-08	7.56E-11	0.2713	0.4109
RT	A*11:01	166	R	1.817	1.465	4.46E-08	2.44E-11	0.2360	0.3769
RT	A*26:01	173	K	-0.801	-0.048	1.46E-04	4.71E-01	0.5405	0.6623
RT	B*48:01	173	N	1.571	-6.000	1.32E-04	4.50E-01	0.0047	0.0369
RT	B*48:01	173	R	1.846	-6.000	4.25E-03	3.92E-01	0.0611	0.1564
RT	B*48:01	173	K	-1.000	-0.987	1.84E-07	1.96E-01	0.2829	0.4195
RT	B*08:01	173	Q	1.193	0.760	2.66E-01	1.18E-03	0.0507	0.1383
RT	B*15:10	173	K	0.451	-0.810	5.77E-01	1.10E-03	0.0731	0.1726
RT	C*02:02	173	K	-0.297	-0.898	9.61E-01	4.77E-05	0.0970	0.2066
RT	A*24:02	174	Q	-0.177	-0.110	3.78E-04	8.41E-01	0.9288	0.9758
RT	B*44:03	174	Q	0.088	0.265	1.47E-03	3.27E-01	0.9022	0.9601
RT	B*15:01	174	R	0.088	1.790	8.58E-01	7.96E-04	0.4976	0.6259
RT	B*15:01	174	Q	-0.658	-0.822	1.49E-01	5.96E-04	0.5020	0.6280
RT	A*01:01	176	S	-6.000	-6.000	1.00E+0	3.93E-04	0.9939	0.9970
RT	A*02:06	177	N	-0.087	1.451	4.94E-01	1.08E-03	0.0158	0.0707
RT	A*68:01	177	D	-0.070	-0.170	1.53E-01	6.39E-04	0.0035	0.0331
RT	B*35:08	177	N	2.410	3.136	7.40E-02	9.39E-06	0.0854	0.1883
RT	B*35:08	177	D	-1.540	-1.330	3.36E-03	2.08E-07	0.3911	0.5337
RT	B*35:01	177	D	-0.862	-1.349	5.26E-08	4.87E-19	0.6879	0.7922
RT	B*35:01	177	E	0.798	1.454	5.32E-06	9.10E-23	0.2938	0.4305
RT	B*35:01	178	M	-0.044	0.756	1.52E-01	8.11E-05	0.0001	0.0046
RT	B*35:01	178	L	0.826	1.236	6.22E-02	2.36E-06	0.1436	0.2696
RT	B*35:01	178	I	-0.364	-0.951	4.90E-02	7.57E-08	0.0130	0.0632
RT	C*08:01	179	D	1.780	-6.000	7.34E-05	3.63E-01	0.0649	0.1627
RT	C*08:01	179	V	-1.385	-1.353	2.84E-11	3.26E-03	0.8081	0.8897
RT	A*68:02	179	I	-0.533	-0.427	2.64E-01	2.08E-03	0.0248	0.0901
RT	C*08:01	179	I	1.034	1.619	4.58E-03	6.00E-04	0.3154	0.4511
RT	B*48:01	179	V	-1.030	-1.879	5.68E-07	2.27E-04	0.4455	0.5856
RT	B*48:01	179	I	0.579	2.298	9.88E-03	1.16E-05	0.0173	0.0743
RT	B*07:02	196	G	-0.146	0.513	4.93E-01	3.08E-04	0.6799	0.7857
RT	B*39:05	197	Q	-0.698	-1.683	4.83E-04	1.09E-02	0.8540	0.9266
RT	C*07:04	197	K	-6.000	0.998	4.92E-01	2.65E-03	0.1637	0.2930
RT	B*15:01	197	Q	-0.327	2.055	1.03E-01	1.52E-03	0.0011	0.0169
RT	B*51:01	197	Q	-0.258	-0.609	5.17E-01	5.68E-04	0.4208	0.5635
RT	B*14:02	197	E	1.030	-0.119	8.76E-02	2.06E-04	0.8981	0.9578
RT	A*32:01	200	A	0.121	0.240	7.62E-01	4.99E-04	0.0646	0.1627
RT	B*39:01	200	T	0.086	-0.750	7.95E-01	2.27E-04	0.0014	0.0183
RT	B*40:01	200	I	1.475	1.459	5.75E-02	2.51E-09	0.9207	0.9724
RT	A*25:01	204	E	-2.505	-0.673	6.61E-05	1.53E-01	0.0954	0.2037

RT	B*44:03	204	D	2.025	1.812	3.87E-02	2.84E-03	0.6180	0.7338
RT	B*44:03	204	E	-1.522	-1.160	6.78E-04	5.21E-04	0.8981	0.9578
RT	B*44:03	207	N	2.323	1.090	9.27E-06	1.55E-01	0.0496	0.1367
RT	C*17:01	207	K	1.619	0.061	4.07E-04	2.05E-01	0.2441	0.3849
RT	B*44:03	207	K	1.382	1.617	4.81E-06	2.07E-03	0.2318	0.3708
RT	B*18:01	207	D	1.193	2.350	1.82E-01	1.31E-03	0.8741	0.9413
RT	B*35:02	207	Q	0.057	-0.480	4.94E-01	1.28E-03	0.0006	0.0117
RT	B*44:03	207	A	-0.986	1.790	6.87E-01	1.09E-03	0.0382	0.1147
RT	B*15:01	207	R	1.545	1.802	3.05E-02	4.53E-05	0.3780	0.5209
RT	A*31:01	207	R	0.053	1.226	1.48E-03	3.00E-05	0.0142	0.0663
RT	B*44:03	207	E	-0.342	-0.879	3.48E-02	5.96E-06	0.0212	0.0812
RT	B*15:01	207	E	-0.191	1.002	3.07E-01	3.83E-07	0.0270	0.0943
RT	B*15:01	207	Q	-0.214	-1.283	9.90E-05	5.17E-15	0.0176	0.0751
RT	A*02:05	210	L	6.000	-1.599	2.79E-01	4.97E-04	0.0081	0.0496
RT	A*02:05	210	F	-6.000	2.477	5.23E-01	6.46E-05	0.0110	0.0574
RT	C*08:02	211	A	1.617	-6.000	1.15E-04	2.23E-01	0.0259	0.0926
RT	B*40:01	211	G	0.427	-0.705	1.00E+0	8.91E-03	0.6434	0.7594
RT	A*25:01	211	K	-0.217	0.333	3.91E-01	1.04E-03	0.0404	0.1193
RT	B*15:01	211	E	1.790	1.325	1.35E-01	1.31E-04	0.2692	0.4087
RT	B*44:03	211	R	-0.224	-0.643	1.49E-01	5.20E-05	0.0621	0.1581
RT	B*15:01	211	Q	1.665	1.193	2.30E-04	1.15E-05	0.8629	0.9333
RT	B*15:01	211	K	-0.399	-0.297	3.80E-03	7.54E-06	0.9224	0.9724
RT	B*15:01	211	G	0.918	1.588	8.99E-02	8.70E-08	0.1662	0.2934
RT	A*01:01	244	V	1.109	-1.647	1.86E-02	1.29E-03	0.9962	0.9972
RT	B*07:02	244	I	-0.318	-0.661	7.13E-01	4.58E-04	0.2295	0.3693
RT	B*14:01	245	M	0.023	NaN	1.03E-02	1.40E-03	0.0442	0.1275
RT	B*07:05	245	Q	-6.000	2.867	4.89E-01	6.41E-04	0.0698	0.1689
RT	B*53:01	245	M	0.139	1.065	8.42E-02	6.24E-04	0.0492	0.1365
RT	B*53:01	245	V	-0.207	-1.068	1.99E-01	5.63E-04	0.1013	0.2114
RT	B*58:01	245	L	2.581	2.278	2.96E-03	1.94E-04	0.4804	0.6135
RT	B*57:01	245	L	1.506	2.278	2.74E-01	6.58E-05	0.5701	0.6918
RT	A*29:02	245	E	-0.862	-0.916	1.03E-01	3.55E-05	0.1957	0.3262
RT	B*57:01	245	K	2.027	1.966	7.13E-03	7.41E-08	0.5584	0.6792
RT	B*57:01	245	E	1.325	1.888	5.16E-01	4.08E-11	0.2377	0.3787
RT	B*58:01	245	E	1.888	2.223	5.84E-03	1.82E-13	0.2310	0.3701
RT	B*58:01	245	V	-1.030	-2.889	2.41E-02	1.65E-19	0.0003	0.0068
RT	B*57:01	245	V	-1.726	-3.547	8.61E-05	6.87E-28	0.0251	0.0903
RT	A*33:03	248	E	-0.248	-1.578	6.05E-01	1.84E-03	0.3775	0.5209
RT	B*53:01	248	D	1.799	1.879	2.88E-05	2.18E-05	0.6770	0.7842
RT	B*53:01	248	E	-1.821	-1.817	5.02E-06	5.03E-06	0.3374	0.4728
RT	B*53:01	250	D	-1.655	-1.613	2.46E-04	8.90E-05	0.6433	0.7594
RT	C*17:01	251	S	-1.821	-0.690	2.43E-04	4.32E-01	0.1332	0.2534
RT	A*30:01	272	S	0.970	1.235	6.83E-04	3.19E-03	0.6998	0.8004
RT	A*30:02	272	P	0.818	1.038	1.26E-02	9.21E-04	0.6763	0.7842
RT	B*42:01	272	P	-0.404	-1.466	4.27E-03	3.44E-04	0.3357	0.4711
RT	A*02:06	272	S	0.606	1.477	2.55E-02	1.67E-04	0.0290	0.0982
RT	B*42:01	272	S	1.546	2.034	8.47E-04	7.44E-06	0.7709	0.8627
RT	A*11:01	274	V	0.611	1.402	4.82E-01	1.23E-03	0.0063	0.0438
RT	A*11:01	274	I	-0.491	-1.149	4.55E-01	8.73E-04	0.0114	0.0577
RT	A*02:06	274	I	-1.347	-2.206	1.53E-03	2.41E-04	0.0999	0.2090
RT	A*02:06	274	V	1.322	2.459	2.28E-03	1.45E-04	0.0773	0.1764
RT	A*30:01	275	K	-0.531	-1.298	7.28E-01	9.25E-04	0.6068	0.7257
RT	A*03:01	275	Q	0.478	2.366	1.01E-01	2.27E-04	0.6781	0.7845
RT	A*02:06	276	V	-1.561	-1.385	7.66E-26	2.54E-07	0.0932	0.2026
RT	A*02:06	276	I	1.680	1.512	8.07E-25	2.03E-07	0.1821	0.3108
RT	A*03:01	277	R	2.329	3.152	5.91E-30	2.53E-83	0.0001	0.0041
RT	A*03:01	277	K	-2.315	-3.382	1.52E-29	2.67E-87	0.0000	0.0008
RT	C*17:01	278	H	1.256	2.131	1.01E-01	4.46E-04	0.4708	0.6045
RT	C*17:01	278	Q	-0.887	-2.508	2.04E-01	7.79E-07	0.0665	0.1659
RT	A*30:01	281	K	-2.854	-2.169	1.48E-14	2.02E-10	0.1743	0.3026
RT	A*30:01	281	R	2.873	2.250	1.04E-14	5.12E-11	0.1778	0.3066
RT	B*37:01	284	R	-1.893	-2.258	1.42E-01	5.83E-04	0.5229	0.6479
RT	A*29:02	286	T	-0.243	-0.132	9.86E-01	3.30E-04	0.8069	0.8897
RT	C*01:02	288	T	1.065	1.133	1.75E-04	9.89E-04	0.9010	0.9598
RT	A*11:01	288	S	0.190	0.438	7.60E-01	5.53E-04	0.8506	0.9250
RT	B*40:02	292	I	-0.394	0.048	5.42E-04	8.71E-01	0.0035	0.0331

RT	B*40:02	292	V	0.334	-0.028	5.52E-04	8.63E-01	0.0035	0.0331
RT	B*52:01	294	P	0.628	1.442	2.99E-02	8.95E-04	0.0083	0.0496
RT	B*35:02	294	P	-0.534	-1.310	1.48E-01	6.50E-05	0.1815	0.3103
RT	A*02:01	296	S	0.261	1.172	3.61E-01	8.88E-02	0.3270	0.4621
RT	A*01:01	296	S	0.413	0.843	3.73E-01	7.60E-04	0.1666	0.2934
RT	A*02:01	296	T	-0.207	-1.023	2.52E-02	7.26E-04	0.0533	0.1438
RT	A*26:01	297	E	0.448	-0.140	5.18E-01	1.49E-03	0.5290	0.6522
RT	C*07:01	297	A	-0.241	0.259	6.32E-02	1.41E-03	0.0546	0.1459
RT	B*48:01	297	A	-0.444	-0.129	1.68E-01	1.34E-03	0.0561	0.1478
RT	B*39:01	297	E	-0.053	-0.626	3.95E-01	6.74E-04	0.0011	0.0172
RT	A*02:01	297	V	0.008	0.633	9.94E-01	3.59E-04	0.0040	0.0346
RT	B*07:02	297	R	-0.872	-1.661	3.38E-01	3.23E-04	0.1690	0.2954
RT	C*08:02	297	T	0.613	0.910	1.10E-02	1.37E-04	0.0140	0.0659
RT	B*35:03	297	E	-0.008	-0.825	9.12E-01	1.04E-06	0.0264	0.0934
RT	B*35:03	297	A	-0.027	0.886	6.03E-01	2.64E-07	0.0716	0.1712
RT	A*03:01	301	I	-1.973	-0.309	1.84E-05	7.81E-01	0.1875	0.3169
RT	B*48:01	309	I	6.000	2.759	1.55E-01	2.88E-03	0.0242	0.0887
RT	B*15:01	309	I	-1.618	-2.327	4.37E-03	3.03E-04	0.8857	0.9506
RT	C*12:02	311	K	-1.256	-1.085	3.55E-03	4.49E-03	0.4944	0.6250
RT	B*15:01	311	R	0.738	0.758	1.69E-02	9.60E-04	0.7708	0.8627
RT	C*04:01	311	R	0.000	-0.762	6.31E-01	9.46E-04	0.0173	0.0743
RT	C*04:01	311	K	-0.090	0.725	7.20E-01	9.08E-04	0.0161	0.0711
RT	A*02:01	311	K	-0.412	-0.756	1.15E-01	4.11E-04	0.1666	0.2934
RT	B*15:01	311	K	-0.593	-0.885	4.20E-03	4.35E-05	0.2727	0.4109
RT	A*02:01	311	R	0.404	0.759	3.68E-03	1.92E-05	0.0596	0.1545
RT	C*07:02	312	T	0.140	-6.000	9.90E-01	7.42E-04	0.0000	0.0016
RT	C*12:02	313	P	6.000	-2.888	3.76E-01	1.39E-04	0.0091	0.0526
RT	C*12:02	317	V	-1.502	-0.276	2.99E-05	2.87E-01	0.0478	0.1345
RT	C*12:02	317	A	1.277	0.335	5.65E-04	2.36E-01	0.1481	0.2750
RT	C*01:02	317	V	-0.691	-0.655	4.52E-04	1.44E-02	0.7814	0.8697
RT	A*02:01	317	A	0.345	0.773	1.08E-01	1.19E-03	0.0367	0.1115
RT	A*30:01	317	A	-0.525	-0.814	2.12E-01	4.47E-04	0.0209	0.0804
RT	A*30:01	317	V	0.659	0.871	2.06E-01	2.15E-04	0.0215	0.0818
RT	B*15:01	317	A	1.008	1.599	2.36E-03	6.28E-12	0.0553	0.1466
RT	B*15:01	317	V	-0.856	-1.569	7.77E-03	3.94E-12	0.0329	0.1040
RT	C*04:01	321	P	-0.460	-1.421	9.93E-02	2.61E-04	0.1605	0.2888
RT	B*27:05	322	T	1.061	-0.936	4.10E-04	8.26E-02	0.0041	0.0346
RT	B*44:03	322	T	0.914	0.688	4.29E-03	1.59E-02	0.9037	0.9603
RT	C*07:04	322	A	1.397	0.850	8.44E-02	9.16E-04	0.5526	0.6739
RT	C*07:04	322	T	1.099	0.338	2.44E-02	6.10E-04	0.7471	0.8418
RT	B*15:01	322	S	-0.120	-0.723	8.18E-01	3.86E-05	0.0041	0.0346
RT	B*15:01	322	T	0.300	0.718	6.23E-01	2.09E-05	0.0092	0.0530
RT	C*04:01	324	D	0.892	0.531	5.64E-04	4.82E-01	0.0130	0.0632
RT	C*04:01	324	E	-0.903	-0.383	2.25E-04	3.25E-02	0.2024	0.3351
RT	B*53:01	326	V	-0.714	-6.000	7.00E-01	1.56E-03	0.0499	0.1369
RT	B*53:01	326	I	0.113	6.000	1.00E+0	4.72E-04	0.0095	0.0530
RT	C*07:02	326	I	0.073	-0.185	1.23E-03	2.03E-04	0.0011	0.0172
RT	C*07:01	327	A	6.000	1.156	7.90E-02	2.32E-03	0.3997	0.5410
RT	B*44:03	329	L	0.787	0.206	2.50E-04	6.72E-01	0.4835	0.6144
RT	B*44:02	329	L	-0.233	0.671	5.22E-01	1.63E-05	0.0041	0.0346
RT	C*05:01	329	I	-0.065	-0.610	4.92E-01	5.75E-07	0.0031	0.0314
RT	A*30:02	333	E	1.399	0.945	9.40E-03	6.42E-03	0.9513	0.9933
RT	A*30:02	333	G	-1.400	-1.019	4.75E-03	2.61E-03	0.9939	0.9970
RT	C*05:01	333	E	0.890	0.597	5.68E-03	2.55E-03	0.8128	0.8937
RT	C*05:01	333	G	-0.858	-0.585	5.51E-03	1.90E-03	0.7318	0.8293
RT	C*03:03	333	G	-0.371	-0.533	4.92E-01	1.27E-03	0.0195	0.0781
RT	B*44:02	333	E	0.483	0.336	4.15E-01	1.09E-03	0.2490	0.3902
RT	B*13:02	333	G	0.176	0.481	2.68E-01	4.22E-04	0.1421	0.2677
RT	A*11:01	334	N	0.496	1.048	9.82E-01	1.24E-03	0.0513	0.1390
RT	C*05:01	334	H	0.197	-0.517	7.65E-01	1.20E-03	0.6807	0.7858
RT	B*42:01	334	L	-0.090	-1.420	5.01E-01	1.20E-03	0.0036	0.0331
RT	B*18:01	334	E	0.072	0.314	5.74E-01	1.02E-03	0.4407	0.5816
RT	B*44:03	334	E	0.790	1.241	4.01E-02	9.56E-04	0.1985	0.3292
RT	C*14:02	334	Q	-0.352	0.473	1.52E-01	5.18E-04	0.0024	0.0269
RT	C*08:02	334	Q	0.434	-0.188	4.91E-01	1.77E-04	0.0145	0.0672
RT	A*02:01	334	E	-0.355	-0.058	7.16E-01	1.63E-04	0.0078	0.0489

RT	B*15:01	334	N	1.260	1.038	1.95E-02	1.26E-04	0.1672	0.2934
RT	B*13:02	334	H	1.126	1.444	2.24E-01	1.76E-05	0.3833	0.5267
RT	A*30:02	334	H	1.209	2.062	1.51E-01	4.81E-06	0.0112	0.0574
RT	B*13:02	334	Q	-0.545	-1.111	1.65E-01	3.06E-10	0.0059	0.0426
RT	A*30:02	334	Q	-0.707	-1.206	7.38E-03	7.16E-11	0.0085	0.0504
RT	B*15:01	334	Q	-0.359	-1.054	1.40E-02	5.30E-12	0.0027	0.0291
RT	A*30:02	334	Y	3.232	3.350	8.39E-08	3.03E-12	0.2665	0.4073
RT	B*15:01	334	L	0.264	1.317	4.40E-03	6.11E-15	0.0118	0.0590
RT	C*05:01	335	G	0.243	0.432	4.58E-04	9.15E-01	0.0762	0.1757
RT	A*30:02	335	G	-1.615	-1.876	5.06E-05	1.91E-09	0.4120	0.5533
RT	A*30:02	335	D	1.177	2.360	3.75E-02	7.94E-10	0.0874	0.1920

La fuerza de selección se muestra en InOR por cada polimorfismo asociado a HLA. \*Se tomo como InOR= 6 a los valores infinitos.



**Tabla S 8 Aminoácidos en Gag asociados con alteraciones en la CRV**

Posición en Gag	AA de VIH	Mediana de CRV con el AA	Mediana de CRV sin AA	Número de observaciones con el AA	Número de observaciones sin el AA	Valor de p	Valor de q
2	G	1.0249	1.0882	620	4	0.2633	0.6861
7	M	0.9569	1.0252	7	617	0.3973	0.7277
7	I	1.0345	1.0249	68	556	0.5480	0.7688
7	V	1.0252	1.0243	547	77	0.9244	0.8452
8	I	1.0845	1.0235	7	615	0.6477	0.7977
8	L	1.0235	1.0845	615	7	0.6477	0.7977
9	S	1.0245	0.9805	621	4	0.9181	0.8452
10	G	1.0289	0.9717	586	34	0.0032	0.1859
10	A	0.9837	1.0282	23	597	0.0505	0.5390
10	S	0.8794	1.0252	5	615	0.0741	0.5461
10	R	0.8978	1.0252	6	614	0.1491	0.6764
11	E	1.1423	1.0245	4	621	0.3435	0.7106
11	G	1.0243	1.0592	617	8	0.4575	0.7433
12	D	1.1724	1.0217	17	598	0.0006	0.0714
12	E	1.0049	1.0413	343	272	0.0071	0.2449
12	G	1.2972	1.0243	6	609	0.0310	0.4054
12	K	1.0404	1.0148	193	422	0.0670	0.5461
12	Q	1.0111	1.0257	50	565	0.1396	0.6658
15	K	1.0044	1.0257	193	417	0.0686	0.5461
15	A	1.0548	1.0201	14	596	0.1501	0.6764
15	R	1.0243	1.0235	349	261	0.4705	0.7539
15	H	1.0770	1.0235	5	605	0.5249	0.7688
15	T	1.0726	1.0233	8	602	0.5473	0.7688
15	S	1.0457	1.0239	4	606	0.7156	0.8234
15	Q	1.0235	1.0243	35	575	0.8414	0.8337
16	W	1.0251	1.0020	617	4	0.4272	0.7277
18	R	1.0601	1.0235	61	555	0.6726	0.8027
18	K	1.0244	1.0403	550	66	0.8819	0.8434
20	R	1.0246	1.0876	616	8	0.2270	0.6835
20	Q	1.1251	1.0247	7	617	0.2315	0.6861
23	P	1.0251	0.9008	623	4	0.0230	0.3655
25	G	1.0251	0.9980	609	17	0.3699	0.7277
25	I	0.9578	1.0247	9	617	0.3814	0.7277
25	S	1.0043	1.0247	7	619	0.5869	0.7752
26	R	1.0678	1.0231	24	595	0.1443	0.6703
26	N	0.9538	1.0251	14	605	0.1575	0.6835
26	K	1.0233	1.0383	574	45	0.4266	0.7277
26	S	1.0663	1.0243	6	613	0.4334	0.7277
28	T	0.9276	1.0247	11	605	0.1552	0.6835
28	R	1.0118	1.0246	34	582	0.3367	0.7106
28	Q	1.0146	1.0251	71	545	0.5651	0.7688
28	K	1.0252	1.0118	496	120	0.7628	0.8234
30	R	1.0324	1.0094	358	245	0.1629	0.6835
30	K	1.0132	1.0258	187	416	0.3126	0.7086
30	Q	0.9941	1.0251	48	555	0.3483	0.7111
30	H	1.0533	1.0231	8	595	0.4796	0.7545
31	L	1.0233	1.0625	612	4	0.7140	0.8234
34	I	1.0203	1.0392	469	145	0.0442	0.5015
34	L	1.0419	1.0217	112	502	0.0470	0.5158
34	V	1.0282	1.0245	33	581	0.6985	0.8181
35	M	1.1771	1.0235	7	615	0.0876	0.5780
35	I	1.0030	1.0245	21	601	0.2934	0.6861
35	V	1.0239	1.0348	594	28	0.9630	0.8507
43	R	1.0235	1.0828	615	4	0.1074	0.6185
44	Y	0.9829	1.0246	12	604	0.5642	0.7688
44	F	1.0245	0.9835	603	13	0.8916	0.8434
45	A	1.0247	1.0891	619	4	0.2921	0.6861
45	S	1.0891	1.0247	4	619	0.2921	0.6861
46	I	1.0534	1.0156	37	570	0.0198	0.3655
46	V	1.0158	1.0417	511	96	0.1212	0.6443
46	L	1.0146	1.0217	59	548	0.9782	0.8528

47	N	1.0247	0.9570	615		5	0.2805	0.6861
47	D	0.9775	1.0246	4		616	0.5250	0.7688
48	P	1.0235	1.1393	619		4	0.2265	0.6835
49	A	1.0891	1.0251	4		613	0.4357	0.7277
49	G	1.0249	1.0300	590		27	0.8420	0.8337
49	S	1.0313	1.0246	21		596	0.9221	0.8452
51	I	1.0814	1.0239	7		616	0.1528	0.6823
51	L	1.0239	1.0810	614		9	0.3558	0.7169
53	T	1.0235	1.0616	603		21	0.1854	0.6835
53	S	1.0616	1.0243	19		605	0.2678	0.6861
54	G	0.9264	1.0251	19		590	0.0121	0.2994
54	A	1.0487	1.0175	98		511	0.1171	0.6332
54	S	1.0243	1.0193	457		152	0.8725	0.8399
54	T	0.9866	1.0239	13		596	0.8948	0.8434
54	P	1.0119	1.0235	18		591	0.9210	0.8452
55	G	1.0678	1.0235	38		577	0.0406	0.4849
55	T	0.8467	1.0257	4		611	0.1467	0.6764
55	E	1.0245	1.0378	491		124	0.3718	0.7277
55	A	0.9861	1.0272	24		591	0.4228	0.7277
55	S	1.0583	1.0251	8		607	0.4574	0.7433
55	D	1.0204	1.0257	38		577	0.7500	0.8234
55	Q	1.0472	1.0252	7		608	0.9659	0.8507
58	K	1.0287	1.0216	88		526	0.5238	0.7688
58	R	1.0245	1.0240	522		92	0.7485	0.8234
59	R	0.9816	1.0247	7		609	0.2585	0.6861
59	K	1.0212	1.0244	20		596	0.7216	0.8234
59	Q	1.0245	1.0126	587		29	0.9395	0.8489
61	L	1.0245	1.0313	505		101	0.7791	0.8234
61	M	1.0117	1.0249	46		560	0.8164	0.8275
61	I	1.0383	1.0243	55		551	0.8809	0.8434
62	V	0.9257	1.0247	4		597	0.0775	0.5553
62	N	0.9299	1.0246	5		596	0.0883	0.5780
62	E	0.9980	1.0254	85		516	0.1071	0.6185
62	T	1.1077	1.0233	7		594	0.1919	0.6835
62	K	1.0628	1.0235	10		591	0.4329	0.7277
62	S	1.0401	1.0239	7		594	0.4767	0.7539
62	R	1.0536	1.0203	42		559	0.6091	0.7925
62	G	1.0244	1.0235	390		211	0.6909	0.8119
62	I	1.0407	1.0235	14		587	0.7167	0.8234
62	A	1.0367	1.0239	29		572	0.7773	0.8234
62	Q	1.0153	1.0244	5		596	0.8604	0.8399
63	T	1.0870	1.0239	9		612	0.4039	0.7277
63	Q	1.0245	1.0097	603		18	0.7249	0.8234
64	I	1.0682	1.0231	5		613	0.5108	0.7688
64	L	1.0233	0.9976	610		8	0.9698	0.8518
65	Y	0.9861	1.0243	4		607	0.4180	0.7277
65	Q	1.0235	1.0485	569		42	0.8286	0.8323
65	H	1.0309	1.0243	36		575	0.9194	0.8452
66	P	1.0201	1.0431	580		37	0.0821	0.5680
66	S	1.0399	1.0203	34		583	0.1233	0.6443
67	S	1.0364	1.0006	437		170	0.0110	0.2976
67	A	1.0015	1.0344	165		442	0.0195	0.3655
68	L	1.0217	1.0747	598		22	0.0613	0.5461
68	I	1.0811	1.0203	19		601	0.0707	0.5461
69	E	1.1304	1.0239	7		612	0.1697	0.6835
69	Q	1.0289	0.9925	498		121	0.1816	0.6835
69	N	0.9843	1.0246	7		612	0.2918	0.6861
69	P	0.9694	1.0251	14		605	0.3749	0.7277
69	R	0.9873	1.0252	26		593	0.3926	0.7277
69	K	0.9945	1.0252	58		561	0.4057	0.7277
69	H	1.1408	1.0244	5		614	0.5876	0.7752
72	S	1.0201	1.0729	608		18	0.2610	0.6861
72	T	1.0729	1.0201	18		608	0.2610	0.6861
73	E	1.0252	0.9918	618		4	0.4766	0.7539
74	E	1.0249	0.9927	612		8	0.8957	0.8434
74	G	0.9927	1.0249	8		612	0.8957	0.8434

75	F	0.9889	1.0252	32	587	0.5540	0.7688
75	I	1.0535	1.0233	21	598	0.9071	0.8452
75	L	1.0247	1.0168	563	56	0.9975	0.8573
76	K	1.0300	1.0154	317	294	0.4486	0.7381
76	R	1.0170	1.0291	288	323	0.5779	0.7752
78	L	1.0246	1.0060	610	12	0.8342	0.8337
78	V	1.0140	1.0245	11	611	0.9426	0.8495
79	F	1.0490	1.0156	126	492	0.2203	0.6835
79	Y	1.0165	1.0448	483	135	0.3145	0.7086
79	H	0.9822	1.0247	9	609	0.5134	0.7688
81	T	1.0203	1.0616	585	39	0.3279	0.7106
81	L	1.0750	1.0231	7	617	0.3422	0.7106
81	A	1.0466	1.0233	30	594	0.5293	0.7688
82	V	1.0057	1.0635	470	134	0.0015	0.1143
82	I	1.0635	1.0057	132	472	0.0017	0.1197
83	V	1.0408	1.0243	8	615	0.6522	0.7977
83	A	1.0244	1.0203	610	13	0.9280	0.8452
83	S	1.0325	1.0243	4	619	0.9755	0.8525
84	T	1.0102	1.0444	393	230	0.0237	0.3655
84	V	1.0443	1.0111	229	394	0.0267	0.3764
85	L	1.0251	0.9564	616	7	0.0260	0.3752
85	I	0.9564	1.0251	5	618	0.0382	0.4634
86	W	1.0630	1.0245	5	621	0.5538	0.7688
86	Y	1.0247	1.0110	617	9	0.9415	0.8495
87	C	1.0249	0.9366	618	6	0.3145	0.7086
89	H	1.0251	1.0063	619	5	0.9295	0.8452
89	Q	0.9877	1.0249	4	620	0.9800	0.8528
90	A	0.9486	1.0243	4	613	0.2064	0.6835
90	E	1.0621	1.0203	4	613	0.2284	0.6835
90	R	1.0482	1.0196	16	601	0.2616	0.6861
90	Q	1.0203	1.0248	575	42	0.3757	0.7277
90	K	0.9674	1.0239	11	606	0.6896	0.8119
91	N	1.0404	1.0203	39	565	0.1814	0.6835
91	G	1.0434	1.0203	63	541	0.3711	0.7277
91	K	1.0162	1.0282	260	344	0.5591	0.7688
91	Q	0.9915	1.0247	13	591	0.6545	0.7977
91	R	1.0252	1.0200	223	381	0.9161	0.8452
92	V	1.0817	1.0203	15	607	0.0430	0.4958
92	I	1.0200	1.0538	591	31	0.1664	0.6835
92	L	0.9714	1.0243	5	617	0.7672	0.8234
92	M	1.0610	1.0233	10	612	0.8998	0.8451
93	E	1.0258	1.0151	308	302	0.2717	0.6861
93	N	0.9463	1.0233	4	606	0.4524	0.7392
93	D	1.0200	1.0243	281	329	0.6217	0.7957
93	Q	1.0449	1.0217	4	606	0.9274	0.8452
94	I	1.0282	1.0245	169	437	0.8900	0.8434
94	V	1.0245	1.0282	437	169	0.8900	0.8434
95	T	0.9885	1.0243	5	609	0.3509	0.7123
95	A	1.0094	1.0235	25	589	0.6057	0.7895
95	R	1.0158	1.0235	133	481	0.6141	0.7952
95	Q	1.0044	1.0235	9	605	0.9480	0.8503
95	K	1.0252	1.0110	439	175	0.9807	0.8528
98	Q	1.0039	1.0244	6	614	0.2686	0.6861
98	K	1.0243	1.0158	613	7	0.7064	0.8234
99	D	1.0485	1.0246	4	622	0.6653	0.7981
99	E	1.0246	1.0485	622	4	0.6653	0.7981
101	L	1.0245	0.8720	615	5	0.0226	0.3655
101	V	0.8720	1.0245	5	615	0.0226	0.3655
102	D	1.0291	0.9988	509	107	0.0466	0.5158
102	E	0.9988	1.0290	103	513	0.0564	0.5461
103	Q	1.0196	1.0251	11	599	0.5046	0.7688
103	R	1.0306	1.0239	54	556	0.7580	0.8234
103	K	1.0235	1.0323	541	69	0.8615	0.8399
104	L	0.9366	1.0246	4	618	0.4328	0.7277
104	I	1.0254	0.9985	534	88	0.4877	0.7620
104	V	1.0043	1.0252	83	539	0.6247	0.7957

105	E	1.0244	1.0404	618	7	0.8185	0.8275
106	E	1.0239	1.0120	620	4	0.8938	0.8434
108	Q	1.0235	1.1922	621	5	0.0794	0.5553
109	N	1.0243	1.1188	605	15	0.0987	0.6047
109	S	1.1355	1.0246	6	614	0.1773	0.6835
110	Q	1.1723	1.0233	8	614	0.0216	0.3655
110	K	1.0235	1.0434	579	43	0.1605	0.6835
110	N	0.9837	1.0252	9	613	0.2022	0.6835
110	R	1.1400	1.0244	6	616	0.2281	0.6835
110	E	1.0534	1.0235	17	605	0.3208	0.7106
111	I	1.0598	1.0201	24	592	0.1414	0.6658
111	G	1.0947	1.0243	5	611	0.1588	0.6835
111	S	1.0235	1.0431	513	103	0.3563	0.7169
111	C	0.9986	1.0252	58	558	0.4927	0.7646
111	R	1.0470	1.0246	4	612	0.5168	0.7688
111	V	1.0022	1.0249	4	612	0.6561	0.7977
112	Q	1.1043	1.0249	6	610	0.2434	0.6861
112	K	1.0249	1.0285	598	18	0.6632	0.7981
112	R	1.0272	1.0251	5	611	0.9066	0.8452
113	T	1.1028	1.0200	10	601	0.1238	0.6443
113	A	0.8310	1.0235	4	607	0.1578	0.6835
113	E	0.9982	1.0235	20	591	0.2697	0.6861
113	Q	1.0827	1.0201	17	594	0.5509	0.7688
113	R	1.0649	1.0231	8	603	0.6242	0.7957
113	K	1.0198	1.0272	536	75	0.9132	0.8452
113	N	1.0098	1.0231	12	599	0.9736	0.8525
114	T	1.0486	1.0200	4	587	0.5667	0.7688
114	K	1.0235	1.0189	509	82	0.7142	0.8234
114	R	1.0290	1.0200	44	547	0.9338	0.8452
114	Q	0.9816	1.0243	26	565	0.9466	0.8503
115	E	1.0252	1.0235	11	601	0.5499	0.7688
115	T	1.0101	1.0251	45	567	0.7669	0.8234
115	A	1.0235	1.0252	521	91	0.8557	0.8399
115	K	1.0272	1.0235	5	607	0.8859	0.8434
115	V	1.0535	1.0231	21	591	0.9660	0.8507
116	K	0.9702	1.0251	5	613	0.4528	0.7392
116	Q	1.0251	0.9980	605	13	0.6826	0.8090
117	T	1.0845	1.0252	7	611	0.2420	0.6861
117	A	0.9341	1.0264	7	611	0.2481	0.6861
117	L	1.0536	1.0249	4	614	0.5440	0.7688
117	K	1.0020	1.0264	15	603	0.6202	0.7957
117	Q	1.0282	1.0125	526	92	0.6713	0.8025
117	P	1.0170	1.0254	50	568	0.8821	0.8434
118	T	0.9734	1.0249	19	594	0.0118	0.2994
118	A	1.0251	0.9838	575	38	0.0190	0.3655
118	V	0.9974	1.0235	8	605	0.2814	0.6861
118	E	1.0231	1.0231	10	603	0.8066	0.8271
119	T	1.0366	1.0244	18	602	0.4176	0.7277
119	E	1.0350	1.0249	10	610	0.5534	0.7688
119	V	0.9437	1.0251	4	616	0.5546	0.7688
119	A	1.0246	1.0275	578	42	0.5665	0.7688
120	T	1.0897	1.0243	8	615	0.4927	0.7646
120	A	1.0246	1.0470	608	15	0.7972	0.8234
121	S	1.1524	1.0235	4	613	0.3178	0.7086
121	G	1.0040	1.0251	65	552	0.3341	0.7106
121	A	1.0075	1.0247	32	585	0.4181	0.7277
121	D	1.0251	1.0050	482	135	0.4732	0.7539
121	E	0.9639	1.0243	4	613	0.5230	0.7688
121	N	1.0377	1.0235	26	591	0.5498	0.7688
122	P	1.0814	1.0239	13	608	0.0573	0.5461
122	A	1.0091	1.0252	56	565	0.7323	0.8234
122	S	0.9731	1.0251	6	615	0.7873	0.8234
122	T	1.0243	1.0475	537	84	0.8002	0.8242
122	K	1.0728	1.0249	5	616	0.8315	0.8329
123	D	0.8683	1.0246	4	614	0.0674	0.5461
123	V	1.1119	1.0233	4	614	0.1876	0.6835

123	G	1.0249	0.9976	564	54	0.2204	0.6835
123	R	0.9829	1.0247	7	611	0.2651	0.6861
123	K	0.9861	1.0246	8	610	0.4048	0.7277
123	E	1.0126	1.0245	25	593	0.7912	0.8234
124	H	1.1806	1.0235	6	599	0.0272	0.3764
124	T	0.9524	1.0247	4	601	0.2594	0.6861
124	K	0.9834	1.0257	38	567	0.2838	0.6861
124	D	1.0383	1.0243	6	599	0.5020	0.7688
124	N	1.0257	1.0148	477	128	0.7079	0.8234
124	S	1.0164	1.0251	68	537	0.9126	0.8452
125	S	1.0203	1.0314	431	180	0.1622	0.6835
125	R	1.0567	1.0245	16	595	0.2908	0.6861
125	G	1.0736	1.0249	9	602	0.3235	0.7106
125	N	1.0319	1.0235	124	487	0.3800	0.7277
125	C	0.9829	1.0252	8	603	0.5862	0.7752
125	T	1.0601	1.0244	11	600	0.6288	0.7957
125	K	1.0126	1.0251	5	606	0.9533	0.8505
126	R	0.9766	1.0283	8	581	0.1337	0.6546
126	N	1.0612	1.0233	91	498	0.1403	0.6658
126	S	1.0217	1.0434	434	155	0.4768	0.7539
126	T	0.9932	1.0277	7	582	0.6421	0.7977
126	G	1.0353	1.0264	26	563	0.8393	0.8337
126	K	1.0629	1.0257	18	571	0.8450	0.8337
127	H	0.9297	1.0243	4	613	0.2737	0.6861
127	P	1.0532	1.0201	37	580	0.3115	0.7086
127	K	1.0536	1.0203	24	593	0.5320	0.7688
127	N	0.9752	1.0245	6	611	0.6569	0.7977
127	Q	1.0200	1.0286	533	84	0.9596	0.8507
128	T	0.9172	1.0249	4	618	0.0548	0.5461
128	I	1.1329	1.0239	4	618	0.1097	0.6185
128	A	1.0070	1.0246	16	606	0.7791	0.8234
128	V	1.0247	1.0101	587	35	0.9695	0.8518
130	R	1.0461	1.0239	8	614	0.3989	0.7277
130	H	0.9985	1.0249	22	600	0.6875	0.8119
130	Q	1.0245	1.0084	589	33	0.8030	0.8246
132	F	1.0404	1.0235	31	595	0.5307	0.7688
132	Y	1.0235	1.0404	595	31	0.5307	0.7688
138	I	1.0252	1.0245	55	555	0.4701	0.7539
138	A	1.0376	1.0245	21	589	0.7337	0.8234
138	V	1.0644	1.0239	12	598	0.7533	0.8234
138	M	1.0249	1.0239	134	476	0.8200	0.8275
138	L	1.0176	1.0309	383	227	0.9647	0.8507
141	Q	1.0246	1.0158	624	4	0.7359	0.8234
142	M	1.0246	1.0102	622	5	0.5787	0.7752
143	V	1.0249	1.1038	618	5	0.2680	0.6861
144	H	1.0246	1.0143	622	5	0.5855	0.7752
144	Y	1.0143	1.0246	5	622	0.5855	0.7752
146	S	0.9943	1.0249	22	596	0.2392	0.6861
146	A	1.0282	1.0175	377	241	0.3972	0.7277
146	P	1.0196	1.0252	213	405	0.6277	0.7957
147	I	1.0190	1.0435	482	138	0.2285	0.6835
147	M	1.0442	1.0239	22	598	0.3743	0.7277
147	L	1.0435	1.0198	116	504	0.3882	0.7277
148	A	0.9241	1.0252	5	623	0.0242	0.3655
148	S	1.0252	0.9635	615	13	0.3394	0.7106
148	T	1.0602	1.0244	8	620	0.5669	0.7688
159	I	1.0505	1.0146	157	459	0.0139	0.3002
159	V	1.0146	1.0505	459	157	0.0139	0.3002
163	S	1.0520	1.0246	6	616	0.4363	0.7277
163	A	1.0246	1.0366	614	8	0.5970	0.7826
165	N	0.9907	1.0251	5	620	0.2212	0.6835
165	S	1.0251	0.9907	620	5	0.2212	0.6835
168	V	1.0245	1.0936	613	8	0.5102	0.7688
168	I	1.0497	1.0247	6	615	0.8890	0.8434
173	T	1.0274	1.0184	186	435	0.1938	0.6835
173	S	1.0176	1.0278	391	230	0.1972	0.6835

173	V	1.0492	1.0239	9	612	0.5873	0.7752
173	A	1.0220	1.0243	34	587	0.7356	0.8234
176	A	1.0551	1.0239	24	602	0.5457	0.7688
176	S	1.0239	1.0551	602	24	0.5457	0.7688
177	D	1.1142	1.0251	4	616	0.4167	0.7277
177	E	1.0251	1.1142	616	4	0.4167	0.7277
182	Q	1.0244	0.9491	612	11	0.2618	0.6861
182	H	1.0855	1.0235	4	619	0.6800	0.8087
186	T	1.0257	0.8573	619	8	0.0014	0.1143
190	T	1.0251	0.7591	624	4	0.0096	0.2884
196	G	0.9907	1.0249	6	622	0.4625	0.7480
196	A	1.0246	1.0222	620	8	0.9110	0.8452
197	A	1.0252	0.9668	619	4	0.3252	0.7106
200	I	1.0266	1.0245	14	613	0.8650	0.8399
200	M	1.0245	1.0266	613	14	0.8650	0.8399
203	D	1.0505	1.0245	31	591	0.3930	0.7277
203	E	1.0245	1.0505	591	31	0.3930	0.7277
204	A	0.9943	1.0249	6	620	0.4220	0.7277
204	T	1.0249	0.9943	620	6	0.4220	0.7277
207	D	1.0269	1.0246	24	604	0.9954	0.8573
207	E	1.0246	1.0269	604	24	0.9954	0.8573
211	E	1.0252	0.9769	597	26	0.2405	0.6861
211	D	0.9825	1.0251	25	598	0.2775	0.6861
215	M	0.9654	1.0289	29	558	0.1827	0.6835
215	L	1.0291	1.0101	436	151	0.3460	0.7106
215	T	0.9856	1.0272	18	569	0.4493	0.7381
215	I	1.0140	1.0268	9	578	0.5379	0.7688
215	V	1.0323	1.0254	91	496	0.6164	0.7952
218	V	1.0121	1.0658	509	95	0.0004	0.0655
218	P	1.1156	1.0156	26	578	0.0005	0.0655
218	A	1.0779	1.0151	50	554	0.0156	0.3262
218	I	0.9545	1.0217	6	598	0.2847	0.6861
218	Q	1.0946	1.0190	10	594	0.3184	0.7086
219	H	1.0035	1.0609	400	206	0.0001	0.0446
219	Q	1.0609	1.0046	186	420	0.0003	0.0655
219	R	1.1192	1.0233	4	602	0.1431	0.6692
219	P	1.0483	1.0231	13	593	0.6055	0.7895
220	A	1.0247	1.0052	621	4	0.8940	0.8434
223	I	1.0069	1.0378	291	320	0.1003	0.6090
223	P	1.0673	1.0244	7	604	0.2188	0.6835
223	N	1.0619	1.0245	6	605	0.2924	0.6861
223	V	1.0315	1.0143	289	322	0.2930	0.6861
223	A	1.0223	1.0251	12	599	0.5067	0.7688
224	P	1.1088	1.0246	7	616	0.2524	0.6861
224	A	1.0246	1.0569	612	11	0.3482	0.7111
224	Q	1.0306	1.0247	4	619	0.9711	0.8519
225	P	1.0244	1.1216	618	7	0.4348	0.7277
225	A	1.0175	1.0246	5	620	0.7979	0.8234
228	V	1.0971	1.0198	15	602	0.0506	0.5390
228	M	1.0151	1.0569	484	133	0.0963	0.5996
228	L	1.0380	1.0198	31	586	0.4807	0.7545
228	I	1.0470	1.0216	87	530	0.5107	0.7688
230	E	1.0235	1.0283	571	51	0.3459	0.7106
230	D	1.0283	1.0235	49	573	0.4103	0.7277
239	S	1.0655	1.0233	21	598	0.2617	0.6861
239	T	1.0235	1.0594	595	24	0.3782	0.7277
242	T	1.0252	0.9473	593	29	0.1604	0.6835
242	N	0.9473	1.0251	21	601	0.2155	0.6835
242	S	0.9215	1.0247	7	615	0.5601	0.7688
244	Q	1.0247	0.8908	619	4	0.2509	0.6861
247	I	1.0246	0.9724	608	15	0.7782	0.8234
247	V	0.9724	1.0246	15	608	0.7782	0.8234
248	N	1.0084	1.0247	9	611	0.4164	0.7277
248	T	1.0519	1.0239	42	578	0.4217	0.7277
248	G	1.0247	1.0203	423	197	0.8876	0.8434
248	A	1.0204	1.0246	136	484	0.9225	0.8452

248	Q	1.0376	1.0243	5	615	0.9330	0.8452
252	H	1.0622	1.0040	145	469	0.0004	0.0655
252	N	0.9959	1.0440	258	356	0.0041	0.2021
252	G	0.9953	1.0239	18	596	0.2913	0.6861
252	S	1.0366	1.0162	184	430	0.4596	0.7450
252	A	1.0021	1.0217	4	610	0.6510	0.7977
253	T	0.9575	1.0251	7	620	0.1156	0.6300
253	N	1.0251	0.9652	619	8	0.3704	0.7277
255	P	1.0231	1.0464	587	34	0.6557	0.7977
255	A	1.0464	1.0235	28	593	0.7850	0.8234
255	S	1.0601	1.0233	5	616	0.8442	0.8337
256	V	1.0423	1.0203	54	569	0.0727	0.5461
256	I	1.0231	1.0401	559	64	0.1837	0.6835
256	T	0.9908	1.0251	10	613	0.4203	0.7277
260	D	1.0140	1.0251	55	568	0.5673	0.7688
260	E	1.0251	1.0140	568	55	0.5673	0.7688
264	K	1.0473	1.0244	18	606	0.5139	0.7688
264	R	1.0244	1.0372	602	22	0.9443	0.8499
267	I	1.0245	1.0149	597	22	0.7810	0.8234
267	V	1.0149	1.0245	22	597	0.7810	0.8234
268	M	1.0697	1.0175	77	544	0.1263	0.6494
268	L	1.0186	1.0682	538	83	0.2120	0.6835
268	I	0.9340	1.0247	6	615	0.4183	0.7277
273	I	1.0244	1.0252	620	7	0.9548	0.8505
273	V	1.0252	1.0244	7	620	0.9548	0.8505
280	S	1.0444	1.0198	39	572	0.0970	0.5996
280	I	0.9714	1.0246	21	590	0.4784	0.7543
280	T	1.0254	1.0231	400	211	0.5671	0.7688
280	A	0.9934	1.0247	28	583	0.6477	0.7977
280	V	1.0159	1.0252	122	489	0.8213	0.8275
281	S	1.0248	1.0247	620	5	0.7277	0.8234
284	D	1.0249	1.0038	622	4	0.4489	0.7381
286	K	1.0184	1.0272	281	335	0.3417	0.7106
286	R	1.0272	1.0184	335	281	0.3417	0.7106
292	S	1.0571	1.0233	10	610	0.5958	0.7825
292	P	1.0235	1.0314	609	11	0.6904	0.8119
295	D	1.0246	0.9503	618	4	0.3231	0.7106
295	E	0.9503	1.0246	4	618	0.3231	0.7106
302	K	1.0252	0.9865	601	26	0.0243	0.3655
302	R	0.9865	1.0252	26	601	0.0243	0.3655
303	T	1.0251	0.9995	594	30	0.3036	0.7005
303	V	1.0049	1.0251	29	595	0.3438	0.7106
309	A	1.0247	0.9811	615	6	0.2454	0.6861
309	C	0.9811	1.0247	6	615	0.2454	0.6861
310	S	1.0244	1.0174	550	68	0.4771	0.7539
310	T	1.0174	1.0244	68	550	0.4771	0.7539
311	Q	1.0245	0.9815	613	5	0.3619	0.7240
312	D	1.0243	1.0225	295	314	0.5322	0.7688
312	E	1.0225	1.0243	314	295	0.5322	0.7688
315	G	1.0023	1.0252	24	597	0.6509	0.7977
315	T	1.0220	1.0251	10	611	0.6646	0.7981
315	N	1.0252	1.0186	581	40	0.8361	0.8337
319	D	1.0196	1.0251	15	607	0.9496	0.8503
319	E	1.0251	1.0196	607	15	0.9496	0.8503
323	V	1.0203	1.1157	611	7	0.0558	0.5461
323	I	1.2201	1.0217	6	612	0.0750	0.5461
326	A	1.0246	1.0126	538	71	0.8206	0.8275
326	S	1.0126	1.0246	71	538	0.8206	0.8275
331	K	1.0239	1.0284	594	20	0.5109	0.7688
331	R	1.0284	1.0239	20	594	0.5109	0.7688
332	T	1.0268	0.9724	598	18	0.0735	0.5461
332	H	0.9405	1.0254	6	610	0.1305	0.6546
335	K	1.0251	0.9707	614	10	0.2585	0.6861
335	R	0.9707	1.0251	10	614	0.2585	0.6861
339	P	1.0251	1.0235	613	7	0.8163	0.8275
340	A	1.0145	1.0583	492	121	0.0112	0.2976

340	G	1.0525	1.0149	116	497	0.0229	0.3655
341	A	1.0239	1.0701	612	6	0.7286	0.8234
342	S	1.0181	1.0239	56	556	0.7565	0.8234
342	T	1.0239	1.0181	554	58	0.8380	0.8337
345	D	1.1610	1.0235	8	611	0.1230	0.6443
345	E	1.0235	1.1610	611	8	0.1230	0.6443
348	I	1.0208	1.0244	4	616	0.5051	0.7688
348	A	1.0140	1.0245	11	609	0.6181	0.7952
348	T	1.0235	1.0313	577	43	0.7709	0.8234
348	S	1.0481	1.0231	27	593	0.7946	0.8234
349	A	1.0233	1.0811	620	5	0.0676	0.5461
349	S	1.0811	1.0233	5	620	0.0676	0.5461
357	S	1.0404	1.0186	175	438	0.1276	0.6494
357	G	1.0235	1.0291	407	206	0.3790	0.7277
357	A	0.9880	1.0260	27	586	0.4089	0.7277
361	K	0.9422	1.0251	8	614	0.0652	0.5461
361	R	1.0251	0.9422	614	8	0.0652	0.5461
362	I	1.0176	1.0247	49	569	0.9200	0.8452
362	V	1.0247	1.0176	569	49	0.9200	0.8452
368	S	1.0252	0.9653	601	18	0.0238	0.3655
368	G	0.9669	1.0247	8	611	0.2773	0.6861
368	N	0.9711	1.0243	6	613	0.3986	0.7277
369	H	0.9298	1.0246	12	610	0.2396	0.6861
369	Q	1.0247	0.9932	595	27	0.3494	0.7113
369	L	0.9885	1.0245	11	611	0.7343	0.8234
369	K	1.0273	1.0244	4	618	0.8429	0.8337
370	A	1.0579	1.0176	76	535	0.0710	0.5461
370	T	0.9932	1.0246	5	606	0.2460	0.6861
370	I	1.0282	1.0239	21	590	0.2661	0.6861
370	L	0.9925	1.0245	14	597	0.3172	0.7086
370	V	1.0170	1.0323	448	163	0.5185	0.7688
370	M	1.0404	1.0216	47	564	0.5826	0.7752
371	N	0.9431	1.0235	16	567	0.1355	0.6559
371	Q	1.0662	1.0198	13	570	0.2235	0.6835
371	T	1.0231	1.0037	539	44	0.7880	0.8234
371	S	0.9575	1.0217	5	578	0.9341	0.8452
371	A	1.0360	1.0203	8	575	0.9950	0.8573
372	S	1.0634	1.0148	54	552	0.0043	0.2021
372	N	1.0140	1.0434	447	159	0.0779	0.5553
372	T	1.1094	1.0231	15	591	0.2267	0.6835
372	G	0.9911	1.0254	58	548	0.2838	0.6861
372	P	0.9441	1.0247	5	601	0.3895	0.7277
372	A	1.1196	1.0243	5	601	0.4110	0.7277
372	Q	1.0379	1.0244	6	600	0.4283	0.7277
372	H	1.0635	1.0243	9	597	0.9076	0.8452
372	K	1.0386	1.0239	6	600	0.9309	0.8452
373	Q	1.0928	1.0156	19	588	0.0074	0.2449
373	S	1.0142	1.0288	346	261	0.2353	0.6861
373	T	0.9699	1.0203	36	571	0.4206	0.7277
373	N	1.0456	1.0184	6	601	0.6265	0.7957
373	P	1.0252	1.0162	153	454	0.7696	0.8234
373	A	1.0031	1.0233	41	566	0.9530	0.8505
374	P	1.0574	1.0235	25	569	0.1781	0.6835
374	T	1.0137	1.0282	118	476	0.2291	0.6835
374	S	1.0171	1.0251	10	584	0.6409	0.7977
374	A	1.0300	1.0180	318	276	0.6613	0.7981
374	N	1.0264	1.0247	93	501	0.7492	0.8234
374	G	0.9911	1.0251	8	586	0.8211	0.8275
374	V	1.0180	1.0251	18	576	0.9967	0.8573
375	S	1.0277	1.0196	32	569	0.5586	0.7688
375	N	1.0184	1.0217	165	436	0.5880	0.7752
375	A	1.0154	1.0243	152	449	0.6396	0.7977
375	T	1.0203	1.0214	223	378	0.8134	0.8275
375	G	1.0582	1.0200	6	595	0.8297	0.8323
375	I	0.9522	1.0231	8	593	0.8617	0.8399
375	V	0.9890	1.0203	8	593	0.9184	0.8452



376	I	1.0243	1.0304	511	106	0.1309	0.6546
376	M	1.0668	1.0239	23	594	0.2029	0.6835
376	A	1.0675	1.0243	4	613	0.4994	0.7688
376	V	1.0110	1.0251	77	540	0.5535	0.7688
377	L	0.9787	1.0249	4	620	0.7744	0.8234
377	M	1.0249	0.9787	620	4	0.7744	0.8234
378	L	1.0853	1.0239	4	614	0.6389	0.7977
378	V	0.9948	1.0243	7	611	0.6648	0.7981
378	I	1.0620	1.0235	11	607	0.7649	0.8234
378	M	1.0243	0.9948	595	23	0.9312	0.8452
380	N	0.9074	1.0254	5	606	0.1893	0.6835
380	G	1.0043	1.0260	29	582	0.3429	0.7106
380	K	1.0380	1.0198	205	406	0.5400	0.7688
380	R	1.0216	1.0288	370	241	0.9789	0.8528
381	D	0.8994	1.0246	4	618	0.2142	0.6835
381	G	1.0244	1.0272	592	30	0.4299	0.7277
381	N	1.0077	1.0244	6	616	0.7789	0.8234
381	S	1.0346	1.0237	20	602	0.8101	0.8275
382	K	0.8955	1.0246	6	608	0.0302	0.4024
382	N	1.0250	0.9708	598	16	0.1149	0.6300
382	S	1.0288	1.0235	5	609	0.6405	0.7977
383	Y	0.9468	1.0252	13	603	0.1108	0.6185
383	L	1.2328	1.0235	7	609	0.1981	0.6835
383	F	1.0251	0.9907	577	39	0.2765	0.6861
383	V	0.9980	1.0245	9	607	0.6151	0.7952
384	R	1.0159	1.0481	432	172	0.0641	0.5461
384	K	1.0470	1.0200	129	475	0.1540	0.6833
384	N	1.0934	1.0249	6	598	0.4762	0.7539
384	G	1.0231	1.0252	33	571	0.9996	0.8573
385	K	1.0821	1.0217	9	598	0.0942	0.5981
385	N	1.0198	1.0288	480	127	0.4277	0.7277
385	D	1.0205	1.0243	18	589	0.4688	0.7539
385	T	0.9232	1.0245	4	603	0.4834	0.7570
385	G	1.0617	1.0203	42	565	0.5705	0.7712
385	S	1.0164	1.0245	44	563	0.6178	0.7952
385	P	0.9995	1.0243	8	599	0.7240	0.8234
386	T	1.2009	1.0231	4	605	0.0086	0.2696
386	Q	1.0231	1.0466	545	64	0.0964	0.5996
386	P	1.0322	1.0235	48	561	0.3410	0.7106
387	R	1.0153	1.0318	519	92	0.2116	0.6835
387	K	1.0272	1.0180	67	544	0.3898	0.7277
387	G	1.0314	1.0198	21	590	0.4121	0.7277
388	R	1.0214	1.0235	128	475	0.8640	0.8399
388	G	1.0513	1.0231	6	597	0.9081	0.8452
388	K	1.0243	1.0177	467	136	0.9900	0.8573
389	S	1.0044	1.0252	43	548	0.4392	0.7308
389	M	1.1344	1.0249	7	584	0.5300	0.7688
389	P	1.0203	1.0251	84	507	0.5846	0.7752
389	A	1.0383	1.0246	33	558	0.6470	0.7977
389	T	1.0305	1.0247	134	457	0.7160	0.8234
389	G	1.0077	1.0252	6	585	0.8363	0.8337
389	V	1.0153	1.0260	39	552	0.8713	0.8399
389	N	1.0252	1.0249	23	568	0.8910	0.8434
389	I	1.0283	1.0246	213	378	0.9646	0.8507
390	I	1.0203	1.0246	253	352	0.3002	0.6949
390	V	1.0233	1.0251	348	257	0.3939	0.7277
397	K	1.0252	1.0140	542	72	0.3749	0.7277
397	R	1.0140	1.0252	72	542	0.3749	0.7277
398	A	0.9606	1.0243	7	595	0.1046	0.6185
398	D	1.0641	1.0196	35	567	0.1411	0.6658
398	E	1.0167	1.0318	458	144	0.4972	0.7688
398	I	1.0434	1.0203	19	583	0.5406	0.7688
398	T	1.0658	1.0231	9	593	0.7817	0.8234
398	Q	1.0333	1.0231	11	591	0.7923	0.8234
398	V	1.0203	1.0243	59	543	0.9563	0.8507
401	L	1.0235	1.0291	157	456	0.1320	0.6546

401	T	1.0565	1.0245	20	593	0.2015	0.6835
401	I	1.0252	1.0251	431	182	0.3381	0.7106
403	K	1.0264	1.0153	387	223	0.7420	0.8234
403	R	1.0153	1.0264	223	387	0.7420	0.8234
404	H	1.0481	1.0246	17	602	0.3101	0.7086
404	N	1.0249	1.0423	600	19	0.7426	0.8234
406	K	0.9822	1.0264	43	569	0.0746	0.5461
406	R	1.0264	0.9822	569	43	0.0746	0.5461
410	K	1.0217	0.9945	500	28	0.8666	0.8399
410	R	0.9945	1.0217	28	500	0.8666	0.8399
411	K	1.0136	1.0559	452	68	0.1879	0.6835
411	R	1.0535	1.0140	67	453	0.2281	0.6835
415	K	1.0235	0.8879	523	6	0.0067	0.2429
415	R	0.8879	1.0235	6	523	0.0067	0.2429
418	E	1.1529	1.0153	7	517	0.0903	0.5787
418	K	1.0106	1.0273	368	156	0.2788	0.6861
418	R	1.0257	1.0146	67	457	0.5404	0.7688
418	N	1.0614	1.0167	4	520	0.6260	0.7957
418	Q	1.0153	1.0175	75	449	0.8714	0.8399
419	D	1.0290	1.0200	7	521	0.6816	0.8090
419	E	1.0201	1.0217	520	8	0.9944	0.8573
423	I	0.9555	1.0235	8	519	0.1675	0.6835
423	M	1.0235	0.9756	513	14	0.4031	0.7277
423	L	1.0244	1.0203	6	521	0.7463	0.8234
425	E	1.0584	1.0156	29	494	0.2059	0.6835
425	D	1.0158	1.0527	493	30	0.2689	0.6861
427	S	1.0413	1.0148	18	502	0.1932	0.6835
427	D	1.0709	1.0153	17	503	0.2571	0.6861
427	P	0.9564	1.0198	12	508	0.3002	0.6949
427	T	1.0140	1.0273	366	154	0.3090	0.7086
427	I	1.0026	1.0198	8	512	0.6430	0.7977
427	E	0.9887	1.0198	6	514	0.8655	0.8399
427	N	1.0143	1.0200	85	435	0.9632	0.8507
428	A	0.8548	1.0203	4	521	0.0302	0.4024
428	Q	1.1073	1.0175	4	521	0.3177	0.7086
428	E	1.0196	1.0315	481	44	0.8717	0.8399
428	G	1.0431	1.0196	32	493	0.9029	0.8452
429	T	0.8351	1.0231	5	519	0.0132	0.3002
429	G	1.1938	1.0167	6	518	0.0886	0.5780
429	K	1.0548	1.0167	16	508	0.2122	0.6835
429	R	1.0158	1.0398	493	31	0.3294	0.7106
436	R	1.0572	1.0167	28	496	0.2115	0.6835
436	K	1.0186	1.0416	492	32	0.4421	0.7338
437	I	1.0158	1.0392	497	31	0.4243	0.7277
437	M	1.0709	1.0175	5	523	0.4500	0.7381
437	V	1.0392	1.0175	11	517	0.6015	0.7870
437	L	1.0274	1.0198	12	516	0.7726	0.8234
439	P	1.0243	0.9621	507	17	0.0673	0.5461
439	S	0.9621	1.0243	17	507	0.0673	0.5461
440	S	1.0175	1.0790	519	8	0.1949	0.6835
440	A	1.0429	1.0196	4	523	0.4484	0.7381
441	Q	0.9868	1.0233	27	490	0.1274	0.6494
441	P	1.0891	1.0186	5	512	0.1807	0.6835
441	R	1.0706	1.0167	9	508	0.3399	0.7106
441	S	1.0493	1.0158	34	483	0.5494	0.7688
441	Y	1.0149	1.0198	29	488	0.7617	0.8234
441	H	1.0219	1.0149	382	135	0.7809	0.8234
441	N	0.9988	1.0199	25	492	0.9748	0.8525
442	S	1.0845	1.0156	5	512	0.1938	0.6835
442	K	1.0156	1.0288	478	39	0.4923	0.7646
442	R	1.0164	1.0175	28	489	0.7352	0.8234
443	G	1.0167	1.1251	502	7	0.0596	0.5461
443	E	1.1251	1.0186	5	504	0.1015	0.6109
449	V	1.0282	1.0198	7	518	0.6462	0.7977
449	L	1.0186	1.0300	486	39	0.7982	0.8234
449	P	1.0300	1.0198	25	500	0.8490	0.8359


451	S	1.0251	0.9953	399	121	0.1831	0.6835
451	N	0.9986	1.0241	114	406	0.2984	0.6949
453	L	1.0041	1.0186	26	494	0.2635	0.6861
453	P	1.0167	1.0187	466	54	0.6602	0.7981
453	T	1.0295	1.0156	26	494	0.6697	0.8020
456	T	1.0153	1.0252	413	109	0.7440	0.8234
456	S	1.0247	1.0156	108	414	0.7976	0.8234
457	A	1.0196	1.0442	521	4	0.6267	0.7957
458	P	1.0175	0.9843	517	4	0.7363	0.8234
460	A	1.0196	1.0153	104	403	0.2379	0.6861
460	E	1.0164	1.0158	384	123	0.2907	0.6861
460	M	1.0678	1.0153	6	501	0.5356	0.7688
460	L	1.0191	1.0158	6	501	0.8247	0.8297
462	S	1.0201	1.0140	490	24	0.6842	0.8095
462	I	1.0443	1.0200	11	503	0.7481	0.8234
463	F	1.0252	0.9447	467	49	0.0027	0.1695
463	L	0.8969	1.0239	26	490	0.0063	0.2429
463	V	0.9482	1.0201	8	508	0.3550	0.7169
463	I	0.9436	1.0200	9	507	0.6560	0.7977
464	S	1.1054	1.0148	14	490	0.0343	0.4320
464	M	0.9913	1.0198	8	496	0.2645	0.6861
464	K	0.9915	1.0203	53	451	0.3884	0.7277
464	R	1.0252	0.9988	396	108	0.4305	0.7277
464	G	0.9778	1.0201	22	482	0.5276	0.7688
465	F	1.0231	0.9618	471	28	0.0047	0.2021
465	S	0.9792	1.0167	9	490	0.2019	0.6835
465	L	1.0257	1.0148	7	492	0.7374	0.8234
466	R	1.1408	1.0145	15	484	0.0253	0.3730
466	G	1.0149	1.0491	471	28	0.2038	0.6835
466	V	0.9472	1.0158	6	493	0.2765	0.6861
467	G	1.1539	1.0153	11	483	0.0111	0.2976
467	E	1.0156	1.0438	458	36	0.1803	0.6835
467	V	1.0911	1.0153	11	483	0.2821	0.6861
468	Q	0.9048	1.0233	4	510	0.0836	0.5726
468	E	1.0245	1.0050	480	34	0.3831	0.7277
468	G	1.0144	1.0217	20	494	0.9596	0.8507
469	M	0.9956	1.0239	8	482	0.0554	0.5461
469	K	0.9323	1.0233	6	484	0.1043	0.6185
469	T	1.0285	1.0004	412	78	0.3172	0.7086
469	I	0.9932	1.0233	22	468	0.3302	0.7106
469	A	1.0235	1.0200	31	459	0.6329	0.7977
470	V	1.0965	1.0201	8	494	0.1782	0.6835
470	M	1.0755	1.0217	4	498	0.5727	0.7727
470	T	1.0252	1.0151	360	142	0.7265	0.8234
470	S	0.9866	1.0235	5	497	0.7673	0.8234
470	K	1.0146	1.0239	14	488	0.7850	0.8234
470	I	1.0079	1.0239	10	492	0.7865	0.8234
470	A	1.0143	1.0252	87	415	0.8196	0.8275
470	P	0.9855	1.0235	11	491	0.9925	0.8573
471	P	1.0069	1.0233	19	484	0.5921	0.7791
471	A	1.0116	1.0243	60	443	0.6754	0.8046
471	T	1.0252	1.0126	409	94	0.8456	0.8337
472	L	0.9215	1.0219	11	496	0.1505	0.6764
472	P	1.0247	0.9974	475	32	0.1766	0.6835
472	S	1.0028	1.0235	14	493	0.5676	0.7688
473	T	1.2779	1.0167	5	494	0.0046	0.2021
473	F	0.8823	1.0231	4	495	0.0538	0.5461
473	H	1.1074	1.0186	7	492	0.2099	0.6835
473	P	1.0158	1.0201	173	326	0.4008	0.7277
473	S	1.0201	1.0158	290	209	0.5618	0.7688
473	A	1.0290	1.0198	9	490	0.7564	0.8234
474	S	0.9030	1.0203	4	507	0.1108	0.6185
474	P	1.0810	1.0175	6	505	0.1712	0.6835
474	E	0.9649	1.0231	4	507	0.2172	0.6835
474	Q	1.0201	1.0050	492	19	0.9962	0.8573
475	E	0.9497	1.0257	16	485	0.0130	0.3002

475	K	1.0257	0.9827	459	42	0.0562	0.5461
475	R	1.0521	1.0217	19	482	0.7973	0.8234
476	K	0.9911	1.0251	8	497	0.5439	0.7688
476	P	1.0069	1.0239	17	488	0.6480	0.7977
476	Q	1.0260	0.9942	468	37	0.7286	0.8234
476	E	0.9892	1.0243	4	501	0.7386	0.8234
477	D	1.0521	1.0196	32	469	0.0890	0.5780
477	G	0.9848	1.0283	40	461	0.1057	0.6185
477	K	0.9341	1.0251	5	496	0.2520	0.6861
477	E	1.0252	1.0153	421	80	0.9084	0.8452
478	S	0.9594	1.0243	18	469	0.0343	0.4320
478	M	0.9052	1.0203	6	481	0.0894	0.5780
478	T	1.0438	1.0145	51	436	0.1105	0.6185
478	P	1.0251	1.0121	318	169	0.1779	0.6835
478	Q	0.9839	1.0233	41	446	0.2087	0.6835
478	R	1.0457	1.0196	6	481	0.3443	0.7106
478	K	0.9522	1.0201	9	478	0.3803	0.7277
478	E	1.0821	1.0198	5	482	0.4264	0.7277
478	A	0.9961	1.0217	9	478	0.6173	0.7952
478	L	0.9963	1.0203	18	469	0.6352	0.7977
479	G	0.9537	1.0239	13	476	0.1686	0.6835
479	T	0.9953	1.0252	85	404	0.1813	0.6835
479	M	1.0662	1.0167	17	472	0.2016	0.6835
479	L	0.9713	1.0200	6	483	0.2040	0.6835
479	R	1.0446	1.0175	36	453	0.2511	0.6861
479	P	1.0864	1.0196	6	483	0.4308	0.7277
479	V	1.0392	1.0186	23	466	0.7021	0.8209
479	I	1.0251	1.0186	253	236	0.7391	0.8234
479	K	1.0256	1.0196	42	447	0.9995	0.8573
480	G	0.9906	1.0203	4	497	0.5555	0.7688
480	D	1.0243	1.0069	437	64	0.5867	0.7752
480	N	0.9961	1.0239	19	482	0.6934	0.8135
480	E	1.0128	1.0231	34	467	0.7479	0.8234
481	G	1.0067	1.0233	4	494	0.3589	0.7200
481	K	1.0277	0.9984	396	102	0.3747	0.7277
481	Q	0.9926	1.0247	29	469	0.5598	0.7688
481	E	0.9945	1.0241	48	450	0.7289	0.8234
481	R	1.0206	1.0217	16	482	0.7560	0.8234
482	D	1.0050	1.0245	43	454	0.2033	0.6835
482	N	1.1148	1.0200	8	489	0.2598	0.6861
482	E	1.0265	1.0101	386	111	0.3961	0.7277
482	G	0.9942	1.0252	55	442	0.5019	0.7688
483	T	0.9282	1.0247	13	477	0.0010	0.1024
483	Q	0.9046	1.0233	6	484	0.0582	0.5461
483	L	1.0231	1.0146	345	145	0.0846	0.5739
483	P	1.1455	1.0196	7	483	0.2416	0.6861
483	K	1.0302	1.0186	18	472	0.7280	0.8234
483	M	1.0415	1.0148	80	410	0.7331	0.8234
483	R	1.0451	1.0198	8	482	0.8720	0.8399
484	Y	1.0249	0.9739	476	24	0.0360	0.4452
484	N	0.8064	1.0239	4	496	0.1343	0.6546
484	P	0.9113	1.0239	4	496	0.1503	0.6764
484	S	1.0521	1.0231	5	495	0.8776	0.8434
485	P	1.0231	1.1096	491	4	0.2355	0.6861
486	L	1.0252	1.0020	401	83	0.1902	0.6835
486	F	0.9677	1.0239	10	474	0.2233	0.6835
486	S	0.9984	1.0245	36	448	0.3873	0.7277
486	M	0.9411	1.0235	5	479	0.5553	0.7688
486	V	1.0143	1.0243	17	467	0.8027	0.8246
486	T	1.0443	1.0231	5	479	0.8685	0.8399
487	S	1.0975	1.0217	12	466	0.0426	0.4958
487	P	0.8758	1.0249	4	474	0.0686	0.5461
487	V	0.9546	1.0252	12	466	0.0793	0.5553
487	A	1.0231	1.0283	315	163	0.3367	0.7106
487	T	1.0293	1.0217	126	352	0.5417	0.7688
487	N	1.0045	1.0247	4	474	0.7851	0.8234

488	A	1.1113	1.0175	10	487	0.0716	0.5461
488	S	1.0198	1.0392	480	17	0.6513	0.7977
488	T	1.0154	1.0203	4	493	0.9248	0.8452
490	K	1.0235	1.0110	295	189	0.2055	0.6835
490	R	1.0226	1.0199	182	302	0.3983	0.7277
491	S	1.0245	0.9579	494	4	0.2439	0.6861
494	G	1.0245	0.9473	490	5	0.1879	0.6835
495	N	1.0167	1.0459	442	50	0.1146	0.6300
495	S	1.0470	1.0175	41	451	0.1863	0.6835
496	D	1.0245	0.9825	490	9	0.8120	0.8275
497	L	1.0673	1.0249	7	480	0.2877	0.6861
497	P	1.0252	1.0351	469	18	0.8968	0.8434
498	L	1.0175	1.0251	83	408	0.7587	0.8234
498	S	1.0251	1.0175	402	89	0.7967	0.8234
499	Y	0.9352	1.0243	4	489	0.2920	0.6861
499	L	1.0026	1.0252	20	473	0.3387	0.7106
499	S	1.0252	0.9907	460	33	0.3402	0.7106
500	Q	1.0196	1.0561	465	29	0.1334	0.6546
500	K	1.0696	1.0217	10	484	0.2167	0.6835
500	P	1.0760	1.0217	6	488	0.4155	0.7277



# Weaker HLA Footprints on HIV in the Unique and Highly Genetically Admixed Host Population of Mexico

Maribel Soto-Nava,<sup>a</sup> Santiago Avila-Ríos,<sup>a</sup> Humberto Valenzuela-Ponce,<sup>a</sup> Claudia García-Morales,<sup>a</sup> Jonathan M. Carlson,<sup>b</sup> Daniela Tapia-Trejo,<sup>a</sup> Daniela Garrido-Rodríguez,<sup>a</sup> Selma N. Alva-Hernández,<sup>a</sup> Thalía A. García-Tellez,<sup>a\*</sup> Akio Murakami-Ogasawara,<sup>a</sup> the International HIV Adaptation Collaborative, Simon A. Mallal,<sup>c,d</sup> Mina John,<sup>d</sup>  Mark A. Brockman,<sup>e,f</sup> Chanson J. Brumme,<sup>f</sup> Zabrina L. Brumme,<sup>e,f</sup> Gustavo Reyes-Teran,<sup>a</sup> and the HIV MexNet Group

<sup>a</sup>Center for Research in Infectious Diseases, National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico

<sup>b</sup>Microsoft Research, Redmond, Washington, USA

<sup>c</sup>Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA

<sup>d</sup>Murdoch University, Perth, Australia

<sup>e</sup>Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Burnaby, BC, Canada

<sup>f</sup>British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver, BC, Canada

**ABSTRACT** HIV circumvents HLA class I-restricted CD8<sup>+</sup> T-cell responses through selection of escape mutations that leave characteristic mutational “footprints,” also known as HLA-associated polymorphisms (HAPs), on HIV sequences at the population level. While many HLA footprints are universal across HIV subtypes and human populations, others can be region specific as a result of the unique immunogenetic background of each host population. Using a published probabilistic phylogenetically informed model, we compared HAPs in HIV Gag and Pol (PR-RT) in 1,612 subtype B-infected, antiretroviral treatment-naïve individuals from Mexico and 1,641 individuals from Canada/United States. A total of 252 HLA class I allele subtypes were represented, including 140 observed in both cohorts, 67 unique to Mexico, and 45 unique to Canada/United States. At the predefined statistical threshold of a *q* value of <0.2, 358 HAPs (201 in Gag, 157 in PR-RT) were identified in Mexico, while 905 (534 in Gag and 371 in PR-RT) were identified in Canada/United States. HAPs identified in Mexico included both canonical HLA-associated escape pathways and novel associations, in particular with HLA alleles enriched in Amerindian and mestizo populations. Remarkably, HLA footprints on HIV in Mexico were not only fewer but also, on average, significantly weaker than those in Canada/United States, although some exceptions were noted. Moreover, exploratory analyses suggested that the weaker HLA footprint on HIV in Mexico may be due, at least in part, to weaker and/or less reproducible HLA-mediated immune pressures on HIV in this population. The implications of these differences for natural and vaccine-induced anti-HIV immunity merit further investigation.

**IMPORTANCE** HLA footprints on HIV identify viral regions under intense and consistent pressure by HLA-restricted immune responses and the common mutational pathways that HIV uses to evade them. In particular, HLA footprints can identify novel immunogenic regions and/or epitopes targeted by understudied HLA alleles; moreover, comparative analyses across immunogenetically distinct populations can illuminate the extent to which HIV immunogenic regions and escape pathways are shared versus population-specific pathways, information which can in turn inform the design of universal or geographically tailored HIV vaccines. We compared HLA-associated footprints on HIV in two immunogenetically distinct North American populations, those of Mexico and Canada/United States. We identify both shared and population-specific pathways of HIV adaptation but also make the surprising observation that HLA footprints on HIV in Mexico overall are fewer and weaker than those

Received 5 July 2017 Accepted 27 October 2017

Accepted manuscript posted online 1 November 2017

**Citation** Soto-Nava M, Avila-Ríos S, Valenzuela-Ponce H, García-Morales C, Carlson JM, Tapia-Trejo D, Garrido-Rodríguez D, Alva-Hernández SN, García-Tellez TA, Murakami-Ogasawara A, the International HIV Adaptation Collaborative, Mallal SA, John M, Brockman MA, Brumme CJ, Brumme ZL, Reyes-Teran G, and the HIV MexNet Group. 2018. Weaker HLA footprints on HIV in the unique and highly genetically admixed host population of Mexico. *J Virol* 92:e01128-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01128-17>.

**Editor** Guido Silvestri, Emory University

**Copyright** © 2018 Soto-Nava et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Address correspondence to Zabrina L. Brumme, [zbrumme@sfu.ca](mailto:zbrumme@sfu.ca), or Gustavo Reyes-Teran, [gustavo.reyesteran@gmail.com](mailto:gustavo.reyesteran@gmail.com).

\* Present address: Thalía García-Tellez, Institut Pasteur, Unité HIV, Inflammation and Persistence, Paris, France.

M.S.N. and S.A.R. contributed equally to this work.

in Canada/United States, raising the possibility that HLA-restricted antiviral immune responses in Mexico are weaker, and/or escape pathways somewhat less consistent, than those in other populations.

**KEYWORDS** adaptation, Canada/United States, HLA, immunogenetics, Mexico, human immunodeficiency virus

**C**D8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes (CTLs) recognize short, HIV-derived peptide epitopes presented by human leukocyte antigen (HLA) class I molecules on the surface of infected cells, thereby modulating early viremia control (1, 2) and the establishment of the viral set point (3). HLA-restricted CTLs also exert strong evolutionary pressure on HIV *in vivo*, promoting viral adaptation through the selection of escape mutations (4) that interfere with epitope processing (5), prevent binding of the viral peptide to HLA (6, 7), or affect HLA-peptide recognition by the T-cell receptor (8, 9). Early observations that CTL escape in HIV tended to occur along predictable mutational pathways in persons responding to a given HLA-restricted viral epitope (10–13) led to the development of statistical approaches to systematically identify HLA-associated polymorphisms (HAPs), also known as HLA-associated “footprints,” on HIV, using large population-based data sets of viral sequences linked to HLA types (13). These analyses, which identify amino acids that are statistically overrepresented (or underrepresented) among persons expressing a given HLA allele while correcting for host and viral genetic confounders (14, 15), confirmed the broadly reproducible nature of CTL escape in HIV (16–20). These studies also revealed that certain HLA-associated footprints can be host population specific due to substantial immunogenetic variation across human populations. For example, even though HIV subtype B predominates in Japan, Canada, the United States, and Australia, two-thirds of HAPs in Japan are not observed in the latter epidemics (17) due to the unique HLA distribution of the Japanese population.

Identification of HLA-associated footprints is relevant to HIV vaccine design. An effective vaccine will need to elicit sustained immune responses capable of recognizing genetically diverse viral strains from which HIV cannot escape (ideal) or can only escape at substantial fitness cost (15). One promising strategy is to select immunogenic yet mutationally constrained viral regions as vaccine antigens (e.g., see references 21 and 22), which can be further optimized for natural sequence coverage (e.g., using mosaic designs [23, 24]). HLA footprints are vaccine relevant because they identify HIV regions under significant and consistent immune pressure by particular HLA-restricted CTLs (i.e., immunogenic regions) and the common mutational pathways that HIV uses to evade them. As such, evaluation of HLA footprints in concert with information on sequence conservation, mutational fitness costs, and escape mechanisms can be used to identify immunogenic yet constrained viral regions and immune-relevant natural HIV sequence variation within them. For example, conserved epitopes and their common variants that retain intracellular processing and HLA binding ability might be considered immunogens, albeit with some caution (25). In particular, comparative analyses of HLA footprints in immunogenetically distinct host populations, wherein the same HIV subtype circulates, can illuminate the extent to which viral immunogenic regions and escape pathways are universal versus host population specific, thus potentially informing the design of universal and geographically tailored vaccine strategies.

Toward this goal, we compare HLA-associated HIV footprints in Gag and Pol in two large North American populations: the immunogenetically distinctive Mexican mestizo population, which features a mixture of Caucasian and Amerindian HLA alleles (20, 26–29), and the population of Canada/United States. Our study thus represents a unique opportunity to investigate the impact of host immunogenetics on HLA-associated adaptation in geographically proximal HIV subtype B epidemics. The present study significantly extends a preliminary study of HIV Pol adaptation by our group (20) by increasing cohort size by more than 5-fold, performing all adaptation analyses at HLA subtype-level resolution, and additionally analyzing Gag. As such, it represents the largest comparative study to date of differential HIV adaptation to HLA across human

populations. Gag and Pol were studied because these proteins are rich in conserved epitopes where escape can be fitness costly (30–32) and where responses to these epitopes are associated with superior viremia control (7, 12, 14, 33–35). Overall, our results confirm that adaptation of HIV to HLA in Mexico, like in other global populations, occurs along broadly predictable pathways. HLA footprints observed in Mexico include canonical adaptation pathways described in many other populations (e.g., B\*57 Gag-T242N [36] and B\*51 RT-135X [11]) as well as novel pathways attributable to the unique HLA distribution of Mesoamerican peoples (e.g., Gag A\*02:06-F44Y, B\*39:02-E319D, and A\*68:03-K436R; PR B\*39:06-V15I and B\*39:02-K70R; RT B\*39:02-E79D, A\*68:03-R103K, and B\*35:12-P294S/T). Of note, however, HLA-associated HIV footprints in Mexico were fewer overall, and their strengths of selection significantly weaker, than those in Canada/United States, raising the intriguing hypothesis that HLA-restricted immune responses to HIV in Mexico are less potent, and/or HIV mutational escape pathways somewhat less consistent, than those in other populations.

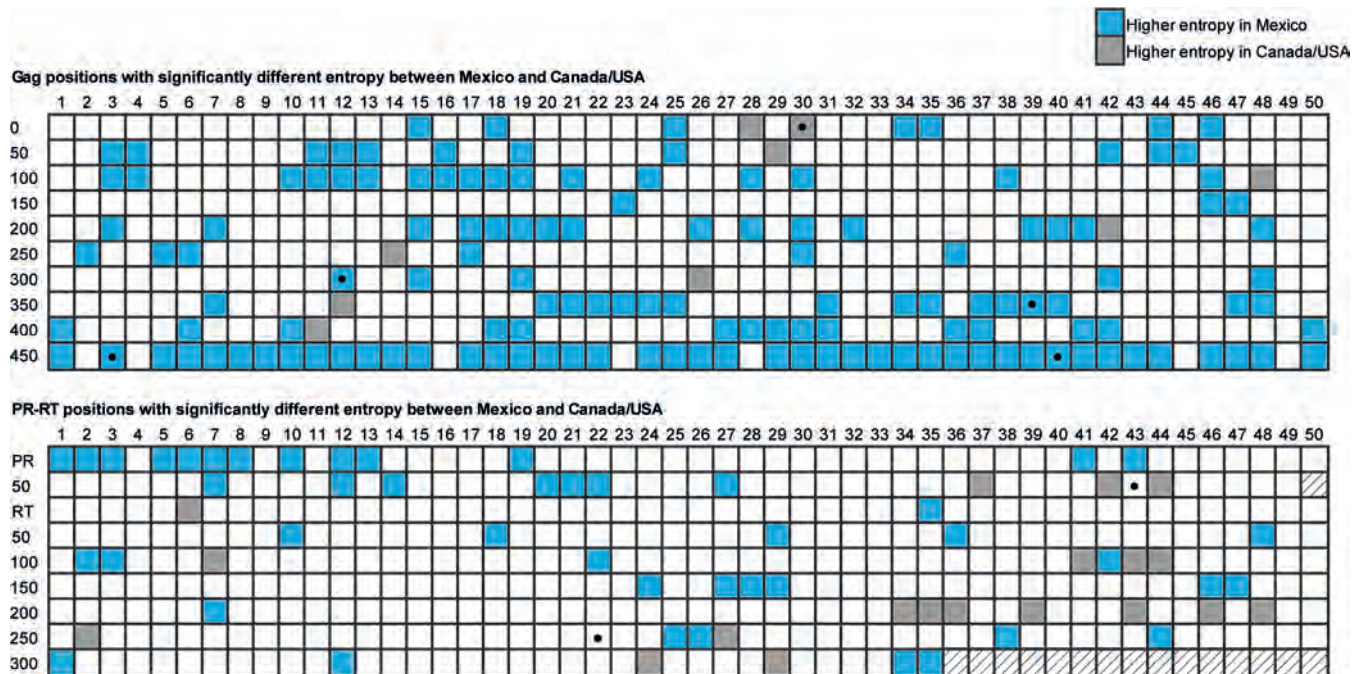
## RESULTS

**Cohort description.** We studied two cohorts of antiretroviral-naïve, HIV-1 subtype B chronically infected individuals from Mexico ( $n = 1,612$ ) and Canada/United States ( $n = 1,641$ ). Both cohorts were predominantly male (Mexico, 78.5%; Canada/United States, 85.1%). Median age at enrollment was 30 (interquartile range [IQR], 24 to 38) years in Mexico and 37 (32 to 44) years in Canada/United States. The median plasma viral load was 4.75 (IQR, 4.18 to 5.27)  $\log_{10}$  RNA copies/ml in Mexico and 4.98 (4.55 to 5.46)  $\log_{10}$  RNA copies/ml in Canada/United States. Median CD4<sup>+</sup> T-cell counts were 311 (IQR, 121 to 519) cells/ $\mu$ l in Mexico and 260 (110 to 400) cells/ $\mu$ l in Canada/United States. Calendar years of enrollment were 2000 to 2014 in Mexico and 1996 to 2004 in Canada/United States.

**Gag and PR-RT sequence diversity in Mexico and Canada/United States.** We first assessed HIV subtype B diversity and phylogenetic relationships between our cohorts. Gag and PR-RT sequences were available for 1,450 and 1,529 individuals, respectively, in Mexico, and 1,320 and 1,555 individuals, respectively, in Canada/United States. Cohort-specific consensus amino acid sequences differed at only 5 (of 500; 1%) Gag codons (positions 30, 312, 389, 403, and 490) and 2 (of 434; 0.5%) PR-RT codons (PR 93 and RT 272). Overall, Gag amino acid entropy was significantly higher in Mexico than Canada/United States (median 0.056 versus 0.026), respectively;  $P < 0.0001$ . In particular, 38.2% (191/500) of Gag codons showed significantly higher entropy in the Mexican cohort, while only 4% (20/500) showed higher entropy in the Canada/United States cohort (Fig. 1; also see Table S4 in the supplemental material). In contrast, PR-RT entropy in Mexico was comparable to that of Canada/United States both overall (median 0.022 versus 0.031, respectively;  $P = 0.08$ ) and in terms of the proportion of codons with significantly higher entropy in one cohort versus the other (~17 to 18%) (Fig. 1 and Table S5). We next inferred phylogenies from Gag and PR-RT nucleotide alignments (Fig. 2). As expected, overall Gag sequence diversity exceeded that of PR-RT. Also as expected, given their proximity on the North American continent, Mexico and Canada/United States sequences were quite intermixed in their phylogenies (fixation indices [ $F_{ST}$ ] were very low for both Gag [0] and PR-RT [0.006]). Moreover, while no statistically supported clusters containing sequences from both cohorts were found at a genetic distance of  $\leq 1.5\%$  and bootstrap support of  $\geq 90\%$ , increasing the distance threshold to 4.5% yielded 3 clusters for Gag and 4 in PR-RT containing sequences from both cohorts with 90% bootstrap support. On average, Mexican Gag and PR-RT sequences exhibited higher median patristic distances compared to those of Canada/United States sequences (Gag, 0.1612 and 0.1132; PR-RT, 0.1145 and 0.0912 for Mexico and Canada/United States, respectively;  $P < 0.0001$  in both cases). Overall, results support an interlinked North American HIV-1 subtype B epidemic where overall nucleotide diversity is higher in Mexico.

**HLA allelic frequency comparison between Mexico and Canada/United States.** A total of 252 HLA class I alleles, defined at subtype-level resolution, were observed

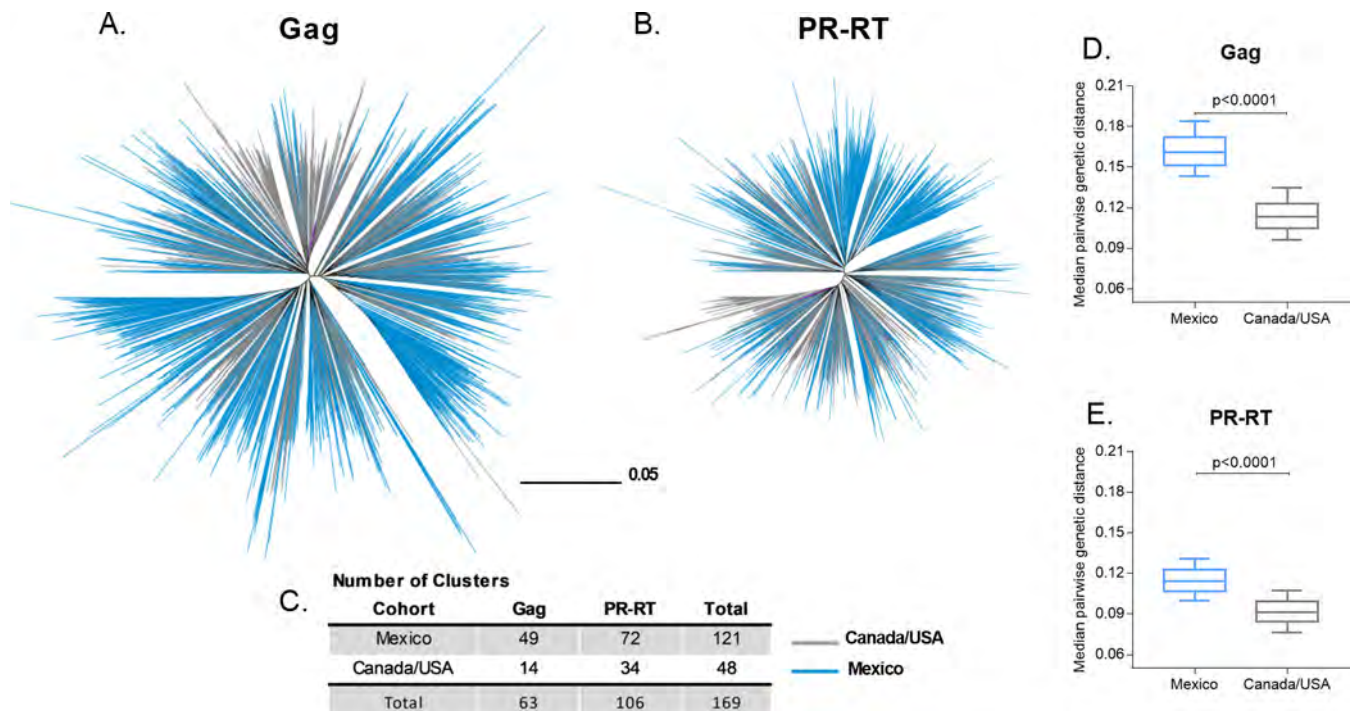




**FIG 1** Entropy differences in Gag and PR-RT on HIV from Mexico and Canada/United States. Comparison of Shannon entropy scores at each HIV position between cohorts. Each box represents an HIV codon. The top panel shows the 500 Gag positions; the bottom panel shows the 99 protease (PR) and the first 335 reverse transcriptase (RT) codons. Positions with significantly different Shannon entropies between Mexico and Canada/United States ( $P < 0.001$ ) are colored blue for positions with higher entropy in Mexico and gray for positions with higher entropy in Canada/United States. Black dots denote positions with different consensus amino acids between cohorts. The complete list of entropy values for Gag and PR-RT is available in Tables S4 and S5 in the supplemental material, respectively.

(Fig. 3 and Table S6). Of these, 140 were observed in both cohorts, 67 were observed exclusively in Mexico, and 45 were exclusively in Canada/United States. In Mexico, the most frequent HLA alleles were A\*02:01, A\*24:02, and A\*02:06 for the A locus; B\*35:01, B\*39:05, and B\*40:02 for the B locus; and C\*04:01, C\*07:02, and C\*03:04 for the C locus. In Canada/United States, these were A\*02:01, A\*03:01, and A\*01:01 for the A locus; B\*07:02, B\*35:01, and B\*08:01 for the B locus; and C\*07:02, C\*07:01, and C\*04:01 for the C locus (Fig. 3). Of the 252 HLA alleles observed, 86 (22 HLA-A, 46 HLA-B, and 18 HLA-C) differed significantly ( $P < 0.05$  and  $q < 0.2$ ) in frequency between Mexico and Canada/United States (Fig. 3) (note that when HLA frequencies were computed separately by cohort, 81 alleles differed significantly in frequency between Canada and Mexico, 77 between the United States and Mexico, and only 57 between Canada and the United States [Table S6]). Of these 86 HLA alleles, 41 were significantly more frequent in Mexico than in Canada/United States; these included A\*24:02, A\*02:06, A\*68:01, A\*31:01, A\*68:03, B\*39:05, B\*40:02, B\*39:06, C\*04:01, C\*07:02, and C\*01:02 alleles, which are enriched in mestizo and Amerindian populations (26, 27, 29). Consistent with previous reports (20, 37), most canonical protective HLA alleles (37) were enriched in the Canada/United States cohort compared to that from Mexico (e.g., B\*57:01, B\*58:01, B\*27:05, B\*13:02, B\*42:01, B\*44:03, A\*25:01, and A\*32:01). Overall, these results reveal marked immunogenetic differences between Mexico and Canada/United States cohorts.

**Differential HLA footprints on HIV Gag and PR-RT in Mexico and Canada/United States.** Given the marked immunogenetic differences in neighboring North American populations, we hypothesized that HLA-associated polymorphisms also would differ between them. We identified HAPs in the Mexican and Canada/United States data sets using established methods (14) and constructed HIV immune escape maps showing HAPs identified in one or both cohorts at a  $q$  value of  $< 0.2$  (Fig. 4 and 5 and Tables S7 and S8). In the Mexico data set, we identified a total of 201 HAPs (108 adapted; 93 nonadapted) that occurred at 95 (of 500; 19%) Gag codons that were

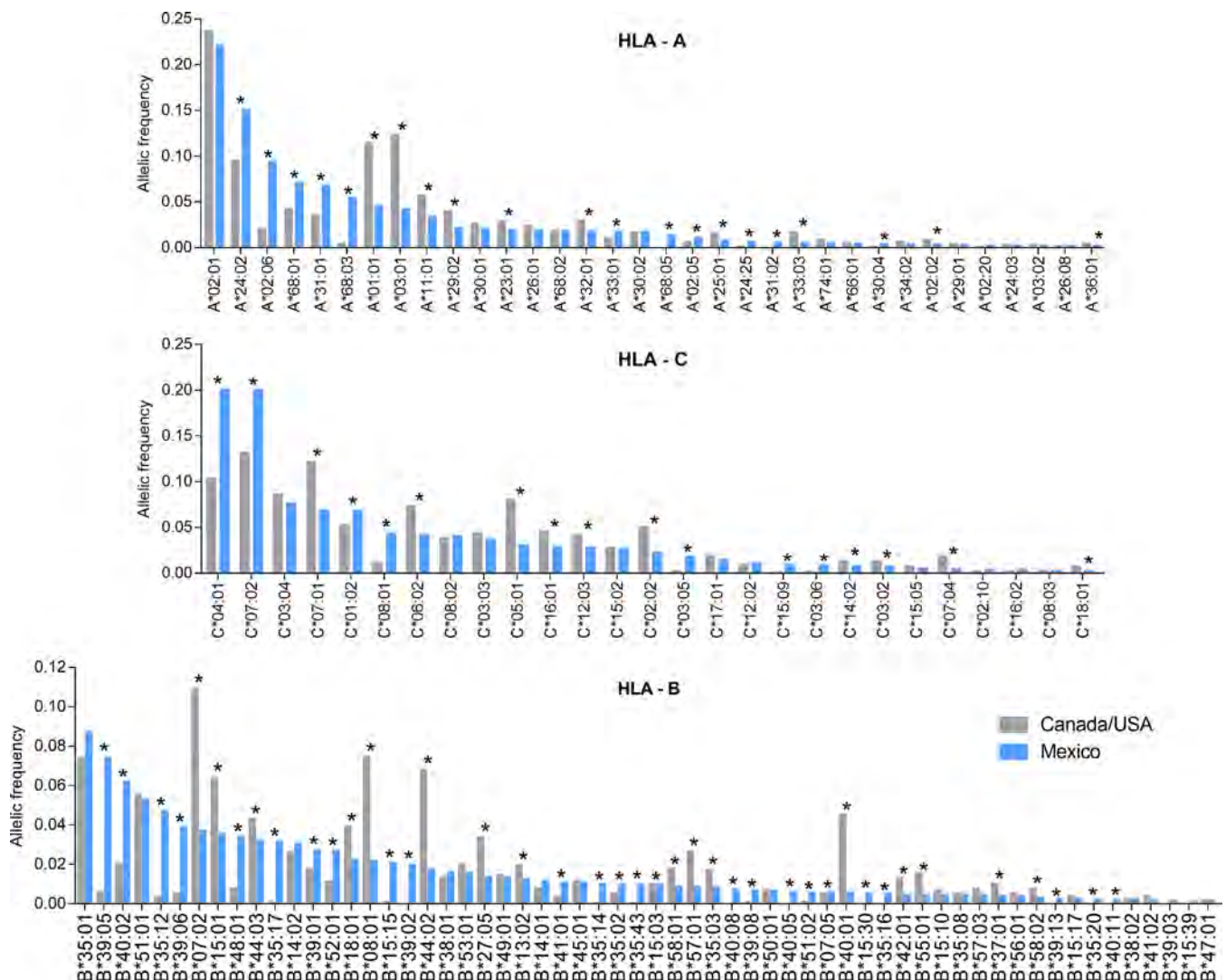


**FIG 2** Genetic diversity of HIV-1 subtype B Gag and PR-RT from Mexico and Canada/United States. Unrooted maximum likelihood phylogenetic trees inferred from Gag ( $n = 2,771$ ) (A) and PR-RT (B) sequences ( $n = 3,084$ ), drawn on the same genetic distance scale. Branch color indicates the cohort to which the sequence belongs. Purple branches denote the HXB2 subtype B reference sequence. (C) Number of clusters defined by within-cluster patristic distances of  $\leq 1.5\%$  and bootstrap support of  $\geq 90\%$  in each tree. Median pairwise genetic distance comparison between Mexico (blue box) and Canada/United States (gray box) for Gag (D) and PR-RT (E).

restricted by 66 HLA alleles. In the Canada/United States data set, we identified a total of 534 HAPs, significantly more than those in the Mexico data set ( $P < 0.0001$ ), at 166 (32.3%) Gag codons that were restricted by 77 HLA alleles. Overall, these summed to 662 unique HAPs identified in Gag, of which 73 (11.02%) (35 adapted and 38 non-adapted, occurring at 26 Gag codons) were identified in both cohorts, 128 were identified only in Mexico, and 461 were identified only in Canada/United States at the predefined statistical threshold of a  $q$  value of  $< 0.2$  (Fig. 4). Consistent with previous reports (7), the total proportion of p24<sup>Gag</sup> codons harboring HAPs was lower than that of the rest of Gag, both in Mexico (12.1% [28/231] for p24 versus 24.5% [66/269] for other Gag proteins) and in Canada/United States (19.0% [44/231] versus 45.4% [122/269]). This is expected given p24<sup>Gag</sup>'s high overall sequence conservation ( $> 50\%$  of codons are 99.5% to 100% conserved, which precludes identification of HLA associations at these positions). However, if one instead uses the total number of variable codons as the denominator, p24 ranks among the richest areas in the HIV proteome for HLA associations (7, 38) which is true also for Mexico.

In PR-RT, we identified 157 HAPs (78 adapted and 79 nonadapted) restricted by 58 HLA alleles, occurring at 70 codons, in the Mexico data set. In the Canada/United States data set we found 371 HAPs (201 adapted and 170 nonadapted) restricted by 78 HLA alleles, occurring at 105 codons (again significantly more than those in Mexico;  $P = 0.0039$ ) (Fig. 5). Overall, these summed to 470 unique HAPs identified in PR-RT, of which 58 (12.3%) were identified in both cohorts, 99 were identified only in Mexico, and 313 were identified only in Canada/United States at the predefined statistical threshold of a  $q$  value of  $< 0.2$ . Of note, all 7 codons (5 in Gag and 2 in PR-RT) where the consensus amino acid differed between cohorts showed evidence of HLA selection.

As noted above, a substantial fraction of HAPs was observed in both cohorts at a  $q$  value of  $< 0.2$ , further supporting the existence of universal HLA-associated escape pathways across human populations globally. These shared associations included



**FIG 3** Differences in HLA frequencies between Mexico and Canada/United States. Comparisons of HLA frequencies between Mexico ( $n = 1,612$ ; blue bars) and Canada/United States ( $n = 1,641$ ; gray bars). HLA alleles are ordered by descending frequency in the Mexican cohort. HLA alleles with less than 0.1% frequency in the Mexican cohort are not shown. The complete list of comparisons can be found in Table S6 in the supplemental material. \*,  $P < 0.05$  and  $q < 0.2$ .

canonical CTL escape pathways within epitopes restricted by protective HLA class I alleles, including B\*57:01/B\*57:03-Gag-T242N (within the TW10 epitope restricted by these alleles), B\*27:05-Gag-R264K and L268M (within the B\*27-restricted KK10 epitope) (39–43), and B\*51:01-RT-I135T (within the B\*51-restricted TI8 epitope) (43, 44), as well as previously described HAPs within optimal epitopes (7), including A\*03:01-K28Q/R, A\*24:02-K30R, B\*57:03-A146P, B\*14:01-K302R (45), B\*07:02-S357G (46), and B\*40:02-R429K (47) in Gag, B\*44:03-E35D (48) in protease, and A\*11:01-K166R (49), B\*35:01-D177E (50), and A\*03:01-K277R (51) in RT (Fig. 4 and 5).

However, we also observed a substantial number of novel HAPs in Mexico that were not within previously described optimal epitopes. Moreover, these novel HAPs tended to be associated with Amerindian HLA alleles. Examples include A\*02:06-F44Y, B\*35:16-X82I, A\*26:01-D230E, B\*39:02-R286X, B\*39:02-N315X, B\*39:02-E319D, B\*35:12-X357G, A\*02:06-P386X, and A\*68:03-K436R in Gag; B\*39:06-V15I in protease; and A\*02:06-I274V and A\*02:06-V276I in RT.

Taken together, HLA footprints in Mexico include both canonical HIV escape pathways shared across global populations as well as novel HAPs restricted by HLA alleles typically found in Amerindian or mestizo populations.



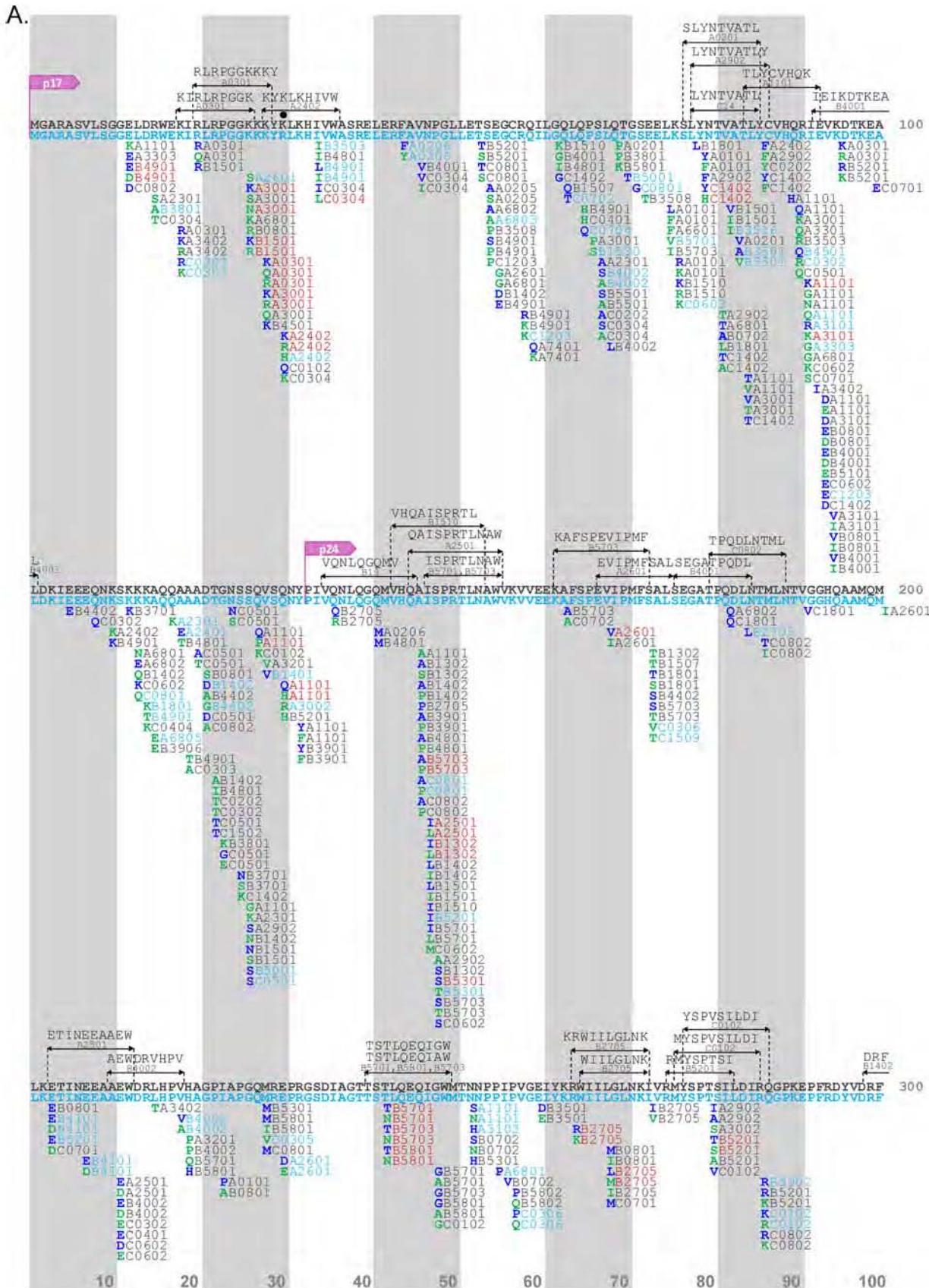
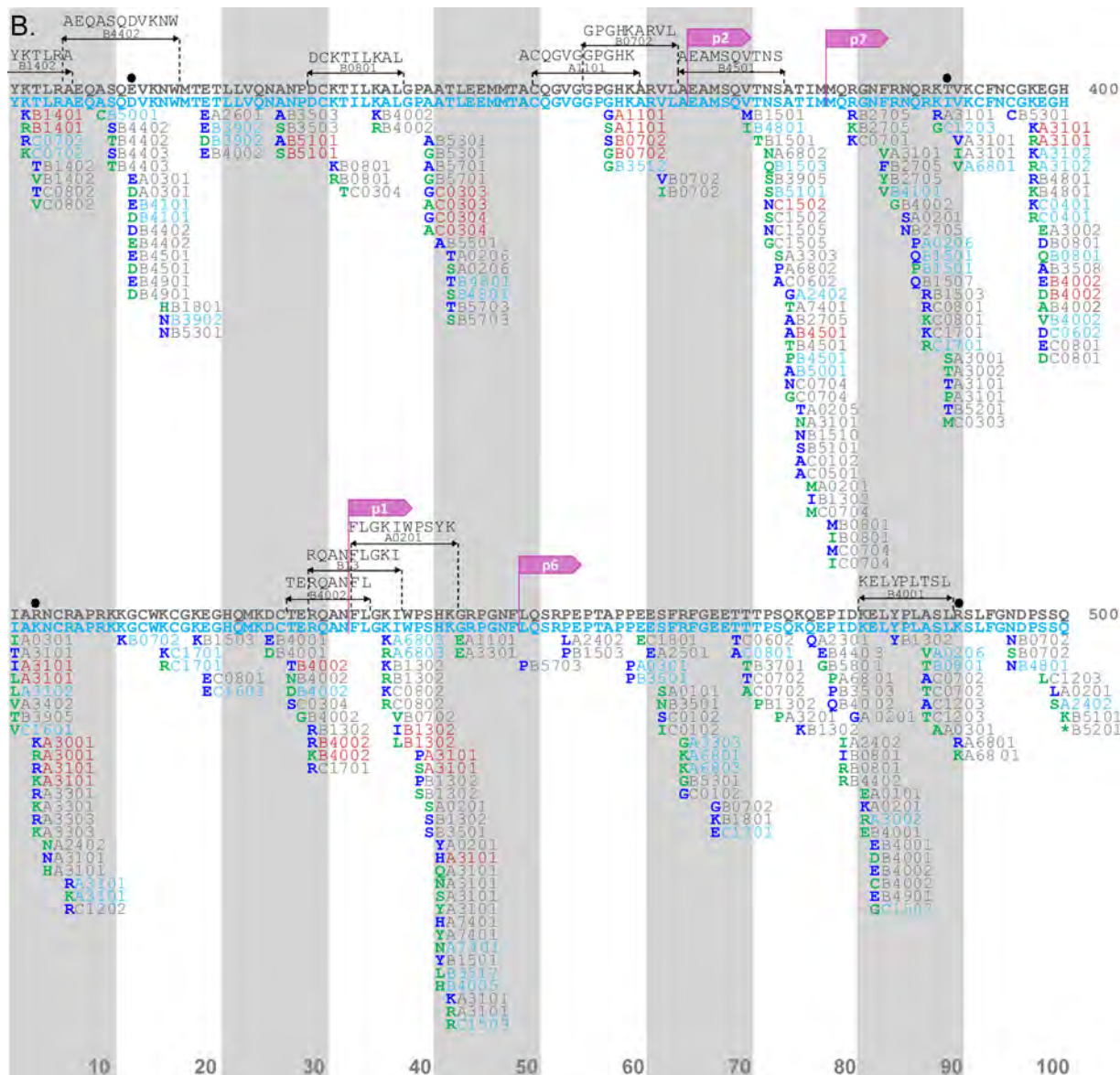


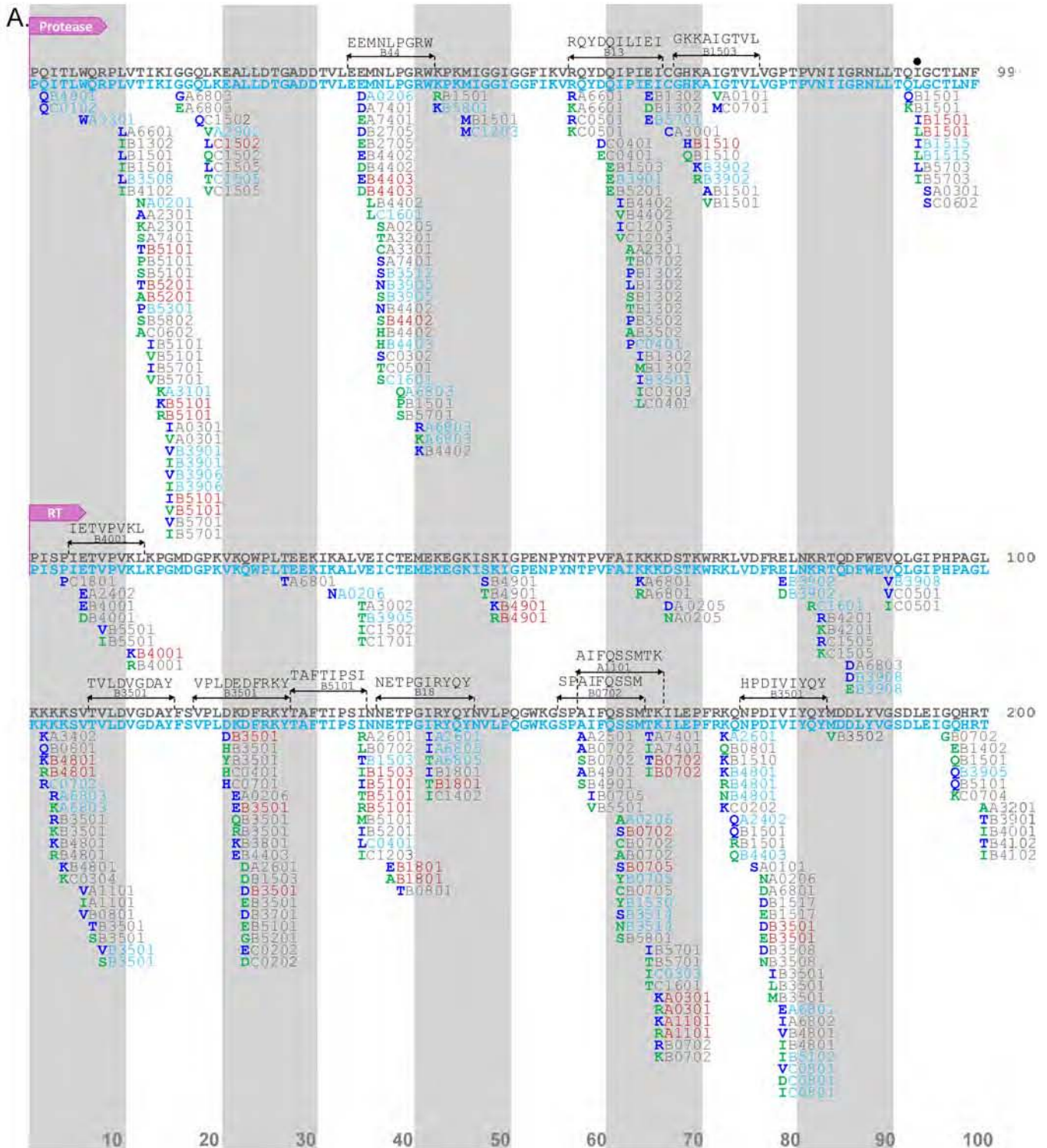
FIG 4 (Continued)



**FIG 4** Comparative Gag immune escape map for Mexico and Canada/United States. The escape map shows the location of HLA-associated polymorphisms in HIV-1 subtype B gag sequences from Mexico ( $n = 1,450$ ) and Canada/United States ( $n = 1,320$ ) at  $P < 0.05$  and  $q < 0.2$ . The reference sequence represents the cohort-specific consensus sequence: blue for Mexico and gray for Canada/United States. Black dots denote codons where the consensus sequence differs between cohorts. (A) Gag positions 1 to 300; (B) Gag positions 301 to 500. One hundred amino acids are displayed per line; vertical bars separate blocks of 10 amino acids. Adapted amino acids are shown in boldface green letters and nonadapted amino acids are shown in boldface blue letters, along with their restricting HLA allele(s) (blue for Mexico, gray for Canada/United States, and red for shared associations observed at a  $q$  value of  $<0.2$  in both cohorts). Published optimal epitopes harboring HLA-polymorphism associations are shown above the consensus sequences in black. The complete list of associations can be found in Tables S7 and S8 in the supplemental material.

**HLA footprints on HIV in Mexico are scarcer and weaker than those in Canada/United States.** A particularly striking observation from our analysis was the overall lower number of HLA footprints in Mexico than in Canada/United States, despite cohorts being of comparable sizes. For example, considering only HIV codons at which adapted associations were identified with one or more HLA alleles, not only did the Mexican cohort exhibit fewer such codons in Gag than the Canada/United States cohort (108 at 75 Gag codons versus 273 at 133 Gag codons, respectively;  $P < 0.0001$ ) but Mexico also exhibited a lower number of adapted associations per codon (up to 3 HLA alleles per codon versus up to 7 HLA alleles per codon in Canada/United States) (Fig. 6). The same was true when all HLA-associated codons (adapted and nonadapted) were





**FIG 5** Comparative PR-RT immune escape map for Mexico and Canada/United States. The escape map shows the location of HLA-associated polymorphisms in HIV-1 subtype B PR-RT sequences from Mexico ( $n = 1,529$ ) and Canada/United States ( $n = 1,555$ ). (A) PR positions 1 to 99 and RT positions 1 to 200; (B) RT positions 201 to 335. Features of this map are the same as those seen in Fig. 4. The complete list of associations can be found in Tables S7 and S8 in the supplemental material.

analyzed (data not shown). Specifically, of all Gag codons harboring HLA-adapted associations, fewer than 10% were identified exclusively in Mexico, while the remainder were observed in both cohorts (41%) or in Canada/United States only (49%) (Fig. 6A to C). Similar results were observed for PR-RT (78 adapted associations at 49 positions in

Downloaded from http://jvi.asm.org/ on January 8, 2018 by Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

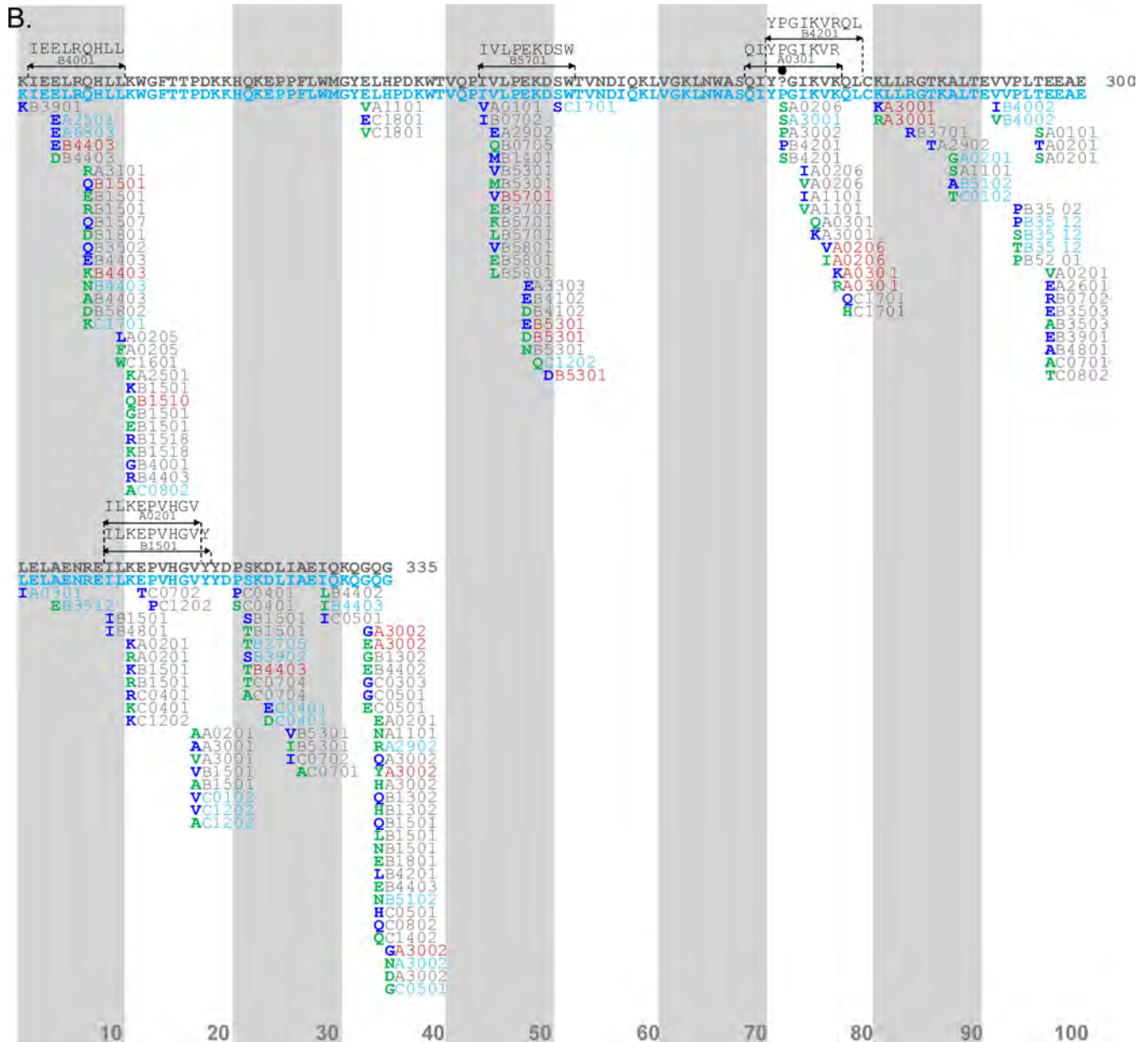
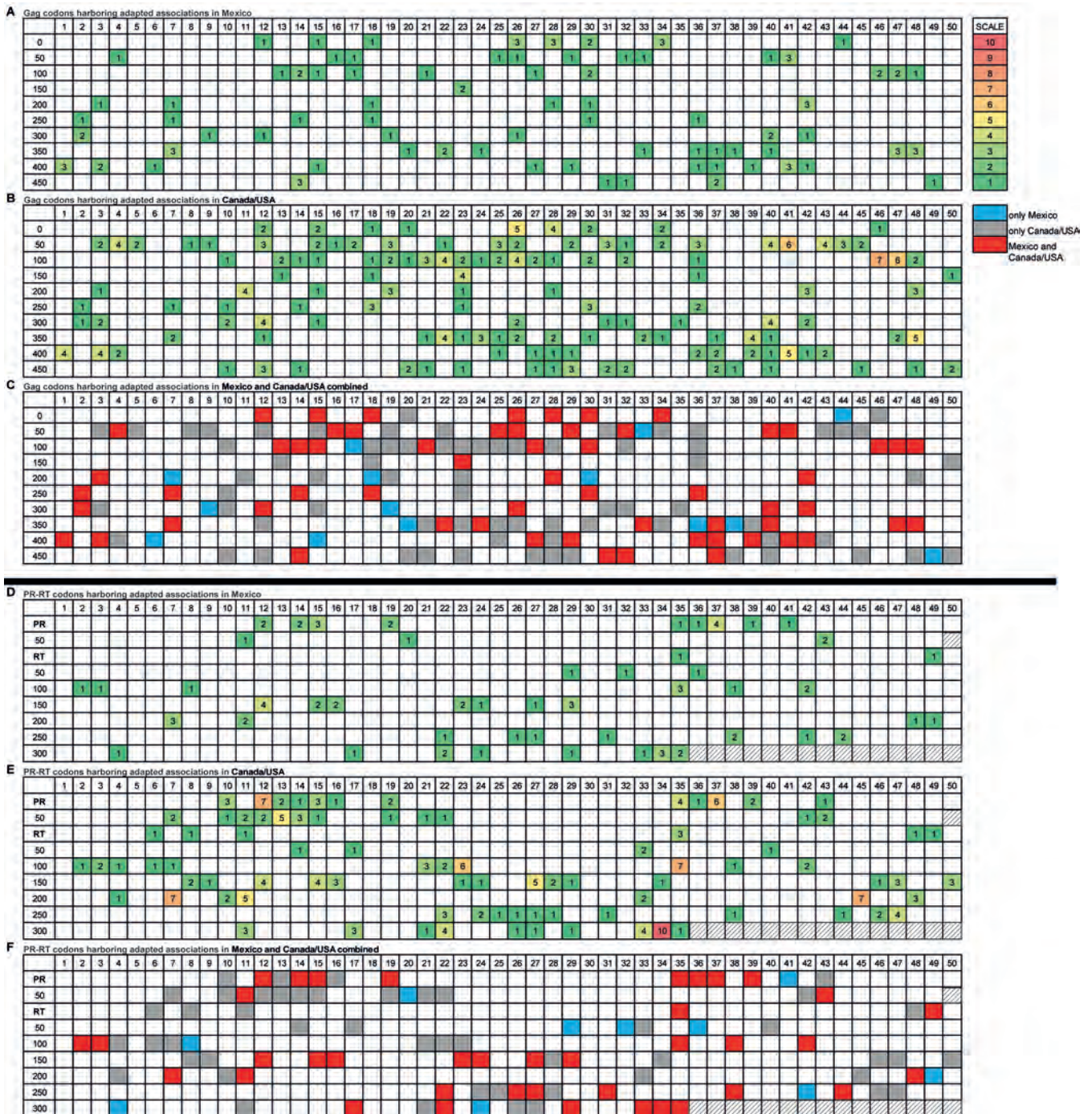


FIG 5 (Continued)

Mexico versus 201 adapted associations at 87 positions in Canada/United States;  $P < 0.0001$ ), where 10% were exclusively observed in Mexico, 40% were observed in both cohorts, and 50% were observed in Canada/United States only ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 6D to F). As a result, the number of immunogenic zones (defined as consecutive HIV amino acids harboring an adapted HLA association) also differed markedly between cohorts: whereas stretches of up to 11 positions under HLA pressure were observed in Canada/United States (e.g., Gag 118 to 128), the longest such zone was only 3 amino acids for Mexico. Furthermore, where immunogenic zones did occur in Mexico, these tended to coincide with zones also identified in Canada/United States (e.g., Gag 146 to 148 and PR 35 to 37).

The scarcer HLA footprint in Mexico likely is at least partially attributable to the higher HIV and HLA diversity in Mexico than that in Canada/United States (Fig. 1 to 3). This increases the total number of HLA-HIV pairwise comparisons required for Mexico, yielding a more stringent  $P$  value cutoff mapping to a  $q$  value of  $<0.2$  for this cohort.

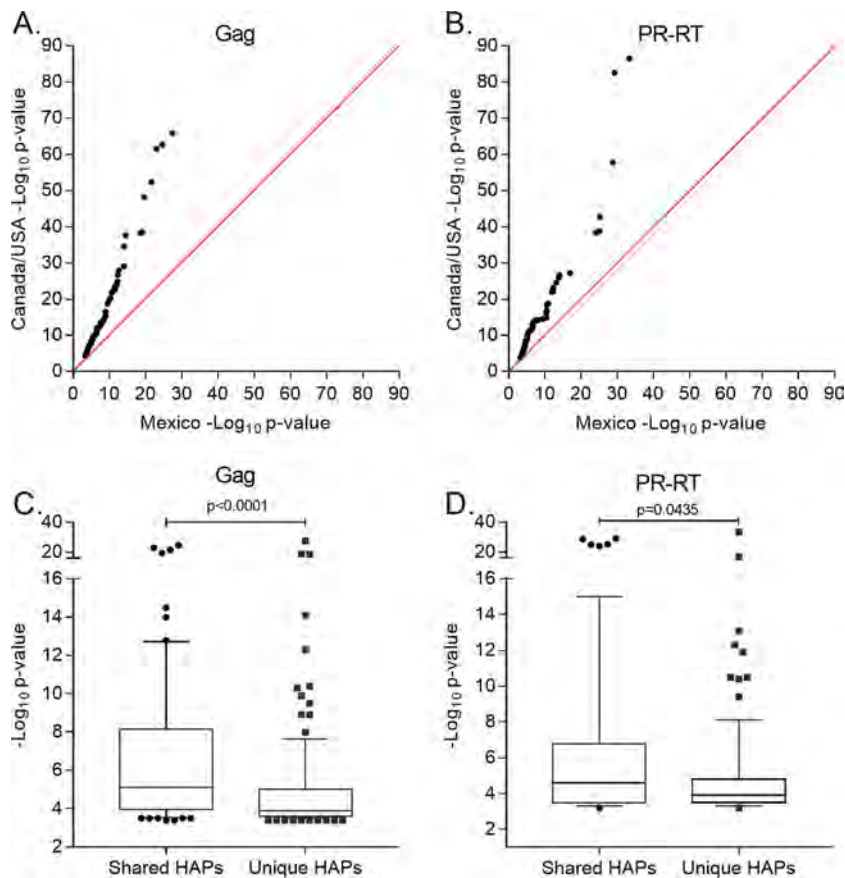




**FIG 6** Distribution of Gag and PR-RT HIV codons harboring adapted HLA associations in Mexico and Canada/United States. (A to C) Gag codons; (D to F) PR-RT codons. Panels A and D show HIV codons harboring adapted associations in Mexico, and panels B and E show HIV codons harboring adapted associations in Canada/United States. The number in each box corresponds to the number of HLA-adapted associations observed at that specific position. Panels C and F provide a merged map showing HLA-adapted associations present in Mexico only (blue), Canada/United States only (gray), and in both cohorts (red).

Indeed, HAP identification required 726,206 HLA-HIV comparisons for Mexico compared to 592,677 for Canada/United States, such that a  $q$  value of  $<0.2$  mapped to  $P < 10^{-4}$  in Mexico but  $P < 10^{-3}$  in Canada/United States (Tables S7 and S8). However, our observations are not solely explained by multiple-comparison correction. This is because, in addition to HLA footprints being scarcer overall, the statistical strengths of association between HLA alleles and HIV codons in Mexico also are weaker overall than those observed in Canada/United States. For example, a comparison of ranked  $-\log_{10}$ -

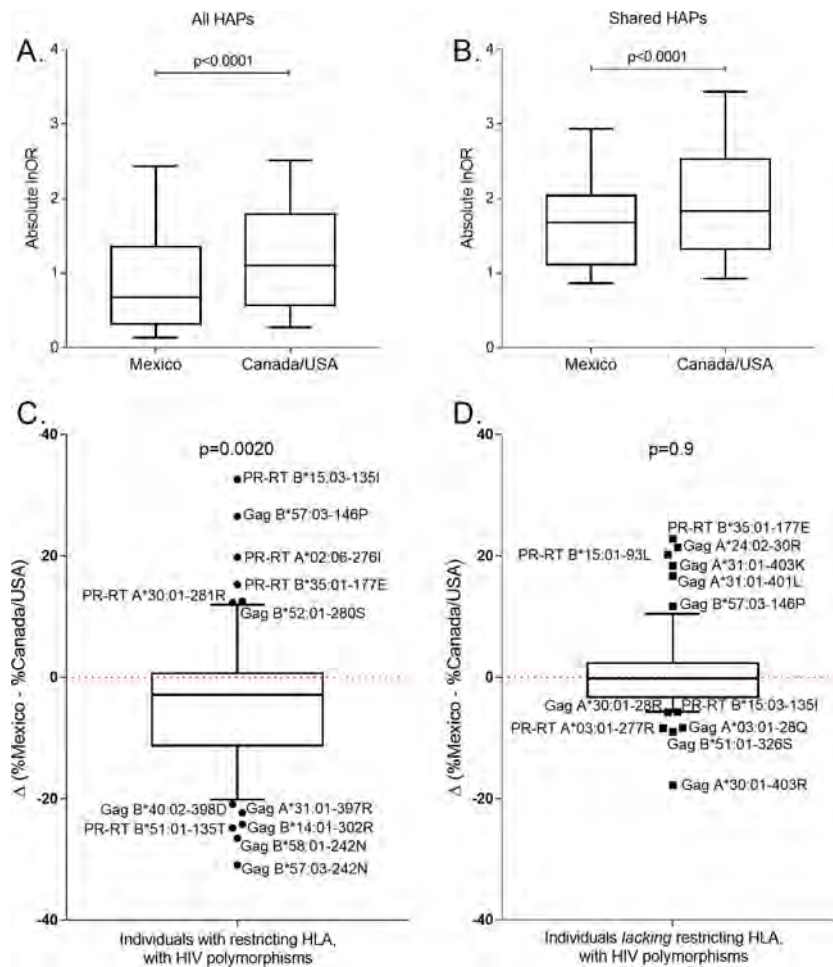




**FIG 7** Comparison of HAP  $P$  value distributions between Mexico and Canada/United States.  $-\text{Log}_{10} P$  value transformations for the top 201 Gag HAPs found in Mexico and Canada/United States (A) and the top 157 PR-RT HAPs found in Mexico and Canada/United States (B) are shown. Transformed  $P$  values are ranked from smallest (least significant) to largest (most significant) in each cohort and plotted as paired observations. The red line represents the null expectation. (C and D)  $-\text{Log}_{10} P$  value distribution of shared versus unique HAPs observed in Mexico in Gag (C) and PR-RT (D).

transformed  $P$  values for the top 201 Gag and 157 PR-RT associations between cohorts (201 and 157, because these represented the total number of HAPs identified at a  $q$  value of  $<0.2$  in Gag and PR-RT in Mexico) reveals that the Canada/United States one was always higher (i.e., more significant) than its corresponding Mexican one of the same ranking (Fig. 7A and B). This indicates that the strongest HLA footprints in Mexico overall are far weaker than the strongest HLA footprints in Canada/United States. Moreover, when analyzing only the  $-\text{log}_{10} P$  value distribution of HAPs identified in Mexico, we observed lower (less significant) overall values for those identified exclusively in Mexico compared to those shared with Canada/United States for both Gag ( $P < 0.0001$ ) and PR-RT ( $P = 0.0435$ ) (Fig. 7C and D). Thus, the strength of association between HLA alleles and HIV codons appears to be inherently weaker in Mexico than in Canada/United States, and of the HLA footprints that are detectable in Mexico, the strongest tend to be ones that are already known, whereas the novel HAPs restricted by unique mestizo HLA alleles tend to be even weaker.

We extended this analysis by comparing HAP selection strength across cohorts in a pairwise fashion. To do this, we took the union of all HAPs identified in either Mexico and/or Canada/United States that were restricted by HLA alleles observed in a minimum of 10 individuals in both cohorts (it is not possible to compare strengths of selection of HAPs restricted by HLA alleles that are not observed, or only very rarely observed, in a given cohort). This yielded a total of 995 HAPs for analysis (Table S9). Pairwise comparison of the absolute log-transformed odds ratios (absolute  $\ln\text{OR}$ ) of



**FIG 8** Weaker HLA-associated footprint in Mexico compared to that in Canada/United States. (A) Pairwise comparisons of the absolute log-transformed odds ratios (Absolute lnOR) for all HAPs identified in Mexico and/or Canada/United States that were restricted by HLA alleles observed in a minimum of 10 individuals in both cohorts ( $n = 995$ ). (B) Same as panel A but restricted to shared HAPs (i.e., those identified in both cohorts at a  $q$  value of  $<0.2$  in the original analysis;  $n = 131$ ). Results support a significantly weaker HLA-associated footprint in Mexico than in Canada/United States. (C) The difference in the percentage of persons expressing the restricting HLA and harboring the relevant adapted HIV variant in Mexico versus Canada/United States, where a negative value indicates the variant is less frequently found among HLA-expressing persons in Mexico. The horizontal line denotes the median, box edges denote the 25th and 75th percentiles, whiskers denote 10th to 90th percentiles, and individual outliers are labeled. The  $P$  value is derived from a Wilcoxon matched-pairs test applied to the corresponding variant frequencies between cohorts. (D) The difference in the percentage of persons lacking the restricting HLA and harboring the relevant adapted HIV variant in Mexico versus Canada/United States. The  $P$  value is derived from a Wilcoxon matched-pairs test applied to the corresponding variant frequencies between cohorts.

selection for each HAP across the two cohorts revealed statistically significantly higher values for Canada/United States (median, 1.1; IQR, 0.57 to 1.8) than in Mexico (median, 0.67; IQR, 0.32 to 1.4) by Wilcoxon matched-pairs test ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 8A). These results remained consistent upon stratification by HIV protein and when analyses were restricted to unique HLA-HIV codon pairs (to avoid double counting of adapted and nonadapted associations at the same codon) ( $P < 0.0001$  and data not shown). Similarly, results remained consistent when the analysis was restricted to shared HAPs (a total of 73 HAPs in Gag and 58 in PR-RT were observed in both Mexico and Canada/United States and were restricted by HLA alleles observed in at least 10 individuals in both cohorts). Again, the absolute log-transformed odds ratios of selection of these HAPs were significantly higher in Canada/United States (median, 1.8; IQR, 1.3 to 2.5) than in Mexico (median, 1.7; IQR, 1.1 to 2.0) overall ( $P < 0.0001$  by Wilcoxon

matched-pairs test) (Fig. 8B). These results remained consistent upon stratification by HIV protein and when analysis was restricted to unique HLA-HIV codon pairs ( $P$  values of  $<0.05$  in all cases; data not shown). Thus, our observations indicate that, on a per-HAP basis, HLA footprints on HIV in Mexico are, on average, significantly weaker than those in Canada/United States.

**Scarcer and weaker HLA footprints on HIV in Mexico are not explained by challenges associated with HLA typing in this population.** HLA class I typing of highly admixed human populations can be challenging due to elevated genetic diversity. To rule out ambiguous and/or imputed HLA calls as possible contributors to our observation of scarcer and weaker HLA footprints on HIV in Mexico, we repeated all analyses, excluding 255 HLA loci for which the original types were ambiguous in the Mexican cohort (these included 222 [92 HLA-A, 92 HLA-B, and 39 HLA-C] loci with phase ambiguities and 33 HLA-A or -C types that had been imputed due to failed amplification/sequencing). Results were entirely consistent with those of the original analysis (Fig. S1). First, the number and location of HLA-associated polymorphisms identified in Mexico were  $>80\%$  consistent with those reported in the original manuscript ( $\sim 20\%$  discordance is expected given our use of a  $q$  value correction for multiple testing; at a  $q$  value of  $<0.2$ , we expect  $\sim 20\%$  of identified associations to be false positives) (Fig. S1A). Second, the  $P$  values of HLA-associated polymorphisms identified in the original and revised analyses are highly concordant (Spearman's  $R$  of 0.825,  $P < 0.0001$ ) (Fig. S1B). Most importantly, results of the reanalysis fully corroborate our original observations of significantly fewer and weaker HLA-associated footprints in Mexico than in Canada/United States (Fig. S1C to H). These results indicate that the scarcer and weaker HLA footprints on HIV in Mexico are not explained by challenges associated with HLA typing in this population.

**Exploring reasons for weaker HLA selection on HIV in Mexico.** Two possibilities, which are not necessarily mutually exclusive, could explain the scarcer and weaker HLA footprints on HIV in Mexico. The first is that HLA-restricted CTL responses on a given HIV codon are weaker, and/or the virus-preferred escape pathways less predictable, in Mexico than elsewhere. Therefore, for each shared adapted HAP restricted by an HLA allele observed in a minimum of 10 individuals in both cohorts, we compared its prevalence in persons expressing the restricting HLA with the hypothesis that if HLA-mediated selection was weaker or less predictable in Mexico, polymorphism prevalence in HLA-expressing persons would be lower overall in Mexico than in Canada/United States. The second possibility is that HIV sequences circulating in Mexico already harbor a high burden of HLA-adapted mutations, thus reducing the power to detect further enrichment of these variants in persons expressing the restricting HLA. We therefore also compared the prevalence of each shared adapted HAP in persons lacking the restricting HLA with the hypothesis that if circulating adaptation was higher in Mexico, these values would be higher overall in Mexico than in Canada/United States.

We take the well-described B\*51:01-RT I135T mutation as an example. While it is identified in both cohorts, its lnOR of selection is 1.23 in Mexico versus 2.40 in Canada/United States, a statistically significant difference (phylogenetically informed logistic regression test  $P$  value of  $8.4 \times 10^{-7}$ ). Computing the frequencies of RT I135T in HLA-B\*51:01- and non-B\*51:01-expressing individuals across cohorts, we note that less than 50% (68/143) of B\*51:01-expressing Mexican individuals harbor 135T compared to nearly two-thirds of B\*51:01-expressing individuals in Canada/United States (105/144) ( $P < 0.0001$  by Fisher's exact test). This suggests that the weaker association between B\*51:01 and RT-135T in Mexico is because B\*51-restricted CTLs in this population do not respond as strongly or frequently to the T18 epitope (or that HIV does not escape as reproducibly via selection of T at this position in response to this pressure) as the HIV subtype B-infected populations to the north. On the other hand, the prevalence of RT-I135T in persons lacking B\*51:01 is approximately 20% in both cohorts (282/1,350 and 256/1,330 for Mexico and Canada/United States, respectively;  $P = 0.3$  by

Fisher's exact test), suggesting that the weaker association between B\*51:01 and RT-135T in Mexico is not attributable to elevated frequencies of circulating HIV harboring this mutation.

When we applied these analyses to all 61 adapted shared HAPs, we observed that, overall, the proportion of individuals expressing the restricting HLA and harboring the adapted HIV variant was a median of 2.9% lower in Mexico compared than in Canada/United States (IQR,  $-11.25$  to  $0.65\%$ ;  $P = 0.0020$  by Wilcoxon matched-pairs test) (Fig. 8C), supporting weaker HLA-mediated selection in the latter region. There was, nevertheless, a wide distribution in the data, with certain polymorphisms observed more frequently in one cohort than in the other. For example, among the HAPs that were observed more frequently among HLA-expressing persons in Canada/United States than in Mexico were well-characterized escape mutations restricted by protective HLA alleles, including Gag B\*57:03-242N (with 45.5% [5/11] of Mexican B\*57:03s selecting for N and 75% [18/24] of Canada/United States B\*57:03s), Gag B\*58:01-242N (60% [12/20] and 86.5% [44/51] for Mexico and Canada/United States, respectively), and B\*51:01-RT135T (described above). In contrast, a minority of HAPs were observed more frequently among HLA-expressing persons in Mexico, including Gag B\*57:03-146P (observed in 81.8% versus 54.8% of B\*57:03-expressing persons in Mexico compared to Canada/United States).

On the other hand, the frequencies of HAPs among individuals lacking the relevant HLA allele were not overall significantly different between cohorts ( $P = 0.9$  by Wilcoxon matched-pairs test), although we did note examples of specific HIV polymorphisms restricted by relatively common HLA alleles in Mexico that were significantly more prevalent in circulation in Mexico than in Canada/United States (e.g., Gag A\*24:02-30R, circulating frequency of 54% in Mexico and 33% in Canada/United States; A\*31:01-403K, 58% in Mexico versus 37% in Canada/United States) ( $P < 0.0001$  for both HAPs by Fisher's exact test) (Fig. 8D). Taken together, our observations suggest that even though preadaptation of HIV to certain common HLA alleles is observed in Mexico, the sparser and weaker HLA footprints on HIV in Mexico overall are more attributable to weaker CTL pressure (and/or less reproducible escape) in this population than in those to the north.

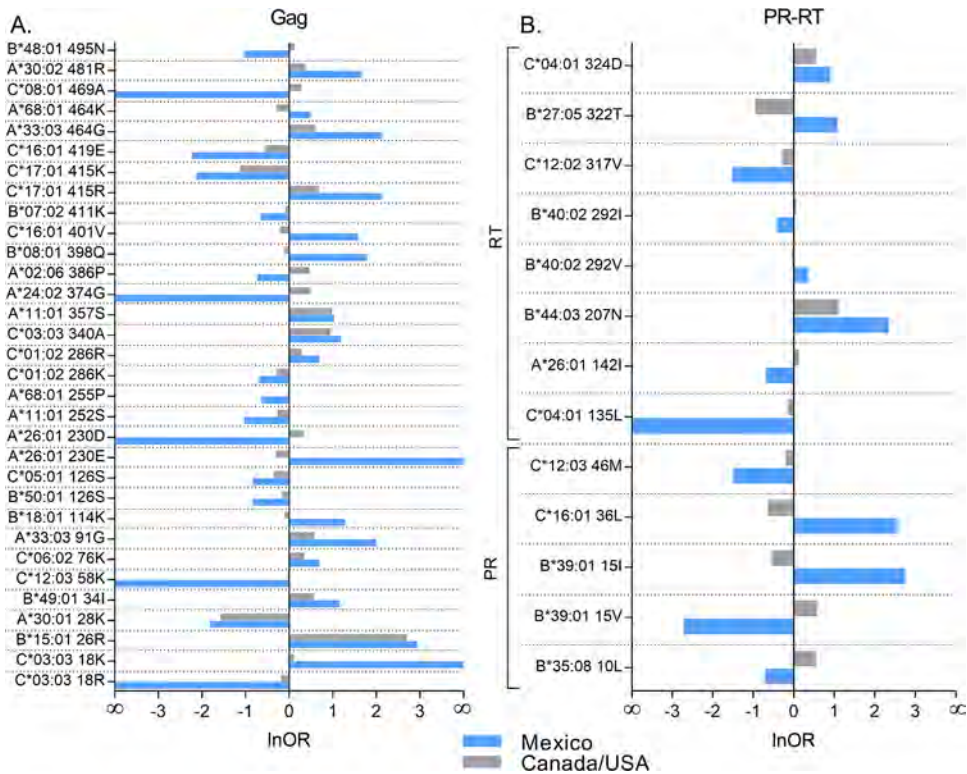
#### **Some HLA footprints are stronger in Mexico than in Canada/United States.**

Although our results reveal an overall weaker HLA footprint on HIV in Mexico than Canada/United States, nevertheless there are some exceptions. To identify these, we took all HAPs identified in Mexico that were restricted by HLA alleles observed in a minimum of 10 individuals in Canada/United States and applied a phylogenetically corrected logistic regression test to compare their strengths of association across cohorts. Of the 233 HAPs analyzed (137 in Gag and 96 in PR-RT), 45 (19.31%) exhibited significantly stronger selection, as measured by higher absolute lnOR, in Mexico than in Canada/United States (all  $P < 0.05$ ,  $q < 0.2$ ) (Fig. 9). Among these were A\*24:02-374G, A\*02:06-386P, B\*15:01-126S, and B\*08:01-398Q in Gag, B\*39:01-15 in PR, and C\*04:01-324D in RT, suggesting that these HLA alleles mount stronger and/or more consistent immune pressure on these HIV sites in the Mexican population than those farther north. Of note, we found no examples of Mexican HAPs that exhibited diametrically opposed selection in Canada/United States (that is, where the significant HIV-adapted form for a given HLA allele in Mexico represented the significant nonadapted form in Canada/United States or vice versa).

## **DISCUSSION**

Although HLA-associated polymorphisms in HIV are being elucidated increasingly in global populations (14, 16, 17, 20, 52–54), our study is notable because it compares HLA footprints identified in Mexico, which comprises a highly genetically admixed and, thus, immunogenetically unique mestizo population that includes mainly Amerindian and European but also African and East Asian ancestry components (26, 27), to those in HIV subtype B-infected populations to the north (16, 52–55), allowing us to investigate the impact of host immunogenetics on HIV adaptation in neighboring epidemics. We





**FIG 9** HLA-associated HIV polymorphisms showing stronger HLA-associated selection in Mexico than in Canada/United States. We took all HLA-associated HIV polymorphisms (HAPs) identified in Mexico that were restricted by HLA alleles observed in a minimum of 10 individuals in Canada/United States and applied a phylogenetically corrected logistic regression test to compare their strengths of association across cohorts. HAPs displaying significantly stronger HLA-associated selection in Mexico ( $P < 0.05$ ,  $q < 0.2$ ) in Gag (A) and PR-RT (B) are shown. The complete list of comparisons is available in Table S9 in the supplemental material.

observed that HLA footprints on HIV in Mexico include well-known associations, such as those restricted by protective HLA class I alleles (e.g., Gag B\*57:01-T242N, Gag B\*27:05-R264K/L268M [39–43], and RT B\*51:01-I135T [43, 44]), as well as novel associations restricted by HLA alleles enriched in mestizo populations (e.g., B\*39:02, B\*39:05, B\*35:12, B\*35:14, A\*02:06, and A\*68:03). Our results strengthen the growing body of evidence supporting both universal and region-specific immune escape pathways attributable to host population immunogenetic composition (17, 20).

An unanticipated observation was that HLA footprints in Mexico overall were sparser (we observed 61% fewer HAPs in Mexico than in Canada/United States) and, on average, were weaker (in terms of lower odds ratios and higher  $P$  values) than those in Canada/United States. While the higher HLA and HIV diversity in Mexico reduces statistical power to identify associations to some extent, in part because of the need to correct for a larger number of HLA/HIV comparisons, this is not the sole explanation. Similarly, challenges associated with HLA typing of the highly genetically admixed Mexican population was also ruled out as an explanation in detailed sensitivity analyses (see Fig. S1 in the supplemental material). Rather, exploration of our data suggested that the sparse HLA footprint on HIV in Mexico is not due to widespread viral preadaptation (25) to HLA class I alleles (although individual exceptions were noted) but rather were due to weaker or less frequent HLA-restricted CTL responses on HIV, and/or less reproducible viral escape from these responses, in the Mexican population. The canonical B\*51:01-RT-I135T association provides an example. Despite similar HLA-B\*51:01 and RT codon 135 frequencies across cohorts, this association is significantly weaker in Mexico than in Canada/United States. The observation that RT-135T is not as prevalent among B\*51:01-expressing persons in Mexico (47.6%) than in those in Canada/United States (72.4%) (note that the same is true when one considers all RT

codon 135 variants, i.e., RT-I135X, which occur in 72% of B\*51:01-expressing persons in Mexico and 94% in Canada/United States) while the frequency of RT-135T is comparable (~20%) in individuals lacking B\*51:01 across cohorts suggests that the weaker B\*51 footprint on this HIV codon in Mexico is due to weaker B\*51:01-mediated immune pressure (and/or less reproducible viral escape) in Mexico than in Canada/United States and is not due to accumulation of this variant in circulation. This observation contrasts with those for Japan, where a similarly weak association between B\*51:01- and RT-I135T at the population level in this region instead is attributable to the accumulation of this variant in circulation to the point that it has become the consensus (11, 17).

Furthermore, a much larger fraction of HAPs identified in Mexico constituted associations shared with Canada/United States than vice versa. For example, 36.6% (131/358) of HAPs identified in Mexico were shared with Canada/United States (that is, only 63.4% were specific to Mexico), whereas of the 905 associations identified in Canada/United States, 774 (85.5%) were exclusive to this region and only 131 (14.5%) were shared with Mexico. In other words, the footprints left on HIV by typical Mexican (i.e., mestizo) alleles were fewer than expected given the size of the cohort. Moreover, absolute  $-\log_{10} P$  values and InOR of HAP unique to Mexico were significantly weaker than those shared with Canada/United States. Finally, it is worth noting that the stronger HLA footprint in Canada/United States than in Mexico is not likely to be driven by the lower frequencies of canonical protective alleles in the latter region. Support for this is provided by our analyses comparing the proportion of individuals expressing the restricting HLA and harboring the escape variant of interest, which are agnostic to HLA frequency. For example, Gag-242N was observed in 75% (18/24) of B\*57:03-expressing persons in Canada/United States but only 45.5% (5/11) in Mexico and Canada/United States, suggesting weaker selection strength in Mexico independent of B\*57:03 prevalence. Together, our observations suggest that population-level HLA pressures on HIV, in particular those attributable to HLAs enriched among mestizos, are inherently weaker in Mexico than in populations to the north.

Before proposing possible underlying mechanisms, some limitations and potential confounders merit mention. First, cohort CD4 count distributions suggest more advanced infection in the Canada/United States than in the Mexico cohort; we therefore cannot rule out a longer time for within-host escape mutations to accumulate (and, thus, enhanced ability to detect them) in the former. However, given that the majority of escape occurs in the initial year or two following infection (56–59), that escape is sufficiently frequent and reproducible to be detected at the population level as early as 6 months postinfection (60), and that both study cohorts are well into chronic infection, this is unlikely to fully account for the weaker HLA footprints on HIV in Mexico. Second, the cohort enrollment period was later for Mexico (2000 to 2014) than for Canada/United States (1996 to 2004) and HIV sequence diversity was higher, raising the possibility that the Mexican epidemic was older at the time of sampling than the Canada/United States one (61) and, thus, more preadapted to its host population (11, 62, 63). If so, this could reduce our overall ability to identify HAPs; however, we observed no strong evidence to support widespread preadaptation to all HLA alleles in Mexico (although evidence of HIV adaptation to certain common HLA alleles was indeed noted) (Fig. 8D). Furthermore, despite both epidemics being HIV subtype B, we cannot rule out the possibility that regional differences in viral backbone influence adaptation pathways. However, the phylogenetic intermixing of study HIV sequences and the observation of cohort consensus differences at only 7/934 (0.75%) HIV codons argues against this as a major confounder. It is also important to note that, when designating a particular HAP as shared versus unique to a given cohort, we are referring to HAPs identified at a  $q$  value of  $<0.2$  in both versus only one cohort, respectively. HAPs unique to a given cohort may still be present in the other cohort above this significance threshold. Finally, we have not measured HLA-associated immune responses directly in this study; rather, we are using HLA footprint data to make inferences regarding the strength and reproducibility of HLA-restricted antiviral cellular immune responses in given host populations (7).

We propose some hypotheses as to why HLA-mediated pressures on HIV may be weaker in Mexico. First, it is possible that targeting of specific HLA-restricted CTL epitopes, and/or immunodominance hierarchies, are not as consistent in Mexico as in other populations. Host immunogenetic differences in genes encoding proteins that interact with HLA, in particular the T-cell receptor repertoire, also could explain differential recognition and/or escape within a given HLA-restricted CTL epitope across human populations (17). Indeed, our observation of substantial differential selection of HIV polymorphisms by HLA alleles present in both cohorts (Fig. 8 and 9) supports host factors beyond HLA in mediating these differences. Marked differences in HLA subtype distributions (e.g., the greater diversity of HLA-B\*35 subtypes in Mexico than in Canada/United States) also may play a role, as closely related HLA alleles with similar or identical epitope binding motifs nevertheless may target epitopes at different frequencies with different functional avidities and elicit differential escape pathways (17, 64). The possibility of HLA locus-specific differences is also intriguing. Consistent with a dominant influence of HLA-B in mediating anti-HIV immune responses (65), >50% of HAPs identified in Mexico and Canada/United States were HLA-B restricted; however, whereas an average of 12 HAPs were identified per HLA-B allele in Canada/United States, only 2.8 HAPs were identified per HLA-B allele in Mexico. In contrast, the average number of HAPs per HLA-A and -C allele were only 2-fold lower in Mexico than in Canada/United States (e.g., 5 and 3.4 per HLA-A and HLA-C allele in Mexico and 11 and 7.8 in Canada/United States), raising the intriguing possibility that individual HLA-B alleles do not restrict as broad or potent an anti-HIV immune response in Mexico as elsewhere. Also intriguing was our observation of relatively strong positive relationships between HLA frequency and the number of HLA-restricted adapted HAPs in Canada/United States (Spearman's  $\rho$  of 0.4098 and  $P = 0.003$  for Gag and  $\rho$  of 0.3358 and  $P = 0.0062$  for PR-RT) but far less so in Mexico ( $P = 0.0954$  and  $\rho$  of 0.2137 for Gag and  $P = 0.0539$  and  $\rho$  of 0.2893 for PR-RT) (data not shown). Notable examples include B\*35:01 (that restricts 3 adapted associations in Mexico and 12 in Canada/United States despite being present at comparable allele frequency) and A\*02:01 (that restricts 2 adapted HIV associations in Mexico and 8 in Canada/United States despite being present at comparable frequency across cohorts). Converging selection pressures by different HLA alleles on the same HIV codon also may play a role. RT codon 135, for example, harbors diametrically opposed HAPs restricted by different HLA alleles (B\*51:01-135T and B\*15:03-135I); it is intriguing that the latter HAP is among the few that are significantly stronger in Mexico than in Canada/United States, which could conceivably influence the strength of the B\*51:01-135T association in Mexico. Overall, our observations highlight the need for detailed assessments of HLA-restricted CTL responses, possibly supplemented with the characterization of T-cell receptor genetic and functional diversity in the Mexican mestizo population for select HLA-restricted HIV epitopes. Our observations also support extension of our analyses to other immunogenic HIV proteins, such as Nef, which exhibit high HAP densities (7, 14, 17, 54).

**Conclusions.** Comparative HLA footprint studies are relevant to HIV vaccine design because they illuminate the extent to which viral immunogenic regions, and their associated escape pathways, are universal versus population specific. Combined with information on sequence conservation, fitness costs, and escape mechanisms, HLA footprints can be used to identify immunogenic yet constrained viral regions, and their common sequence variants, for potential vaccine inclusion. In particular, HLA footprints can guide the discovery of novel epitopes and/or immunogenic regions (66, 67), which may be of particular importance in understudied populations with unique HLA distributions. HLA footprints may similarly prove useful in the context of therapeutic vaccinations for reservoir eradication (68), for example, by analyzing autologous HIV reservoir sequences to assess the burden of escape therein. Our study extends a growing body of evidence supporting both universal and population-specific HLA-associated footprints on HIV, even among neighboring epidemics where the same HIV

subtype circulates. While the identification of shared immunogenic regions in Gag and Pol could support the notion of an HIV subtype B vaccine tailored to North American sequence diversity, the identification of novel HIV adaptation pathways restricted by typical mestizo HLA alleles and, more importantly, the unexpected observation of a significantly scarcer and weaker HLA footprint on HIV in Mexico raises intriguing questions regarding the strength and quality of HLA-restricted antiviral immunity in the Mexican mestizo population and what implications this might have for vaccine-induced immune responses. Thus, detailed characterizations of HLA-restricted CTL responses in this unique population are merited.

## MATERIALS AND METHODS

**Ethics statement.** This study was approved by the Ethics Committee of the National Institute of Respiratory Diseases (INER) in Mexico City (codes E02-05 and E10-10), the institution leading and coordinating the study, and was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent before blood sample donation.

**Mexican cohort.** Antiretroviral-naive, chronically HIV-1 subtype B-infected Mexican individuals were enrolled from 2000 to 2014 as part of a national project to assess HIV molecular epidemiology, drug resistance surveillance, and HLA adaptation. Participants were enrolled by convenience sampling in HIV clinics and reference hospitals in Mexico City and the states of Baja California, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Colima, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacan, Morelos, Nuevo Leon, Oaxaca, Puebla, Queretaro, Quintana Roo, Sinaloa, Sonora, State of Mexico, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz, and Yucatan. Each participant donated a single blood sample from which plasma and buffy coat/peripheral blood mononuclear cells were isolated and cryopreserved. All blood samples were processed at the Center for Research in Infectious Diseases (CIENI) of INER in Mexico City. HIV plasma viral load was determined with the m2000 system (Abbott, Abbott Park, IL, USA). CD4<sup>+</sup> T-cell counts were determined by flow cytometry using the TruCount kit in a FACSCanto II instrument (BD Bioscience, San Jose, CA, USA).

**Reference Canada/United States cohort.** A reference population, comprising two published cohorts of antiretroviral treatment-naive, HIV-1 subtype B-infected individuals from Canada (the British Columbia Observational Medical Evaluation and Research [HOMER] cohort;  $n = 1,103$ ) (16, 52) and the United States (AIDS Clinical Trials Group [ACTG] protocol 5142 participants who also provided human DNA under ACTG protocol 5128;  $n = 538$ ) (53, 54), for whom HIV sequences linked to HLA class I types were available, was used as a comparison group. The Canada/United States cohort was chosen as a reference because the epidemics in these two countries and in Mexico are geographically linked, concentrated in persons with similar risk factors, and predominantly HIV subtype B. The Canada/United States cohorts, along with another from Australia, were previously used to identify HLA-associated polymorphisms in HIV subtype B (7); here, the Canada/United States cohorts were reanalyzed for HLA footprints specific to North America. As described previously (16, 52), the majority of HLA class I types were defined at subtype-level resolution; missing or intermediate-resolution data were imputed to subtype level using a machine-learning algorithm trained on HLA-A, -B, and -C subtypes from >13,000 individuals with known ethnicity (69). Extensive validations of method robustness to HLA imputations are provided in reference 7, as are instructions for access to paired HIV/HLA data from this cohort.

**HIV gag and pol amplification and sequencing in the Mexican cohort.** Viral RNA was isolated from cryopreserved plasma (1 ml) using the QIAamp viral RNA kit (Qiagen, Valencia, CA, USA). For gag amplification, primers 623Fi, AAATCTCTAGCAGTGGCGCCGAACAG (HXB2 genomic nucleotide positions 623 to 649), and 2cRx (2826 to 2849) were used for the first-round reverse transcription-PCR (RT-PCR) (70) with a Super Script III OneStep RT-PCR kit (Invitrogen, Carlsbad, CA) and the following PCR conditions: 30 min at 55°C and 2 min at 94°C, followed by 35 cycles of 15 s at 94°C, 30 s at 55°C, and 2 min at 68°C, and finishing with 5 min at 68°C. Second-round products were obtained with primers G1, GCAGGACTC GGCTTGCTGAA (positions 691 to 710), and G10, TATCATCTGCTCCTGTATC (2343 to 2325), using Platinum Taq DNA polymerase (Invitrogen) and the following PCR conditions: 3 min at 94°C, followed by 35 cycles of 30 s at 94°C, 30 s at 56°C, and 2 min at 72°C, and finishing with 5 min at 72°C. All positive gag products confirmed by agarose gel electrophoresis were purified using a QIAquick PCR purification kit (Qiagen). Sequences were obtained with eight primers (G2F, GCGGCGACTGGTGAGTA [734 to 750]; GS1R, TTATC TAAAGCTTCTTGGTGTCT [1074 to 1097]; GAS3F, CATCAATGAGGAAGCTGCAG [1401 to 1420]; GAS4R, GGTCTCTCATCTGGCCTGG [1462 to 1481]; GAS5F, CTCTAAGAGCCGAGCAAGCT [1697 to 1716]; GAS6R, AAAATAGTCTTCAATCTGG [1771 to 1790]; HPR1977F, GTTAAGTGTTCATTGTGG [1957 to 1976]; and GA2274R, TCTTTATTGTGACGAGGGGTCG [2274 to 2295]) using BigDye v3.1 chemistry on a 3730xl genetic analyzer (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA). Sequences were assembled and manually edited using Geneious v5.6.7 (Biomatters, Auckland, New Zealand) and then aligned using MEGA 7 software (71).

For pol (PR-RT) sequences, amplification of HIV protease (99 amino acids) and the first 335 amino acids of the RT was performed using a previously described in-house protocol (72). Sequences were obtained with a 3730xl genetic analyzer (Thermo Fisher) and assembled using the automated base-calling software RECall (73). Negative controls were included in all amplification runs and monthly phylogenetic controls were performed, including laboratory HIV strains, to detect possible contamination.

**HIV subtyping.** HIV subtypes were determined using the REGA HIV subtyping tool (3.0) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) and confirmed with the Recom-



bination Identification Program (RIP; <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html>) (74). All non-subtype B sequences were removed prior to analysis.

**Phylogenetic analyses and cluster identification.** HIV *gag* and *pol* sequences were aligned to the HIV HXB2 reference strain using an in-house alignment algorithm based on HyPhy (75), and columns where HXB2 was gapped were stripped out. Shannon entropy of amino acid alignments was computed using the Los Alamos HIV sequence database (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/ENTROPY/entropy.html>) with 500 randomizations. Maximum likelihood phylogenies were inferred with FastTree (<http://www.microbesonline.org/fasttree>) using the generalized time-reversible (GTR) model (76, 77). Phylogenies were colored using Rainbow Tree (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RAINBOWTREE/rainbowtree.html>) (78). Patristic distances were extracted from cohort-specific phylogenies using PATRISTIC (79). *gag* and *pol* sequence clusters, defined by within-cluster patristic distances of  $\leq 1.5\%$  and bootstrap support values of  $\geq 90\%$ , were identified using Cluster Picker (The University of Edinburgh, United Kingdom) (80). This genetic distance threshold has been used previously for inferring transmission clusters in chronic cohorts (81). HIV genetic compartmentalization between cohorts was assessed using the fixation index ( $F_{ST}$ ) score (82) implemented in HyPhy (75).

**HLA typing in the Mexican cohort.** Genomic DNA was extracted from a minimum of 6 million PBMC or 200  $\mu$ l of buffy coat using a QIAmp DNA blood minikit (Qiagen). HLA class I HLA-A, -B, and -C typing was performed to subtype-level (4-digit) resolution using a modified in-house sequence-based method (83). Briefly, 1-kb fragments, including exons 2 and 3 of HLA-A, -B, and -C, were amplified using universal, locus-specific primers and the Roche Expand high-fidelity PCR system (Roche Applied Science, Laval, PQ, Canada). PCR products were cleaned up with ExoSAP-IT (Affimetrix, Cleveland, OH, USA) and sequenced on a 3730xl genetic analyzer using BigDye 3.1 chemistry (Thermo Fisher). HLA allele assignment was done using uTYPEv6 (Thermo Fisher) by comparison to the IMGT/HLA database (84, 85). Using this method, a total of 92 HLA-A, 91 HLA-B, and 39 HLA-C allele pairs within the Common and Well-Documented Catalogue (86) present polymorphism phase ambiguities at the resolution level of the first (i.e., allele-level) or second (i.e., subtype-level) HLA fields (see Table S1 in the supplemental material). These ambiguities were resolved by assigning the most frequent allele combination according to linkage disequilibrium data obtained from our Mexican mestizo population. Ambiguous HLA pairs due to polymorphic differences outside exons 2 and 3 were managed as G groups, including A\*74:01:01G (A\*74:01 in the analysis, encompassing A\*74:01/A\*74:02), C\*18:01:01G (C\*18:01 in the analysis, encompassing C\*18:01/C\*18:02), C\*17:01:01G (C\*17:01 in the analysis, encompassing C\*17:01/C\*17:02/C\*17:03), and C\*04:01:01G (C\*04:01 in the analysis, encompassing C\*04:01/C\*04:09N), among others. All HLA haplotypes were confirmed using the HLA completion web tool (available at <http://boson.research.microsoft.com/hla/>) (69). Additionally, a total of 33 HLA-A or HLA-C types that failed amplification or sequencing were imputed using the same tool. HLA haplotypes with unresolved HLA-B loci were not imputed and were considered missing data (this included 8 individuals with both HLA-B alleles and 8 with one HLA-B allele missing). Raw HLA typing data are available via direct request to the authors.

Further validation of our HLA typing method in the context of a Mexican mestizo population was performed, analyzing HLA data from 323 individuals from Mexico City for whom HLA typing had been performed by amplifying exons 1 to 8 for HLA-A and HLA-C and exons 1 to 7 for HLA-B followed by next-generation sequencing (TruSight HLA kit; Illumina), thereby resolving gametic phase and achieving the highest possible typing resolution. In a blinded manner, we extracted the exon 2 and 3 consensus sequences (i.e., without gametic-phase resolution) from these patients and reinterpreted them as described above. Accuracy was 99.89% for HLA subtypes assigned by sequencing all exons with gametic-phase resolution versus exons 2 and 3 without gametic-phase resolution and those at four-digit resolution (only 1 out of 969 HLA loci was inaccurate). The results of this validation are shown in Table S2.

**HLA frequency comparison.** HLA allelic frequencies in Mexico and Canada/United States were compared using the Los Alamos HIV Database HLA comparison tool ([https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/hla/hla\\_compare.html](https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/hla/hla_compare.html)), which computes two-sided exact Fisher's test *P* values corrected for multiple comparisons using Storey's *q* value, which estimates the false discovery rate (87). Results with a *P* value of  $< 0.05$  and *q* value of  $< 0.2$  were deemed statistically significant.

**Identification and comparison of HLA-associated polymorphisms, including formal tests for differential escape between populations.** HLA-associated polymorphisms in HIV subtype B Gag and PR-RT were identified in the Mexico and Canada/United States cohorts separately using a published phylogenetically informed statistical model that corrects for potential host and viral genetic confounders, including HLA linkage disequilibrium, the HIV phylogeny, and HIV codon covariation (14). The model identifies two types of associations: adapted (viral amino acids overrepresented in individuals expressing the HLA allele, representing the inferred escape form) and nonadapted (viral amino acids underrepresented in individuals expressing the HLA allele, representing the inferred susceptible form). All associations with a *q* value of  $< 0.2$  were organized into immune escape maps. We also wished to compare the strengths of association of individual HAPs across the two cohorts. To do this, we took the union of all HAPs identified in Mexico and/or Canada/United States that were restricted by HLA class I alleles observed in a minimum of 10 individuals in both cohorts and applied a published phylogenetically corrected logistic regression to test whether their strengths of selection by the restricting HLA allele differed significantly between the cohorts (17, 64). Briefly, for each HAP of interest, the model computes a *P* value testing whether HLA-mediated selection is the same in Mexico and Canada/United States (null hypothesis) or whether selection differs between cohorts (alternative hypothesis) (17). As before, a *q* value of  $< 0.2$  was defined as the significance threshold for the differential escape analysis. Finally, to demonstrate that our HLA imputation/ambiguity resolution method does not significantly affect HAP recovery or association strength in the Mexican cohort, we repeat all analyses

excluding all ambiguous and imputed HLA loci for this cohort and verified that all original observations still held (Table S3 and Fig. S1).

## SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material for this article may be found at <https://doi.org/10.1128/JVI.01128-17>.

**SUPPLEMENTAL FILE 1**, XLSX file, 0.4 MB.

**SUPPLEMENTAL FILE 2**, PDF file, 0.8 MB.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the Mexican Government (Comisión de Equidad y Género de las Legislaturas LX-LXI y Comisión de Igualdad de Género de la Legislatura LXII de la H. Cámara de Diputados de la República Mexicana), received by G.R.-T., and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT SALUD-2013-01-202475; <http://www.conacyt.mx>), received by S.A.R. This work was also supported in part by a grant from the Canadian Institutes for Health Research to Z.L.B., S.A.R., G.R.-T., M.A.B., S.A.M., and M.J. (PJT-148621). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

M.S.-N. is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), and received a fellowship 317556 from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). M.A.B. is a Tier II Canada Research Chair in Viral Pathogenesis and Immunity. Z.L.B. is supported by a Scholar Award from the Michael Smith Foundation for Health Research.

The HIVDR MexNet Group includes the following members: Karla A. Romero-Mora, María Gómez Palacio, Verónica S. Quiroz-Morales, Ramón Hernández-Juan, and Edna Rodríguez (National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City); María L. Méndez and David de los Santos Cebrero (CAPASITS Acapulco, Guerrero); César Rivera-Benítez (General Hospital, Mexico City); Juan Sierra-Madero and Audelia Alanis-Vega (National Institute of Medical Sciences and Nutrition, Mexico City); Luz A. González-Hernández and Jaime Andrade-Villanueva (Civil Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco); Jaime Álvarez-Zayas (CAPASITS Puerto Vallarta, Jalisco); Héctor Carrillo-Martínez (CAPASITS Nezahualcóyotl, Estado de México); José L. Centeno (CAPASITS Ecatepec, Estado de México); Everardo Barreto and Tanya Campos (CAPASITS Tlalnepantla, Estado de México); Jesús Oaxaca-Navarro (CAPASITS Cuernavaca, Morelos); Ricardo Aya-de la Fuente (CAPASITS Monterrey, Nuevo León); César A. Carrasco-Ayala, Lesvia M. Rivera-Abarca, and Gabriela Velázquez (SEAI Oaxaca); Elizabeth Papaqui-Limón and Indiana Torres-Escobar (CAPASITS Puebla); María J. del Carmen-Ricalde, David Valenzo-Loeza, and Carlos A Barrera-Arellano (CAPASITS Cancún, Quintana Roo); Adrián Flores-Gaxiola (CAPASITS Culiacán, Sinaloa); Carlos A. Avilez-Gaxiola (CAPASITS Hermosillo, Sonora); Adonay Jiménez-Jiménez (Juan Graham Casusus Hospital, Tabasco); Juan Beltrán-Saldaña (CAPASITS Tampico); Arturo Arteaga-Martínez (General Hospital, Veracruz); Elizabeth Domínguez-Ramírez (Subregional Hospital, Coatzacoalcos, Veracruz); Jorge M. de la Roca-Chiapas (Subregional Hospital, Rio Blanco, Veracruz); Miriam J. García-Collins and Hilda Basilio-Badillo (Subregional Hospital, Poza Rica, Veracruz); Dulce M. Cruz-Lavadores and Carlos R. González-Álvares (CAPASITS Mérida, Yucatán); Luis E Arias-Tlaculio (CAPASITS Valladolid, Yucatán); and Samuel Navarro-Álvarez (General Hospital Tijuana, Baja California).

## REFERENCES

1. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. 1994. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 68:6103–6110.
2. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. 1994. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 68:4650–4655.
3. Goonetilleke N, Liu MK, Salazar-Gonzalez JF, Ferrari G, Giorgi E, Gantsov VV, Keele BF, Learn GH, Turnbull EL, Salazar MG, Weinhold KJ, Moore S, Letvin N, Haynes BF, Cohen MS, Hraber P, Bhattacharya T, Borrow P, Perelson AS, Hahn BH, Shaw GM, Korber BT, McMichael AJ. 2009. The first T cell response to transmitted/founder virus contributes to the control of acute viremia in HIV-1 infection. *J Exp Med* 206:1253–1272. <https://doi.org/10.1084/jem.20090365>.
4. Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, Gotch FM, Edwards JP, Ogunlesi

- AO, Elvin JG, Rothbard JA, Bangham CR, Rizza CR, McMichael AJ. 1991. Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* 354:453–459. <https://doi.org/10.1038/354453a0>.
5. Yokomaku Y, Miura H, Tomiyama H, Kawana-Tachikawa A, Takiguchi M, Kojima A, Nagai Y, Iwamoto A, Matsuda Z, Ariyoshi K. 2004. Impaired processing and presentation of cytotoxic-T-lymphocyte (CTL) epitopes are major escape mechanisms from CTL immune pressure in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 78:1324–1332. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.3.1324-1332.2004>.
  6. Bronke C, Almeida CA, McKinnon E, Roberts SG, Keane NM, Chopra A, Carlson JM, Heckerman D, Mallal S, John M. 2013. HIV escape mutations occur preferentially at HLA-binding sites of CD8 T-cell epitopes. *AIDS* 27:899–905. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835e1616>.
  7. Carlson JM, Brumme CJ, Martin E, Listgarten J, Brockman MA, Le AQ, Chui CK, Cotton LA, Knapp DJ, Riddler SA, Haubrich R, Nelson G, Pfeifer N, Deziel CE, Heckerman D, Apps R, Carrington M, Mallal S, Harrigan PR, John M, Brumme ZL, International HIV Adaptation Collaborative. 2012. Correlates of protective cellular immunity revealed by analysis of population-level immune escape pathways in HIV-1. *J Virol* 86:13202–13216. <https://doi.org/10.1128/JVI.01998-12>.
  8. Price DA, West SM, Betts MR, Ruff LE, Brenchley JM, Ambrozak DR, Edghill-Smith Y, Kuroda MJ, Bogdan D, Kunstman K, Letvin NL, Franchini G, Wolinsky SM, Koup RA, Douek DC. 2004. T cell receptor recognition motifs govern immune escape patterns in acute SIV infection. *Immunity* 21:793–803. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.10.010>.
  9. Reid SW, McAdam S, Smith KJ, Klenerman P, O'Callaghan CA, Harlos K, Jakobsen BK, McMichael AJ, Bell JI, Stuart DI, Jones EY. 1996. Antagonist HIV-1 Gag peptides induce structural changes in HLA B8. *J Exp Med* 184:2279–2286. <https://doi.org/10.1084/jem.184.6.2279>.
  10. Allen TM, Altfield M, Geer SC, Kalife ET, Moore C, O'Sullivan KM, Desouza I, Feeney ME, Eldridge RL, Maier EL, Kaufmann DE, Lahaie MP, Reyor L, Tanzi G, Johnston MN, Brander C, Draenert R, Rockstroh JK, Jensen H, Rosenberg ES, Mallal SA, Walker BD. 2005. Selective escape from CD8+ T-cell responses represents a major driving force of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) sequence diversity and reveals constraints on HIV-1 evolution. *J Virol* 79:13239–13249. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.21.13239-13249.2005>.
  11. Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Brumme Z, Brumme C, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogwu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P. 2009. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458:641–645. <https://doi.org/10.1038/nature07746>.
  12. Matthews PC, Prendergast A, Leslie A, Crawford H, Payne R, Rousseau C, Rolland M, Honeyborne I, Carlson J, Kadie C, Brander C, Bishop K, Mollathwa N, Mullins JI, Coovadia H, Ndung'u T, Walker BD, Heckerman D, Goulder PJ. 2008. Central role of reverting mutations in HLA associations with human immunodeficiency virus set point. *J Virol* 82:8548–8559. <https://doi.org/10.1128/JVI.00580-08>.
  13. Moore CB, John M, James IR, Christiansen FT, Witt CS, Mallal SA. 2002. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296:1439–1443. <https://doi.org/10.1126/science.1069660>.
  14. Carlson JM, Brumme ZL, Rousseau CM, Brumme CJ, Matthews P, Kadie C, Mullins JI, Walker BD, Harrigan PR, Goulder PJ, Heckerman D. 2008. Phylogenetic dependency networks: inferring patterns of CTL escape and codon covariation in HIV-1 Gag. *PLoS Comput Biol* 4:e1000225. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000225>.
  15. Carlson JM, Le AQ, Shahid A, Brumme ZL. 2015. HIV-1 adaptation to HLA: a window into virus-host immune interactions. *Trends Microbiol* 23:212–224. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.12.008>.
  16. Brumme ZL, John M, Carlson JM, Brumme CJ, Chan D, Brockman MA, Swenson LC, Tao I, Szeto S, Rosato P, Sela J, Kadie CM, Frahm N, Brander C, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Walker BD, Harrigan PR, Heckerman D, Mallal S. 2009. HLA-associated immune escape pathways in HIV-1 subtype B Gag, Pol and Nef proteins. *PLoS One* 4:e6687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006687>.
  17. Chikata T, Carlson JM, Tamura Y, Borghan MA, Naruto T, Hashimoto M, Murakoshi H, Le AQ, Mallal S, John M, Gatanaga H, Oka S, Brumme ZL, Takiguchi M. 2014. Host-specific adaptation of HIV-1 subtype B in the Japanese population. *J Virol* 88:4764–4775. <https://doi.org/10.1128/JVI.00147-14>.
  18. Huang KH, Goedhals D, Carlson JM, Brockman MA, Mishra S, Brumme ZL, Hickling S, Tang CS, Miura T, Seebregts C, Heckerman D, Ndung'u T, Walker B, Klenerman P, Steyn D, Goulder P, Phillips R, Bloemfontein-Oxford Collaborative G, van Vuuren C, Frater J. 2011. Progression to AIDS in South Africa is associated with both reverting and compensatory viral mutations. *PLoS One* 6:e19018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019018>.
  19. Rousseau CM, Lockhart DW, Listgarten J, Maley SN, Kadie C, Learn GH, Nickle DC, Heckerman DE, Deng W, Brander C, Ndung'u T, Coovadia H, Goulder PJ, Korber BT, Walker BD, Mullins JI. 2009. Rare HLA drive additional HIV evolution compared to more frequent alleles. *AIDS Res Hum Retrovir* 25:297–303. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0208>.
  20. Avila-Rios S, Ormsby CE, Carlson JM, Valenzuela-Ponce H, Blanco-Heredia J, Garrido-Rodriguez D, Garcia-Morales C, Heckerman D, Brumme ZL, Mallal S, John M, Espinosa E, Reyes-Teran G. 2009. Unique features of HLA-mediated HIV evolution in a Mexican cohort: a comparative study. *Retrovirology* 6:72. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-72>.
  21. Rolland M, Nickle DC, Mullins JI. 2007. HIV-1 group M conserved elements vaccine. *PLoS Pathog* 3:e157. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030157>.
  22. Borthwick N, Ahmed T, Ondondo B, Hayes P, Rose A, Ebrahimsa U, Hayton EJ, Black A, Bridgeman A, Rosario M, Hill AV, Berrie E, Moyle S, Frahm N, Cox J, Colloca S, Nicosia A, Gilmour J, McMichael AJ, Dorrell L, Hanke T. 2014. Vaccine-elicited human T cells recognizing conserved protein regions inhibit HIV-1. *Mol Ther* 22:464–475. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.248>.
  23. Ondondo B, Murakoshi H, Clutton G, Abdul-Jawad S, Wee EG, Gatanaga H, Oka S, McMichael AJ, Takiguchi M, Korber B, Hanke T. 2016. Novel conserved-region T-cell mosaic vaccine with high global HIV-1 coverage is recognized by protective responses in untreated infection. *Mol Ther* 24:832–842. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.3>.
  24. Abdul-Jawad S, Ondondo B, van Hateren A, Gardner A, Elliott T, Korber B, Hanke T. 2016. Increased valency of conserved-mosaic vaccines enhances the breadth and depth of epitope recognition. *Mol Ther* 24:375–384. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.210>.
  25. Carlson JM, Du VY, Pfeifer N, Bansal A, Tan VY, Power K, Brumme CJ, Kreimer A, Deziel CE, Fusi N, Schaefer M, Brockman MA, Gilmour J, Price MA, Kilembe W, Haubrich R, John M, Mallal S, Shapiro R, Frater J, Harrigan PR, Ndung'u T, Allen S, Heckerman D, Sidney J, Allen TM, Goulder PJ, Brumme ZL, Hunter E, Goepfert PA. 2016. Impact of pre-adapted HIV transmission. *Nat Med* 22:606–613. <https://doi.org/10.1038/nm.4100>.
  26. Barquera R, Zuniga J, Hernandez-Diaz R, Acuna-Alonzo V, Montoya-Gama K, Moscoso J, Torres-Garcia D, Garcia-Salas C, Silva B, Cruz-Robles D, Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcon G, Granados J. 2008. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol* 45:1171–1178. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.07.042>.
  27. Gorodetzky C, Alaez C, Vazquez-Garcia MN, de la Rosa G, Infante E, Balladares S, Toribio R, Perez-Luque E, Munoz L. 2001. The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol* 62:979–991. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00296-8](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00296-8).
  28. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV, Acuna-Alonzo V, Sandoval K, Eng C, Romero-Hidalgo S, Ortiz-Tello P, Robles V, Kenny EE, Nuno-Arana I, Barquera-Lozano R, Macin-Perez G, Granados-Arriola J, Huntsman S, Galanter JM, Via M, Ford JG, Chapela R, Rodriguez-Cintron W, Rodriguez-Santana JR, Romieu I, Sienna-Monge JJ, del Rio Navarro B, London SJ, Ruiz-Linares A, Garcia-Herrera R, Estrada K, Hidalgo-Miranda A, Jimenez-Sanchez G, Carnevale A, Soberon X, Canizales-Quinteros S, Rangel-Villalobos H, Silva-Zolezzi I, Burchard EG, Bustamante CD. 2014. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* 344:1280–1285.
  29. Zuniga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T, Acuna-Alonzo V, Yunis M, Granados-Montiel J, Cruz-Lagunas A, Vargas-Alarcon G, Rodriguez-Reyna TS, Fernandez-Vina M, Granados J, Yunis EJ. 2013. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One* 8:e74442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074442>.
  30. Kozisek M, Henke S, Saskova KG, Jacobs GB, Schuch A, Buchholz B, Muller

- V, Krausslich HG, Rezacova P, Konvalinka J, Bodem J. 2012. Mutations in HIV-1 gag and pol compensate for the loss of viral fitness caused by a highly mutated protease. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4320–4330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00465-12>.
31. Martinez-Picado J, Prado JG, Fry EE, Pfafferoth K, Leslie A, Chetty S, Thobakgale C, Honeyborne I, Crawford H, Matthews P, Pillay T, Rousseau C, Mullins JI, Brander C, Walker BD, Stuart DI, Kiepiela P, Goulder P. 2006. Fitness cost of escape mutations in p24 Gag in association with control of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 80:3617–3623. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.7.3617-3623.2006>.
  32. Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. 2017. Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B\*52:01-C\*12:02 protective haplotype-restricted cytotoxic T lymphocytes causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses. *J Virol* 91:e020282-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02082-16>.
  33. Singh AR, Hill RL, Lingappa JR. 2001. Effect of mutations in Gag on assembly of immature human immunodeficiency virus type 1 capsids in a cell-free system. *Virology* 279:257–270. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0706>.
  34. Boutwell CL, Carlson JM, Lin TH, Seese A, Power KA, Peng J, Tang Y, Brumme ZL, Heckerman D, Schneidewind A, Allen TM. 2013. Frequent and variable cytotoxic-T-lymphocyte escape-associated fitness costs in the human immunodeficiency virus type 1 subtype B gag proteins. *J Virol* 87:3952–3965. <https://doi.org/10.1128/JVI.03233-12>.
  35. Wang YE, Li B, Carlson JM, Streeck H, Gladden AD, Goodman R, Schneidewind A, Power KA, Toth I, Frahm N, Alter G, Brander C, Carrington M, Walker BD, Altfeld M, Heckerman D, Allen TM. 2009. Protective HLA class I alleles that restrict acute-phase CD8+ T-cell responses are associated with viral escape mutations located in highly conserved regions of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 83:1845–1855. <https://doi.org/10.1128/JVI.01061-08>.
  36. Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2004. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat Med* 10:282–289. <https://doi.org/10.1038/nm992>.
  37. Goulder PJ, Walker BD. 2012. HIV and HLA class I: an evolving relationship. *Immunity* 37:426–440. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.09.005>.
  38. Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, Ramduth D, Honeyborne I, Moodley E, Reddy S, de Pierres C, Mncube Z, Mkhwanazi N, Bishop K, van der Stok M, Nair K, Khan N, Crawford H, Payne R, Leslie A, Prado J, Prendergast A, Frater J, McCarthy N, Brander C, Learn GH, Nickle D, Rousseau C, Coovadia H, Mullins JI, Heckerman D, Walker BD, Goulder P. 2007. CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med* 13:46–53. <https://doi.org/10.1038/nm1520>.
  39. Fellay J, Shianna KV, Ge D, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, Zhang K, Gumbs C, Castagna A, Cossarizza A, Cozzi-Lepri A, De Luca A, Easterbrook P, Francioli P, Mallal S, Martinez-Picado J, Miro JM, Obel N, Smith JP, Wyniger J, Descombes P, Antonarakis SE, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Telenti A, Goldstein DB. 2007. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science* 317: 944–947. <https://doi.org/10.1126/science.1143767>.
  40. International HIV Controllers Study, Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, Ripke S, Brumme CJ, Pulit SL, Carrington M, Kadie CM, Carlson JM, Heckerman D, Graham RR, Plenge RM, Deeks SG, Gianniny L, Crawford G, Sullivan J, Gonzalez E, Davies L, Camargo A, Moore JM, Beattie N, Gupta S, Crenshaw A, Burt NP, Guiducci C, Gupta N, Gao X, Qi Y, Yuki Y, Piechocka-Trocha A, Cutrell E, Rosenberg R, Moss KL, Lemay P, O'Leary J, Schaefer T, Verma P, Toth I, Block B, Baker B, Rothchild A, Lian J, Proudfoot J, Alvino DM, Vine S, Addo MM, et al. 2010. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* 330:1551–1557. <https://doi.org/10.1126/science.1195271>.
  41. Kaslow RA, McNicholl JM. 1999. Genetic determinants of HIV-1 infection and its manifestations. *Proc Assoc Am Physicians* 111:299–307. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99238.x>.
  42. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM, Martino L, Hallahan CW, Selig SM, Schwartz D, Sullivan J, Connors M. 2000. HLA B\*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:2709–2714. <https://doi.org/10.1073/pnas.050567397>.
  43. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. 2001. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 7:379–381. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02131-1](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02131-1).
  44. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL. 1996. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 2:405–411. <https://doi.org/10.1038/nm0496-405>.
  45. Rowland-Jones SL, Dong T, Fowke KR, Kimani J, Krausa P, Newell H, Blanchard T, Ariyoshi K, Oyugi J, Ngugi E, Bwayo J, MacDonald KS, McMichael AJ, Plummer FA. 1998. Cytotoxic T cell responses to multiple conserved HIV epitopes in HIV-resistant prostitutes in Nairobi. *J Clin Invest* 102:1758–1765. <https://doi.org/10.1172/JCI4314>.
  46. Kunwar P, Hawkins N, Dinges WL, Liu Y, Gabriel EE, Swan DA, Stevens CE, Maenza J, Collier AC, Mullins JI, Hertz T, Yu X, Horton H. 2013. Superior control of HIV-1 replication by CD8+ T cells targeting conserved epitopes: implications for HIV vaccine design. *PLoS One* 8:e64405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064405>.
  47. Sabbaj S, Bansal A, Ritter GD, Perkins C, Edwards BH, Gough E, Tang J, Szinger JJ, Korber B, Wilson CM, Kaslow RA, Mulligan MJ, Goepfert PA. 2003. Cross-reactive CD8+ T cell epitopes identified in US adolescent minorities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:426–438. <https://doi.org/10.1097/00126334-200308010-00003>.
  48. Pereyra F, Heckerman D, Carlson JM, Kadie C, Soghoian DZ, Karel D, Goldenthal A, Davis OB, DeZiel CE, Lin T, Peng J, Piechocka A, Carrington M, Walker BD. 2014. HIV control is mediated in part by CD8+ T-cell targeting of specific epitopes. *J Virol* 88:12937–12948. <https://doi.org/10.1128/JVI.01004-14>.
  49. Streeck H, Lu R, Beckwith N, Milazzo M, Liu M, Routy JP, Little S, Jessen H, Kelleher AD, Hecht F, Sekaly RP, Alter G, Heckerman D, Carrington M, Rosenberg ES, Altfeld M. 2014. Emergence of individual HIV-specific CD8 T cell responses during primary HIV-1 infection can determine long-term disease outcome. *J Virol* 88:12793–12801. <https://doi.org/10.1128/JVI.02016-14>.
  50. Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, Takiguchi M, Schultz T, McMichael AJ, Whittle H. 1995. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med* 1:59–64. <https://doi.org/10.1038/nm0195-59>.
  51. Brumme ZL, Brumme CJ, Carlson J, Streeck H, John M, Eichbaum Q, Block BL, Baker B, Kadie C, Markowitz M, Jessen H, Kelleher AD, Rosenberg E, Kaldor J, Yuki Y, Carrington M, Allen TM, Mallal S, Altfeld M, Heckerman D, Walker BD. 2008. Marked epitope- and allele-specific differences in rates of mutation in human immunodeficiency type 1 (HIV-1) Gag, Pol, and Nef cytotoxic T-lymphocyte epitopes in acute/early HIV-1 infection. *J Virol* 82:9216–9227. <https://doi.org/10.1128/JVI.01041-08>.
  52. Brumme ZL, Brumme CJ, Heckerman D, Korber BT, Daniels M, Carlson J, Kadie C, Bhattacharya T, Chui C, Szinger J, Mo T, Hogg RS, Montaner JS, Frahm N, Brander C, Walker BD, Harrigan PR. 2007. Evidence of differential HLA class I-mediated viral evolution in functional and accessory/regulatory genes of HIV-1. *PLoS Pathog* 3:e94. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030094>.
  53. Almeida CA, Bronke C, Roberts SG, McKinnon E, Keane NM, Chopra A, Kadie C, Carlson J, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Heckerman D, Mallal S, John M. 2011. Translation of HLA-HIV associations to the cellular level: HIV adapts to inflate CD8 T cell responses against Nef and HLA-adapted variant epitopes. *J Immunol* 187:2502–2513. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100691>.
  54. John M, Heckerman D, James I, Park LP, Carlson JM, Chopra A, Gaudieri S, Nolan D, Haas DW, Riddler SA, Haubrich R, Mallal S. 2010. Adaptive interactions between HLA and HIV-1: highly divergent selection imposed by HLA class I molecules with common supertype motifs. *J Immunol* 184:4368–4377. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903745>.
  55. Carlson JM, Brumme ZL. 2008. HIV evolution in response to HLA-restricted CTL selection pressures: a population-based perspective. *Microbes Infect* 10:455–461. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.01.013>.
  56. Payne RP, Klooverpris H, Sacha JB, Brumme Z, Brumme C, Buus S, Sims S, Hickling S, Riddell L, Chen F, Luzzi G, Edwards A, Phillips R, Prado JG, Goulder PJ. 2010. Efficacious early antiviral activity of HIV Gag- and Pol-specific HLA-B 2705-restricted CD8+ T cells. *J Virol* 84:10543–10557. <https://doi.org/10.1128/JVI.00793-10>.
  57. Fischer W, Ganusov VV, Giorgi EE, Hraber PT, Keele BF, Leitner T, Han CS,



- Gleason CD, Green L, Lo CC, Nag A, Wallstrom TC, Wang S, McMichael AJ, Haynes BF, Hahn BH, Perelson AS, Borrow P, Shaw GM, Bhattacharya T, Korber BT. 2010. Transmission of single HIV-1 genomes and dynamics of early immune escape revealed by ultra-deep sequencing. *PLoS One* 5:e12303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012303>.
58. Lemey P, Rambaut A, Pybus OG. 2006. HIV evolutionary dynamics within and among hosts. *AIDS Rev* 8:125–140.
59. Koibuchi T, Allen TM, Lichterfeld M, Mui SK, O'Sullivan KM, Trocha A, Kalams SA, Johnson RP, Walker BD. 2005. Limited sequence evolution within persistently targeted CD8 epitopes in chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 79:8171–8181. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.13.8171-8181.2005>.
60. Martin E, Carlson JM, Le AQ, Chopera DR, McGovern R, Rahman MA, Ng C, Jessen H, Kelleher AD, Markowitz M, Allen TM, Milloy MJ, Carrington M, Wainberg MA, Brumme ZL. 2014. Early immune adaptation in HIV-1 revealed by population-level approaches. *Retrovirology* 11:64. <https://doi.org/10.1186/s12977-014-0064-1>.
61. Kinloch NN, MacMillan DR, Le AQ, Cotton LA, Bangsberg DR, Buchbinder S, Carrington M, Fuchs J, Harrigan PR, Koblin B, Kushel M, Markowitz M, Mayer K, Milloy MJ, Schechter MT, Wagner T, Walker BD, Carlson JM, Poon AF, Brumme ZL. 2015. Population-level immune-mediated adaptation in HIV-1 polymerase during the North American epidemic. *J Virol* 90:1244–1258. <https://doi.org/10.1128/JVI.02353-15>.
62. Leslie A, Kavanagh D, Honeyborne I, Pfafferoth K, Edwards C, Pillay T, Hilton L, Thobakgale C, Ramduth D, Draenert R, Le Gall S, Luzzi G, Edwards A, Brander C, Sewell AK, Moore S, Mullins J, Moore C, Mallal S, Bhardwaj N, Yusim K, Phillips R, Klenerman P, Korber B, Kiepiela P, Walker B, Goulder P. 2005. Transmission and accumulation of CTL escape variants drive negative associations between HIV polymorphisms and HLA. *J Exp Med* 201:891–902. <https://doi.org/10.1084/jem.20041455>.
63. Payne RP, Branch S, Klooverpris H, Matthews PC, Koofhethile CK, Strong T, Adland E, Leitman E, Frater J, Ndung'u T, Hunter E, Haubrich R, Mothe B, Edwards A, Riddell L, Chen F, Harrigan PR, Brumme ZL, Mallal S, John M, Jooste JP, Shapiro R, Deeks SG, Walker BD, Brander C, Landis C, Carlson JM, Prado JG, Goulder PJ. 2014. Differential escape patterns within the dominant HLA-B\*57:03-restricted HIV Gag epitope reflect distinct cladespecific functional constraints. *J Virol* 88:4668–4678.
64. Carlson JM, Listgarten J, Pfeifer N, Tan V, Kadie C, Walker BD, Ndung'u T, Shapiro R, Frater J, Brumme ZL, Goulder PJ, Heckerman D. 2012. Widespread impact of HLA restriction on immune control and escape pathways of HIV-1. *J Virol* 86:5230–5243. <https://doi.org/10.1128/JVI.06728-11>.
65. Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferoth KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klenerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJ. 2004. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 432:769–775. <https://doi.org/10.1038/nature03113>.
66. Almeida CA, Roberts SG, Laird R, McKinnon E, Ahmad I, Keane NM, Chopra A, Kadie C, Heckerman D, Mallal S, John M. 2010. Exploiting knowledge of immune selection in HIV-1 to detect HIV-specific CD8 T-cell responses. *Vaccine* 28:6052–6057.
67. Shahid A, Olvera A, Anmole G, Kuang XT, Cotton LA, Plana M, Brander C, Brockman MA, Brumme ZL. 2015. Consequences of HLA-B\*13-associated escape mutations on HIV-1 replication and Nef function. *J Virol* 89:11557–11571. <https://doi.org/10.1128/JVI.01955-15>.
68. Jones RB, Walker BD. 2016. HIV-specific CD8(+) T cells and HIV eradication. *J Clin Invest* 126:455–463. <https://doi.org/10.1172/JCI80566>.
69. Listgarten J, Brumme Z, Kadie C, Xiaojiang G, Walker B, Carrington M, Goulder P, Heckerman D. 2008. Statistical resolution of ambiguous HLA typing data. *PLoS Comput Biol* 4:e1000016. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000016>.
70. Miura T, Brockman MA, Brumme ZL, Brumme CJ, Pereyra F, Trocha A, Block BL, Schneidewind A, Allen TM, Heckerman D, Walker BD. 2009. HLA-associated alterations in replication capacity of chimeric NL4-3 viruses carrying gag-protease from elite controllers of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 83:140–149. <https://doi.org/10.1128/JVI.01471-08>.
71. Kumar S, Stecher G, Tamura K. 2016. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol* 33:1870–1874. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>.
72. Avila-Rios S, Garcia-Morales C, Garrido-Rodriguez D, Tapia-Trejo D, Giron-Callejas AC, Mendizabal-Burastero R, Escobar-Urias IY, Garcia-Gonzalez BL, Navas-Castillo S, Pinzon-Meza R, Mejia-Villatoro CR, Reyes-Teran G. 2015. HIV-1 drug resistance surveillance in antiretroviral treatment-naive individuals from a reference hospital in Guatemala, 2010–2013. *AIDS Res Hum Retrovir* 31:401–411. <https://doi.org/10.1089/aid.2014.0057>.
73. Woods CK, Brumme CJ, Liu TF, Chui CK, Chu AL, Wynhoven B, Hall TA, Trevino C, Shafer RW, Harrigan PR. 2012. Automating HIV drug resistance genotyping with RECall, a freely accessible sequence analysis tool. *J Clin Microbiol* 50:1936–1942. <https://doi.org/10.1128/JCM.06689-11>.
74. Siepel AC, Halpern AL, Macken C, Korber BT. 1995. A computer program designed to screen rapidly for HIV type 1 intersubtype recombinant sequences. *AIDS Res Hum Retrovir* 11:1413–1416. <https://doi.org/10.1089/aid.1995.11.1413>.
75. Pond SL, Frost SD, Muse SV. 2005. HyPhy: hypothesis testing using phylogenies. *Bioinformatics* 21:676–679. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti079>.
76. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. 2009. FastTree: computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix. *Mol Biol Evol* 26:1641–1650. <https://doi.org/10.1093/molbev/msp077>.
77. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. 2010. FastTree 2—approximately maximum-likelihood trees for large alignments. *PLoS One* 5:e9490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009490>.
78. Paradis E, Claude J, Strimmer K. 2004. APE: analyses of phylogenetics and evolution in R language. *Bioinformatics* 20:289–290. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btg412>.
79. Fourment M, Gibbs MJ. 2006. PATRISTIC: a program for calculating patristic distances and graphically comparing the components of genetic change. *BMC Evol Biol* 6:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-6-1>.
80. Ragonnet-Cronin M, Hodcroft E, Hue S, Fearnhill E, Delpech V, Brown AJ, Lycett S, UK HIV Drug Resistance Database. 2013. Automated analysis of phylogenetic clusters. *BMC Bioinformatics* 14:317. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-317>.
81. Chaillon A, Avila-Rios S, Wertheim JO, Dennis A, Garcia-Morales C, Tapia-Trejo D, Mejia-Villatoro C, Pascale JM, Porras-Cortes G, Quant-Duran CJ, Lorenzana I, Meza RI, Palou EY, Manzanero M, Cedillos RA, Reyes-Teran G, Mehta SR, Mesoamerican Project Group. 2017. Identification of major routes of HIV transmission throughout Mesoamerica. *Infect Genet Evol* 54:98–107. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.021>.
82. Hudson RR, Slatkin M, Maddison WP. 1992. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* 132:583–589.
83. Cotton LA, Abdur Rahman M, Ng C, Le AQ, Milloy MJ, Mo T, Brumme ZL. 2012. HLA class I sequence-based typing using DNA recovered from frozen plasma. *J Immunol Methods* 382:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.05.003>.
84. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Marsh SG. 2013. IPD—the Immuno Polymorphism Database. *Nucleic Acids Res* 41:D1234–D1240. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp879>.
85. Robinson J, Waller MJ, Stoehr P, Marsh SG. 2005. IPD—the Immuno Polymorphism Database. *Nucleic Acids Res* 33:D523–D526. <https://doi.org/10.1093/nar/gki032>.
86. Mack SJ, Cano P, Hollenbach JA, He J, Hurley CK, Middleton D, Moraes ME, Pereira SE, Kempenich JH, Reed EF, Setterholm M, Smith AG, Tilanus MG, Torres M, Varney MD, Voorter CE, Fischer GF, Fleischhauer K, Goodridge D, Klitz W, Little AM, Maier M, Marsh SG, Muller CR, Noreen H, Rozemuller EH, Sanchez-Mazas A, Senitzer D, Trachtenberg E, Fernandez-Vina M. 2013. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens* 81:194–203. <https://doi.org/10.1111/tan.12093>.
87. Storey JD. 2002. A direct approach to false discovery rates. *J R Stat Soc B* 64:479–498. <https://doi.org/10.1111/1467-9868.00346>.