



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DISEÑO *IN SILICO* DE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DEL
VIRUS SARS-COV-2 CON POTENCIAL USO EN EL
DESARROLLO DE UNA VACUNA PARA POBLACIÓN
MEXICANA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

BRAULIO ALEJANDRO MARTÍNEZ ZARCO



CDMX

2023



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: PEREZ TAPIA SONIA MAYRA
VOCAL: Profesor: BERRON RUIZ LAURA
SECRETARIO: Profesor: HERNANDEZ MENDOZA LILIAN
1er. SUPLENTE: Profesor: TIRADO MENDOZA ROCIO GABRIELA
2do. SUPLENTE: Profesor: GUTIERREZ AGUILAR MANUEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE BIOLOGÍA DEL CITOESQUELETO Y VIROLOGÍA,
DEPTO. MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA,
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM**

ASESORA DE LA TESIS: Vo. Bo. DRA.  LILIAN HERNÁNDEZ MENDOZA

SUSTENTANTE: BRAULIO ALEJANDRO MARTÍNEZ ZARCO

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM), por la beca con folio 220021 otorgada para la realización de esta tesis como parte del proyecto con clave IN217519.

A mi asesora la doctora Lilian, por haberme apoyado no sólo en la realización de este trabajo, sino también en muchos otros aspectos académicos y personales.

A la doctora Rocío G. Tirado Mendoza, mi otra tutora que tal como la doctora Lilian, me ha apoyado tanto como le ha sido posible y siempre ha estado al pendiente de mí.

Al doctor Javier, porque si no hubiésemos tenido esa conversación el primer día que llegué al laboratorio, muy probablemente nunca hubiese comenzado este proyecto y lo que es más, quizá ni siquiera formaría parte de este gran equipo de trabajo. Siempre lo recordaré.

A Sharon, Laura, Marianita, Lupita, Majo, Anali, Toño, Samyr, Ury, la señora Paty, Rodo, Arturo, César, la doctora Gisella y la doctora Diana, miembros del laboratorio de Biología del Citoesqueleto y Virología de la Facultad de Medicina, porque en cada uno de ustedes he encontrado a un amigo y de todos he aprendido algo que me ha servido para consumir este proyecto.

A mis profesores, instructores y compañeros del 11FTPI, por ayudarme a descubrir una nueva pasión y enseñarme a transmitir otra que ya tenía; algo que tengan por seguro, me ayudó bastante mientras preparaba mi tesis.

A Den, Vivi, Montse, Ivonne, Valery, Brenda, el squad, mis roomies y todas las personas que me han ofrecido su amistad, porque sin ustedes no hubiese sobrevivido a la carrera.

A Isis por ser una constante fuente de motivación. Te juro que algún día te voy a alcanzar.

A mis profesores y trabajadoras sociales de la Secundaria Técnica #73 "Octavio Paz", especialmente al profesor Gabino, a Miss Fanny y a Mariela, por ser los primeros en creer en mí tanto como lo hicieron.

A mis padrinos y a todos mis familiares, pero especialmente a mi tía Elena (a quien considero como mi abuela), por estar siempre velando por mis papás y por mí.

A mis profesores de la facultad, por todo el tiempo que invierten en nuestra formación.

A Olga Canales, mi profesora de Química 1 y 2 en el CCH, por haber estado al pendiente de mí incluso cuando ya no era su alumno y haberme regalado algunos de sus libros cuando se enteró que entré a la Facultad de Química.

A Bety y don Rafa, por siempre abrirme las puertas de su casa y permitirme ocupar su espacio y su internet para terminar de escribir esta tesis.

A Yinlie, por enseñarme tantas cosas. Mucho de lo que soy es gracias a ti.

A mis nanos, porque durante el tiempo que cuidaron de mí fueron como una segunda familia. Siempre estarán en mi corazón.

A todas las personas que siempre han creído en mí, especialmente a quienes por causa de la muerte ya no podrán leer estas palabras.

A Liliana, por ser mi amiga incondicional y haberme ayudado a ensayar clases, presentaciones y proyectos, incluso cuando ello implicaba desvelarse; además de siempre motivarme para que esté en constante superación y apoyarme cuando siento que todo se viene abajo. No tengo palabras que basten para expresar todo el cariño y la gratitud que siento hacia ti.

Y por supuesto, a mis padres, Esmeralda y Alejandro, por absolutamente todo lo que han hecho por mí; me atrevo a decir que este logro es incluso más suyo que mío. No pude haber tenido un mejor par de padres, ustedes siempre han sido y serán mi mayor fuente de inspiración y motivación. Ni se imaginan lo orgulloso que estoy de ser su hijo.

ÍNDICE

| | Página |
|--|--------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| MARCO TEÓRICO | 3 |
| a) El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) | 3 |
| i) Nomenclatura de los alelos del HLA | 4 |
| ii) MHC-I | 5 |
| iii) MHC-II | 6 |
| iv) MHC y las diferencias en la respuesta inmune según los alelos | 7 |
| b) La presentación antigénica | 9 |
| i) Procesamiento antigénico y presentación a través de moléculas del MHC-I | 10 |
| ii) Procesamiento antigénico y presentación a través de moléculas del MHC-II | 13 |
| iii) Presentación cruzada | 14 |
| c) El SARS-CoV-2 | 15 |
| i) Los coronavirus y el SARS-CoV-2 | 16 |
| ii) La proteína S y la entrada del SARS-CoV-2 a la célula | 20 |
| iii) Las variantes del SARS-CoV-2 | 22 |
| iv) Mutaciones en el dominio de unión a receptor de la proteína S | 26 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 30 |
| HIPÓTESIS | 31 |

| | |
|--|----|
| OBJETIVO GENERAL | 32 |
| OBJETIVOS PARTICULARES | 32 |
| METODOLOGÍA | 33 |
| a) Identificación de los alelos del MHC de mayor frecuencia en la población mexicana | 33 |
| b) Identificación de las variantes del virus SARS-CoV-2 | 36 |
| c) Obtención de secuencias peptídicas de la proteína S de las variantes del SARS-CoV-2 | 37 |
| d) Determinación de las regiones conservadas en la secuencia peptídica de la proteína S | 37 |
| e) Predicción <i>in silico</i> de péptidos de las regiones conservadas del RBD de la proteína S | 38 |
| f) Predicción <i>in silico</i> de la inmunogenicidad de los complejos pMHC-I | 39 |
| g) Predicción <i>in silico</i> de péptidos de las regiones conservadas del RBD de la proteína S y su asociación a las moléculas del MHC-II | 40 |
| h) Predicción <i>in silico</i> de péptidos resultantes del procesamiento antigénico de regiones conservadas del RBD de la proteína S | 41 |
| i) Predicción <i>in silico</i> de la inmunogenicidad de péptidos que pueden ser presentados en moléculas del MHC-II | 41 |
| j) Predicción <i>in silico</i> de epítomos lineales para células B en las regiones conservadas del RBD de la proteína S | 42 |
| k) Predicción <i>in silico</i> de epítomos conformacionales para células B en las regiones conservadas del RBD de la proteína S | 44 |

| | |
|---|----|
| RESULTADOS | 45 |
| a) Alelos del MHC-I de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 45 |
| i) Alelos del HLA-A de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 46 |
| ii) Alelos del HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 52 |
| b) Alelos del MHC-II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 58 |
| i) Alelos del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 58 |
| ii) Alelos del HLA-DRB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 61 |
| c) Variantes del virus SARS-CoV-2 | 65 |
| d) Regiones constantes en el RBD de la proteína S de las variantes | 65 |
| e) Péptidos de las regiones conservadas del RBD procesados y presentados en moléculas del MHC-I de mexicanos mestizos | 66 |
| i) Péptidos presentados en moléculas del HLA-A de mexicanos mestizos | 66 |
| ii) Péptidos presentados en moléculas del HLA-B de mexicanos mestizos | 68 |
| f) Inmunogenicidad de los complejos pMHC-I | 69 |
| g) Péptidos de las regiones conservadas del RDB de la proteína S que pueden ser procesados y presentados en moléculas del | 70 |

| | |
|--|----|
| MHC-II de los mexicanos mestizos | |
| i) Péptidos presentados en las moléculas del HLA-DQB1 de los mexicanos mestizos | 70 |
| ii) Péptidos presentados en las moléculas del HLA-DRB1 de los mexicanos mestizos | 73 |
| h) Inmunogenicidad de péptidos que pueden formar complejos pMHC-II | 74 |
| i) Epítomos para células B | 77 |
| DISCUSIÓN | 78 |
| CONCLUSIONES | 84 |
| REFERENCIAS | 85 |
| ANEXOS | 94 |
| Instituciones encargadas de recibir, procesar y/o depositar en GISAID la información de las variantes consultadas | 94 |

Índice de tablas

| | Página |
|--|--------|
| Tabla 1. Coronavirus humanos. Sus hospederos naturales e Intermediarios | 18 |
| Tabla 2. Aminoácidos y su símbolo en la nomenclatura de una letra | 27 |
| Tabla 3. Código de colores usado para todas las tablas de frecuencias de alelos del MHC | 45 |
| Tabla 4. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana | 46 |
| Tabla 5. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana | 47 |
| Tabla 6. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana | 48 |
| Tabla 7. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana | 49 |
| Tabla 8. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana | 50 |
| Tabla 9. Frecuencia calculada de alelos de HLA-A en mexicanos | 51 |

mestizos en la República Mexicana

Tabla 10. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana 52

Tabla 11. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana 53

Tabla 12. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana 54

Tabla 13. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana 55

Tabla 14. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana 56

Tabla 15. Frecuencia calculada de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos en la República Mexicana 57

Tabla 16. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana 58

Tabla 17. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana 58

Tabla 18. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en 59

mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana

Tabla 19. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en 59

mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana

Tabla 20. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en 60

mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana

Tabla 21. Frecuencia calculada de alelos de HLA-DQB1 en 60

mexicanos mestizos en la República Mexicana

Tabla 22. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en 61

mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana

Tabla 23. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en 62

mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana

Tabla 24. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en 62

mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana

Tabla 25. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en 63

mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana

Tabla 26. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en 63

mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana

| | |
|--|----|
| Tabla 27. Frecuencia calculada de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos en la República Mexicana | 64 |
| Tabla 28. Resumen de las variantes del virus SARS-CoV-2 depositadas en GISAID y reportadas en México entre enero y junio del 2021 | 65 |
| Tabla 29. Regiones constantes en el RBD de la proteína S de todas las variantes del virus SARS-CoV-2 reportadas en México entre enero y junio de 2021 | 65 |
| Tabla 30. Péptidos resultantes del procesamiento antigénico de las regiones constantes con afinidad por las moléculas del HLA-A de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 67 |
| Tabla 31. Péptidos resultantes del procesamiento antigénico de las regiones constantes con afinidad por las moléculas del HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 68 |
| Tabla 32. Predicción de péptidos inmunogénicos con afinidad por moléculas del HLA-A y HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 69 |
| Tabla 33. Predicción de péptidos de la región conservada 1 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 71 |
| Tabla 34. Predicción de péptidos de la región conservada 2 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 72 |
| Tabla 35. Predicción de péptidos de la región conservada 7 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos | 73 |
| Tabla 36. Predicción de péptidos de las regiones conservadas del | 74 |

RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas del HLA-DRB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Tabla 37. Predicción de péptidos inmunogénicos de las regiones constantes del RBD de la proteína S que se asocian a moléculas del MHC de clase II 75

Tabla 38. Predicción del péptido inmunogénico y su interacción con diferentes moléculas del MHC-II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos. 76

Tabla 39. Epítomos lineales y conformacionales predichos en las regiones constantes del RBD de la proteína S del virus SARS-CoV2 77

Tabla 40. Posibles péptidos inmunogénicos y epítomos para células B predichos para las regiones constantes del RBD 81

Tabla 41. Fragmentos de las regiones constantes del RBD con mayor número de péptidos inmunogénicos y epítomos para células B predichos 82

Tabla 42. Péptidos inmunogénicos predichos *in silico* que no se ven afectados por las mutaciones de la variante Omicron 83

Tabla 43. Epítomos para células B predichos *in silico* que no se ven afectados por las mutaciones de la variante Omicron 83

RESUMEN

Actualmente la identificación de péptidos del SARS-CoV-2 que sirvan como blanco para el desarrollo de vacunas es de gran importancia; sin embargo, en general, no se considera la variación de la respuesta inmunológica dependiente de la presentación antigénica y los alelos específicos del MHC expresados en una población determinada. Además, es importante considerar que los virus de ARN (como el SARS-CoV-2) tienen una tasa de mutación alta, por lo que existe la posibilidad de que en algún momento las vacunas actuales contra el SARS-CoV-2, diseñadas a partir de la cepa ancestral de Wuhan, pierdan su efectividad, por lo cual, es necesario comenzar a pensar en el uso de herramientas que nos permitan diseñar vacunas que ofrezcan protección contra las variantes circulantes en el momento de la aplicación.

En este proyecto se empleó la base de datos “Allele Frequency Net Database” para determinar los alelos del MHC más frecuentes en la población mexicana y el sitio web “GISAID” para recabar la información del virus y sus variantes circulantes en México entre enero y junio de 2021. Posteriormente, se usaron diversas herramientas informáticas del servidor “Immune Epitope Database and Analysis Resource” para la determinación de posibles epítomos para linfocitos T y B.

Los alelos del MHC que mostraron la mayor frecuencia y se usaron en las determinaciones *in silico* fueron: HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*68, HLA-B*35, HLAB*39, HLA-B*40:02, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*03:02, HLA-DRB1*04 y HLADRB1*08. Se analizaron 997 genomas del SARS-CoV-2, que correspondían a

84 variantes diferentes, pertenecientes a los clados G, GH, GR y GRY; entre estas variantes se encontraron variantes de preocupación, interés o bajo vigilancia, tales como: Alfa, Beta, Delta, Épsilon, Eta, Lambda y Mu.

De las 84 variantes se obtuvo la secuencia de la proteína S para identificar qué regiones del RBD se mantenían conservadas en todas ellas. En total se encontraron 7 regiones conservadas y se realizaron ensayos *in silico* para determinar la existencia de péptidos que pudieran ser producidos a través del procesamiento antigénico y se asociaran a las moléculas del MHC mencionadas anteriormente; se obtuvieron: 5 536 péptidos para las moléculas del HLA-A, 4 484 para las moléculas del HLA-B, 55 275 para moléculas del HLA-DQB1 y 2 961 para moléculas del HLA-DRB1. A todos ellos se les realizaron pruebas inmunoinformáticas de predicción de inmunogenicidad, determinando que 20 son péptidos inmunogénicos que pueden ser presentados en moléculas del MHC de mayor frecuencia en los mexicanos. De estos 20, 19 se asocian a moléculas del MHC de clase I y 1 a moléculas del MHC de clase II.

Adicionalmente, se predijeron 28 epítomos para linfocitos B.

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de la COVID-19 ha puesto en jaque al mundo entero, pero en particular a la comunidad científica que se ha visto ante la titánica tarea de desarrollar tratamientos y vacunas que ayuden a contrarrestar los efectos causados por esta enfermedad. Además, sabiendo que, tanto los haplotipos del MHC como las variantes circulantes del SARS-CoV-2 pueden influir en la eficiencia de la

respuesta inmune y por ende, en la efectividad de las vacunas, esta tesis está encaminada a buscar péptidos inmunogénicos del SARS-CoV-2 que puedan ser presentados en las moléculas del MHC expresadas con mayor frecuencia en la población mexicana y que adicionalmente, estos péptidos se encuentren en las diferentes variantes reportadas en el territorio nacional.

MARCO TEÓRICO

a) El complejo principal de histocompatibilidad (MHC)

MHC (*Mayor Histocompatibility Complex*) es el nombre que se le da a una región genética con un alto polimorfismo en la que se encuentran codificadas, entre otras cosas, proteínas involucradas en el procesamiento y la presentación de antígenos. En los humanos se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y sus genes reciben también el nombre de Antígenos Leucocitarios Humanos o HLA (por las siglas en inglés). [1][2]

Este complejo está organizado en tres regiones: MHC de clase I (MHC-I), MHC de clase II (MHC-II) y MHC de clase III (MHC-III). De estas, el MHC-III tiene la mayor densidad de genes de todo el genoma humano y codifica para algunos mediadores de la inmunidad humoral como factores del sistema del complemento, factores de necrosis tumoral (TNF), entre otros, [3] pero para los fines de esta tesis, a partir de este momento sólo se hablará del MHC-I y el MHC-II, puesto que son los que están directamente involucrados en el procesamiento y la presentación antigénica.

i) Nomenclatura de los alelos del HLA

Una de las principales características del MHC es su alto polimorfismo, es decir que, existen muchas versiones alternativas de un mismo gen, por ello, se estima que en los humanos hay alrededor de 10 000 alelos de MHC-I y 3 000 de MHC-II. [1][4]

Debido a esto, para identificar a los diferentes alelos del HLA es necesario conocer su nomenclatura estandarizada, misma que se escribe de la siguiente forma:

1. Prefijo. "HLA".
2. Locus específico del alelo. A, B o C si se refiere a una molécula clásica de clase I o DR, DQ o DP si se trata de una molécula clásica de clase II, estos últimos adicionalmente van acompañados de una "A" o una "B", que indica si codifican para una cadena α o una β y un número.
3. Tipo. En números indoarábigos. Generalmente corresponde al antígeno serológicamente identificado.
4. Subtipo. En números indo-arábigos. Indica diferencias en la secuencia de aminoácidos.
5. Un tercer set de dígitos en caso de que se tenga conocimiento de sustituciones silenciosas.
6. Un cuarto set de dígitos si se conocen diferencias en las regiones no codificantes del ADN.

7. En ocasiones también se añade un sufijo con una letra mayúscula que indica expresión baja (L) o nula (N) o si las proteínas sintetizadas son secretadas (S), citoplasmáticas (C), aberrantes (A) o cuestionables (Q).

Entre estos elementos existen separadores que pueden ser guiones, asteriscos o dos puntos como se muestra en la figura 1.

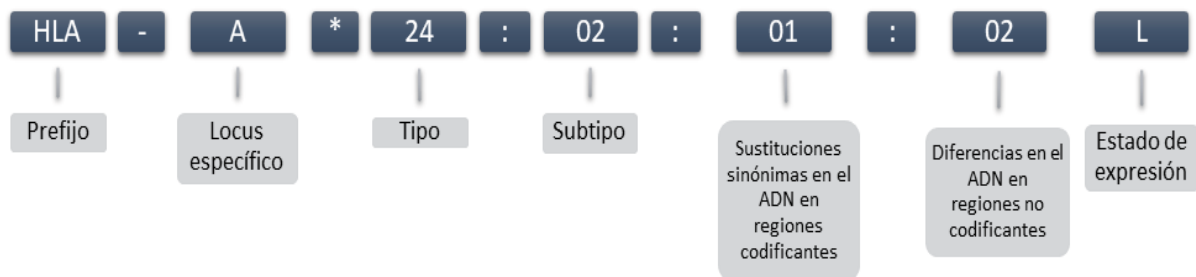


Figura 1. Nomenclatura de los alelos del HLA. NOTA: El alelo usado como ejemplo se eligió arbitrariamente.

Esta nomenclatura es estandarizada y actualizada periódicamente por el Comité de Nomenclatura para los Factores del Sistema HLA de la OMS, siendo su última modificación la del año 2019. [5]

ii) MHC-I

En su secuencia nucleotídica se encuentran codificadas las moléculas clásicas HLA-A, HLA-B y HLA-C, que se expresan constitutivamente en la superficie externa de la membrana citoplasmática de todas las células nucleadas. [3][6]

Estas moléculas son de naturaleza proteínica y tienen una estructura formada por una cadena α asociada a una β_2 -microglobulina; a su vez, la cadena α

tiene tres dominios extracelulares de inmunoglobulina ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), un dominio transmembranal hidrofóbico y una región citoplasmática en el extremo carboxilo terminal, mientras que la β_2 -microglobulina sólo cuenta con un dominio de inmunoglobulina extracelular. [1][6]

Sus funciones están relacionadas con el reconocimiento de péptidos, para lo cual, entre los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se encuentra una hendidura que permite la unión de péptidos de entre 8 y 11 aminoácidos, aunque se sabe que en ocasiones estos pueden llegar a ser más grandes. Esta hendidura está formada por una plataforma de 8 hojas β plegadas antiparalelas y 2 hélices α que en conjunto tienen una estructura tridimensional similar a una hamaca. [1]

Los péptidos presentados por estas moléculas son presentados a linfocitos T CD8⁺ y en la mayoría de las ocasiones son de origen citosólico, es decir que, provienen de proteínas situadas en el interior de la célula. [7]

iii) MHC-II

La región del MHC-II también contiene la información para sintetizar tres tipos de moléculas clásicas (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP) que comparten características estructurales con las moléculas de MHC-I, no obstante, no son del todo iguales. [3]

Estas moléculas son expresadas de manera constitutiva sólo en la superficie externa de la membrana citoplasmática de las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B (células presentadoras de antígenos profesionales o APC), aunque se sabe que, en condiciones inflamatorias, otras estirpes celulares también pueden llegar a expresarlas de manera inducible. [1]

A diferencia de las moléculas del MHC-I, las del MHC-II están constituidas por una cadena α y una β (son heterodiméricas); cada una de ellas tiene dos dominios extracelulares de inmunoglobulina ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$), un dominio transmembranal hidrofóbico y una región citoplasmática en el extremo carboxilo terminal. [1]

Su sitio de unión al péptido se localiza entre los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ y tal como con las moléculas de clase I, este está formado por una plataforma de 8 hojas β plegadas antiparalelas y 2 hélices α , aunque en este caso, se asocia a fragmentos peptídicos de 12 a más de 20 aminoácidos provenientes de proteínas degradadas por la vía endocítica de procesamiento antigénico. [1]

Finalmente, la última diferencia con las moléculas de clase I es que, las de clase II sólo presentan péptidos a los linfocitos T CD4⁺.

iv) MHC y las diferencias en la respuesta inmune según los alelos

Una de las hipótesis más aceptadas del porqué el MHC es tan polimórfico, sugiere que tal diversidad de alelos funciona como un mecanismo de preservación a nivel poblacional, pues al estar involucrados en la presentación antigénica, si no existiera esta variabilidad, un patógeno podría llegar a desarrollar moléculas cuyos péptidos resultantes del procesamiento antigénico no se puedan ensamblar en las moléculas clásicas o no sean inmunogénicos, con lo cual, la respuesta inmune montada contra él sería deficiente y, por ende, se podría dispersar entre los individuos con facilidad, posiblemente orillando a la especie a la extinción. [3]

Es decir que, no todas las moléculas clásicas del MHC se van a unir de igual forma a un mismo péptido, por lo cual, es de suponer que dos poblaciones de la misma especie, pero que tienen diferentes alelos del MHC responden de manera diferente a una infección por el mismo patógeno o a la administración de una misma vacuna.

De hecho, se sabe que virus como el VIH tienen variantes que pueden escapar a la presentación antigénica por ciertas moléculas particulares del MHC, como las codificadas por los alelos HLA-B*57:03, HLA-B*57:02 y HLA-B*58:01. [8]

Por su parte, en lo que respecta a los coronavirus, los alelos HLA-B*07:03, HLA-B*46:01, HLA-DRB1*12:02 y HLA-C*08 parecen aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV, mientras que HLA-DRB1*03, HLA-A*02 y HLA-C*15 mostraron un papel protector; de manera similar, se ha observado que los individuos portadores de HLA-DRB1*11 y HLA-DQB1*02 tienen una mayor vulnerabilidad frente al MERS-CoV. [9][10][11] En cuanto a COVID-19, en un análisis *in silico* de 48 395 péptidos de diferentes proteínas del SARS-CoV-2 realizado por Nguyen y colaboradores, se identificó que las moléculas de HLA-B*46:01, HLA-A*25:01 y HLA-C*01:02 tienen la menor capacidad de unión a los péptidos del virus, mientras que por el contrario, HLA-B*15:03, HLA-A*02:02 y HLA-C*12:03 mostraron la mayor capacidad. [10][12] Así mismo, Novelli y colaboradores analizaron un grupo de 99 italianos con cuadros graves o muy graves de COVID-19, encontrando una correlación de este estado con la presencia de los alelos HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02 y HLA-B*27:07. [13]

b) La presentación antigénica

Para facilitar el estudio del sistema inmune se le suele dividir en innato y adaptativo. El sistema innato representa la primera línea de defensa ante un agente infeccioso o potencialmente lesivo, está constituido por barreras físicas y químicas y un conjunto de leucocitos y está presente en todos los animales, mientras que, la respuesta adaptativa es exclusiva de los vertebrados, se caracteriza principalmente por tener especificidad de reconocimiento, generar memoria inmunológica y tener como efectores celulares a los linfocitos B y T. [14]

Los linfocitos T tienen como función el ayudar a eliminar patógenos, células infectadas y/o cualquier otro estímulo que altere la homeostasis de los tejidos como un trasplante o un proceso neoplásico. Además, cooperan con los linfocitos B para que se puedan producir anticuerpos que provean de protección contra patógenos extracelulares o toxinas. No obstante, los linfocitos T maduros no son capaces de llevar a cabo estas funciones de manera independiente; primero necesitan que una APC les presente un antígeno asociado a una molécula del MHC, sólo entonces se podrán activar para adquirir un perfil efector. [4]

i) Procesamiento antigénico y presentación a través de moléculas del MHC-I

Como se mencionó con anterioridad, las moléculas clásicas del MHC-I presentan péptidos provenientes del interior de la célula a los linfocitos T CD8⁺. Estos fragmentos peptídicos provienen de la degradación de una proteína que puede pertenecer a un patógeno intracelular o a la propia célula y necesitan de la participación de una serie de mediadores para poder ensamblarse en las moléculas del MHC y formar complejos péptido-MHC (pMHC). [4]

El proceso comienza con la proteína marcada por varios monómeros de ubiquitina, lo que le permite ser degradada por el proteasoma, un complejo multienzimático con forma de cilindro. [4]

El proteasoma se expresa de manera constitutiva en todas las células nucleadas y está formado por un complejo 20S que contiene al centro proteolítico y uno o dos complejos 19S situados a los extremos del 20S. Los complejos 19S se pueden unir a proteínas poliubiquitinadas y gracias a sus isopeptidasas y ATPasas eliminan las ubiquitinas y desnaturalizan la estructura secundaria de la cadena polipeptídica para que pasen al complejo 20S, que a su vez está integrado por dos anillos de 7 subunidades α cada uno y otros dos anillos de heptámeros β ubicados entre los anillos α . [1]

Las subunidades β tienen actividades tipo caspasa, tripsina y quimotripsina, por lo que pueden hidrolizar enlaces que se encuentren después de aminoácidos con carga negativa, positiva o que sean hidrofóbicos respectivamente. Como resultado del paso de la proteína por este complejo se generan fragmentos de entre

3 y hasta 25 aminoácidos, no obstante, en la mayoría de los casos, estos no son presentados a los linfocitos. [1] En los mamíferos existe un tipo de proteasoma inducible por IFN γ , el inmunoproteasoma, cuya única diferencia radica en que las subunidades β 1, β 2 y β 5 del proteasoma constitutivo son sustituidas por β 1i, β 2i y β 5i, codificadas por los genes LMP2, LMP10 y LMP7, de los cuales, LMP2 y LMP7 se encuentran codificados en la región del MHC-II, mientras que LMP10 se localiza en el cromosoma 16; es bajo estas condiciones que se forman la mayoría de los péptidos empleados en la presentación antigénica. [1][2]

Una vez obtenidos los péptidos, tienen que ser trasladados al lumen del retículo endoplásmico (RE) donde se sintetizan las moléculas del MHC. Hay que recordar que estas moléculas están formadas por una cadena α y una β 2-microglobulina, no obstante, estas dos subunidades no se ensamblan inmediatamente, sino que, una vez sintetizada la cadena α , se le va a asociar una chaperona llamada calnexina, que promoverá su correcto plegamiento y evitará que se le una cualquier otra proteína que no sea la β 2-microglobulina. [1][2][4]

Para llevar los péptidos hasta donde se encuentran las moléculas del MHC, es necesario contar con la participación del transportador TAP (un heterodímero de TAP1 y TAP2) que permite el paso de los péptidos al RE mediante un proceso dependiente de ATP. Como el objetivo es formar complejos pMHC-I, también se va a requerir de la participación de otras chaperonas como la tapasina (que vincula a TAP con las moléculas de MHC-I), la calreticulina (que ayuda a estabilizar la estructura tridimensional de la molécula del MHC-I) y ERp57 (una tiol

oxidoreductasa que promueve la formación de enlaces disulfuro indispensables para el correcto plegamiento de la cadena α). [1][2][4]

Ya que todos los posibles péptidos están en el RE, es posible que algunos de ellos sean demasiado grandes como para unirse a una molécula del MHC-I, en este caso, son sometidos a la acción de ERAP1, una aminopeptidasa encargada de cortarlos para que adquieran el tamaño ideal (generalmente de 8 a 9 aminoácidos). Es entonces cuando las moléculas del MHC-I prueban la interacción con varios de estos péptidos hasta encontrar alguno por el que tengan una buena afinidad, este se va a incorporar a su sitio de unión y va desplazar a calreticulina y ERp57. Los péptidos que no se asocian a ninguna molécula del MHC regresan al citosol para ser degradados. [2][4]

Posteriormente, los complejos pMHC-I son transportados a la red trans-Golgi para finalmente ser colocados a través de vesículas exocíticas en la cara externa de la membrana citoplasmática de la célula en la que ocurrió todo este proceso. [1] Los complejos pMHC-I de la superficie de la célula blanco interactúan con el TCR de los linfocitos T CD8⁺ capaces de reconocer al péptido asociado a la molécula del MHC-I.

Ahora bien, la interacción entre el pMHC-I y el TCR puede ocurrir entre una célula alterada (infectada, transformada o cancerígena) y un linfocito T CD8⁺ o una APC y un linfocito T CD8⁺. En el primer caso, el linfocito T matará a la célula que está expresando el complejo pMHC-I, mientras que, cuando está implicada una APC (el segundo caso) el objetivo es activar al linfocito para que adquiera un perfil efector citotóxico, por lo que se necesita la existencia de tres señales: El

reconocimiento del complejo pMHC-I a través del TCR, la interacción de moléculas de coestimulación presentes en ambas células y la liberación por parte de la APC de citocinas que son captadas por el linfocito. En este proceso de activación de linfocitos T CD8⁺ también pueden participar linfocitos T CD4⁺ que cooperarán haciendo sinergia con la APC para conseguir una activación más eficiente. [15]

Cabe mencionar que la interacción del TCR con el complejo pMHC-I es estabilizada por CD8 al asociarse al dominio $\alpha 3$ de la molécula del MHC-I, es por esto que las moléculas del MHC-I sólo permiten la activación de linfocitos T CD8⁺. [16]

ii) Procesamiento antigénico y presentación a través de moléculas del MHC-II

En lo referente a la presentación antigénica mediada por moléculas del MHC-II, las proteínas de las que se obtienen los péptidos que formarán parte del complejo pMHC provienen en su mayoría del exterior de la célula y son internalizadas en endosomas. Estos se ven sometidos a un proceso de maduración en el cual, entre otras cosas, se va acidificando el medio para que las catepsinas (cuya funcionalidad depende del pH) con actividad de tiol y aspartil proteasas puedan comenzar a degradar a las proteínas endocitadas, generando así los péptidos que serán cargados en las moléculas del MHC-II. [16]

Las moléculas del MHC-II, son sintetizadas como proteínas de exportación en el RE y necesitan asociarse a una chaperona que las estabilice, tal es el caso de la glicoproteína transmembranal denominada cadena invariante o cadena I

(CD74) que impide que las moléculas se unan a péptidos endógenos durante su formación y paso por el citoplasma celular. [17]

Una vez formados los complejos cadena I / MHC-II, se exportan a los endosomas maduros a través de la red trans-Golgi o del reciclaje de la superficie celular, formando compartimentos llamados MIIC (por las siglas en inglés de compartimento de la clase II del MHC). Es en estos endosomas ácidos donde las catepsinas L y S degradan a la cadena I, dejando tan sólo un fragmento de entre 20 y 24 aminoácidos que recibe el nombre de CLIP y que se encuentra unido al sitio de unión del péptido en la molécula del MHC. [4][16][17]

El CLIP es reemplazado por un péptido de mayor afinidad, para lo cual, la glicoproteína HLA-DM lo elimina y facilita la asociación de la molécula del MHC-II con diferentes péptidos. Este proceso es regulado por la molécula HLA-DO, que se une a HLA-DM inhibiendo su función. [4][17]

Finalmente, los complejos pMHC-II son expuestos y presentados en la superficie externa de la membrana citoplasmática por fusión de esta con el endosoma.

Los linfocitos T CD4⁺ interactúan con el complejo pMHC-II a través de su TCR y reconocen el dominio β 2 del MHC-II por medio de la molécula CD4, interacción indispensable para estabilizar la unión. [16][17]

iii) Presentación cruzada

Algunas células dendríticas tienen la capacidad de presentar antígenos provenientes del exterior de la célula en moléculas del MHC-II y en ocasiones en

moléculas del MHC-I, esto último se conoce como presentación cruzada y existen dos modelos para explicarla. El primero es el de la vía vacuolar, el cual propone que, mediante el reciclaje de componentes de la membrana a través de vacuolas, las moléculas del MHC-I se ponen en contacto con los péptidos contenidos en los endosomas y fagosomas, asociándose con aquellos por los que tengan gran afinidad. El segundo modelo conocido como el de la vía vacuolar citosólica sugiere que antígenos exógenos parcialmente degradados pasan al citosol, donde son poliubiquitinados para ser procesados por el proteasoma o inmunoproteasoma y generar a los péptidos que van a pasar al interior del RE a través de TAP y se ensamblarán en las moléculas del MHC-I. [1][16] Este proceso es importante para generar respuestas de tipo T CD8⁺ contra patógenos que no infectan a las células dendríticas. [16]

c) El SARS-CoV-2

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria que surgió a finales del 2019 en un mercado de mariscos en Wuhan, una provincia de Hubei ubicada en el centro de China, donde se registraron casos de neumonía con una marcada insuficiencia respiratoria que podía progresar rápidamente, llevando a los pacientes a la muerte. Los primeros afectados fueron personas en estrecho contacto con el mercado, sin embargo, la propagación entre individuos aumentó tan vertiginosamente que, para el 26 de enero de 2020 en China se había diagnosticado a 2 761 personas, de las cuales, 80 habían muerto y se tenía el conocimiento de otros 33 casos en 10 países diferentes, siendo este el comienzo de la pandemia. [18]

Debido a que existía el antecedente de dos grandes brotes epidémicos relativamente recientes (SARS y MERS), que habían sido causados por virus de la familia *Coronaviridae*, ante los primeros casos (diciembre de 2019) se sospechó que algún coronavirus estaba implicado en los casos de neumonía, razón por la cual, se analizaron muestras de líquido de lavado bronquioalveolar en busca de estos. Tales muestras provenían de pacientes con cuadros graves que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Wuhan Jin Yin-Tan y efectivamente contenían genomas virales que compartían un 76.9 % de identidad con la secuencia nucleotídica del SARS-CoV (coronavirus causante del SARS). [18]

Cabe señalar que, el primer nombre tentativo de este nuevo coronavirus fue 2019-nCoV, pero en febrero del 2020 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus decidió nombrarlo oficialmente como SARS-CoV-2, debido a su relación con el SARS-CoV. [19] En ese mismo mes también se nombró a la enfermedad causada por este virus como enfermedad por el coronavirus del 2019 (COVID-19). [20]

i) Los coronavirus y el SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus envueltos con genomas grandes de ARN monocatenario de sentido positivo, que según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus pertenecen al orden de los *Nidovirales*, la familia *Coronaviridae* y la subfamilia *Coronavirinae* (figura 2); además, se encuentran en el grupo IV de la Clasificación de Baltimore. [21][22]

A su vez, los coronavirus se subdividen cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. De estos, los dos primeros infectan sólo a los mamíferos, mientras que, los gammacoronavirus y deltacoronavirus pueden infectar a aves y mamíferos. [21]

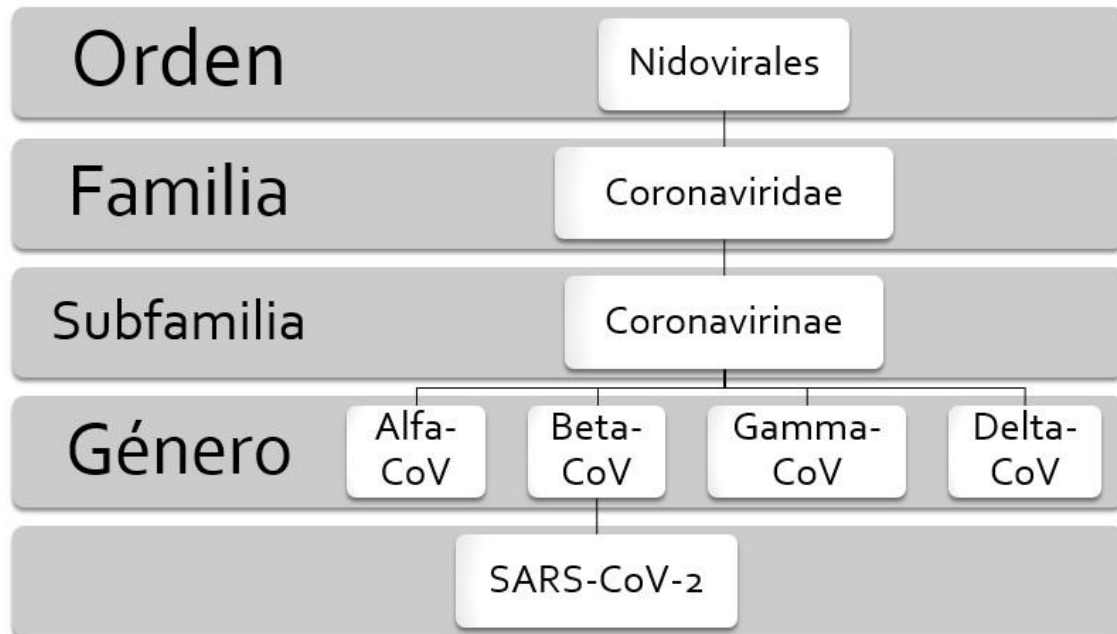


Figura 2. Panorama taxonómico del SARS-CoV-2.

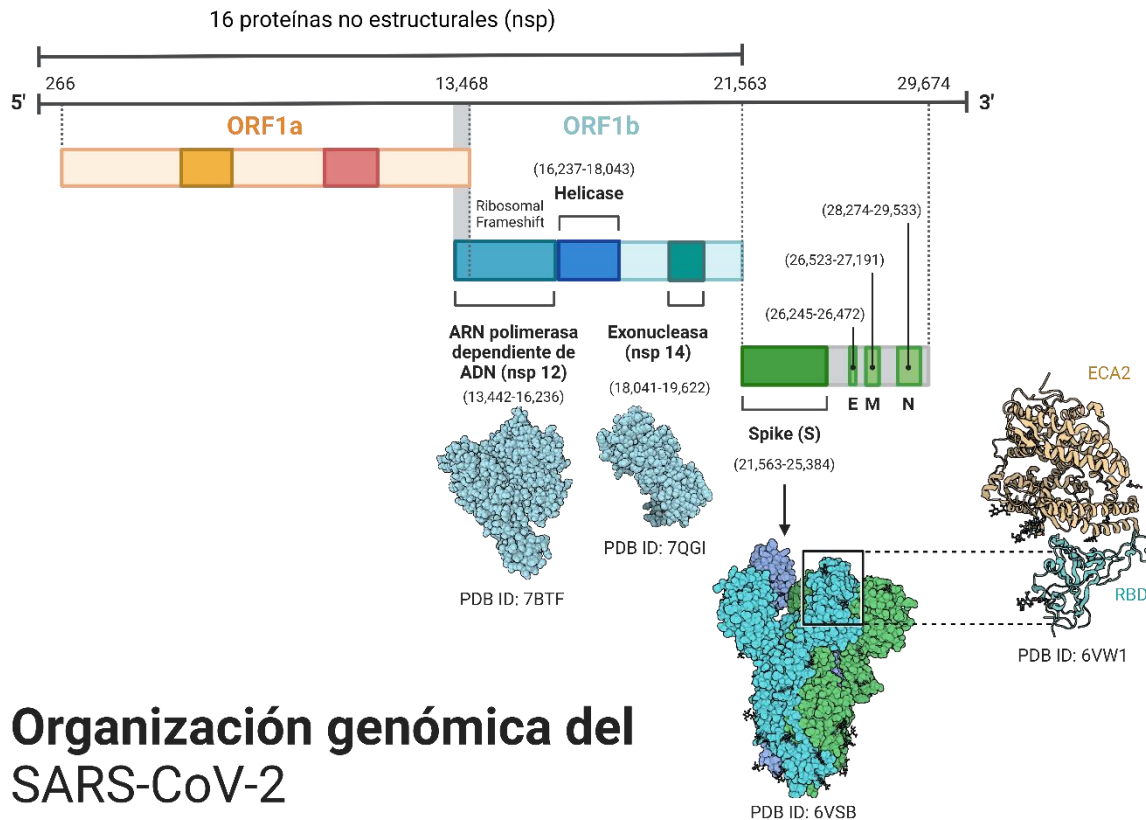
Se sabe también que los alfacoronavirus y betacoronavirus causan enfermedades respiratorias y gastrointestinales y en particular SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 pueden infectar a los humanos, siendo todos ellos resultado de procesos zoonóticos, lo que significa que tuvieron su origen en un animal que los transmitió a los humanos con o sin ayuda de otro animal intermediario, tal como se indica en la tabla 1.

Exceptuando a SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, todos los virus anteriores son causantes de resfriado común. [21]

Tabla 1. Coronavirus humanos, sus hospederos naturales e intermediarios. [21][23][24][25]

| Virus | Género | Huésped natural | Huésped intermediario |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| SARS-CoV | <i>Betacoronavirus</i> | Murciélagos | Civetas |
| MERS-CoV | <i>Betacoronavirus</i> | Murciélagos | Dromedarios |
| SARS-CoV-2 | <i>Betacoronavirus</i> | Murciélagos | Pangolín |
| HCoV-NL63 | <i>Alfacoronavirus</i> | Murciélagos | Desconocido |
| HCoV-229E | <i>Alfacoronavirus</i> | Murciélagos | Camélidos |
| HCoV-OC43 | <i>Betacoronavirus</i> | Roedores | Vacas |
| HCoV-HKU1 | <i>Betacoronavirus</i> | Roedores | Desconocido |

Además, tanto el SARS-CoV-2 como el resto de coronavirus comparten similitudes en 16 proteínas no estructurales (nsp) codificadas en los marcos abiertos de lectura (ORF) 1a/1b del extremo 5' y cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N) en otros ORF del extremo 3' (Figura 3). [23]



Organización genómica del SARS-CoV-2

Figura 3. Organización genómica del SARS-CoV-2. El genoma del SARS-CoV-2 codifica para 16 proteínas no estructurales en los marcos abiertos de lectura (ORF) 1a y 1b y cuatro proteínas estructurales. En la imagen se indica con números la posición que ocupan los nucleótidos de inicio y fin de cada ORF. Se señala además la interacción entre el dominio de unión a receptor (RBD) de la proteína S y su receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Adapted from “Genomic Organization of SARS-CoV-2”, by BioRender.com (2022). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5e7006139f7b2400a6f00620-genomic-organization-of-sars-cov-2>

Hablando específicamente del SARS-CoV-2, se descubrió que la ARN polimerasa dependiente de ARN (nsp12) de este, es muy similar a la del coronavirus RaTG13, que fue aislado de *Rhinolophus affinis*, un murciélago de la provincia de Yunnan (China), por lo que se hizo el análisis comparativo entre ambos genomas virales, encontrándose una homología del 96.2 % y destacando el 93.1 % de identidad compartida por la proteína S de los dos virus. A partir de esta

información se dedujo que el RaTG13 era el pariente conocido más cercano del nuevo coronavirus, aunque, también era filogenéticamente más antiguo. [18]

Posteriormente, estudios comparativos entre el SARS-CoV-2 y el Pangolin-CoV, un coronavirus aislado de *Manis javanica* (pangolín malayo) mostraron una identidad en las secuencias de aminoácidos de las proteínas E, M, N y S del 100 %, 98.6 %, 97.8 % y 90.7 % respectivamente, además de que, ambos tienen un dominio de unión a receptor (RBD) prácticamente idéntico, lo que les permitía reconocer a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) de humanos y pangolines y usarla como receptor de entrada a la célula. Con esto finalmente se planteó la hipótesis de que si bien, *Rhinolophus affinis* fue el hospedero con el que comenzó el proceso zoonótico, fue *Manis javanica* la especie intermediaria que consiguió que este coronavirus de origen animal pudiese llegar a infectar a humanos. [26]

ii) La proteína S y la entrada del SARS-CoV-2 a la célula

La proteína S del SARS-CoV-2 es una glicoproteína transmembranal trimérica que media la entrada del virus a la célula diana. Cada trímero consta de tres regiones: El ectodominio, la región transmembranal y el dominio intracelular. A su vez, el ectodominio cuenta con las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 presenta 4 subdominios: el dominio amino-terminal (NTD) del cual se desconoce si participa activamente en la entrada viral, el RBD que además de reconocer a la ECA2 es un importante antígeno de superficie, lo que lo vuelve un blanco importante de anticuerpos neutralizantes y dos dominios carboxilo-terminal (CTD1

y CTD2) que vuelve accesible el RBD a su receptor y contiene un sitio de escisión por furina respectivamente; mientras que, la subunidad S2 tiene subdominios implicados directamente en la fusión de membranas para introducir el material genético viral en la célula, por ejemplo, el péptido de fusión (FP), dos regiones heptarepetidas (HR1 y HR2) y un segundo sitio de escisión (S2') diferente al sitio de escisión por furina (figura 4). [25]

Para que la proteína S desempeñe su función y permita la entrada del SARS-CoV-2 a una célula, es necesario que sufra dos procesos de escisión, el primero ocurre durante la maduración del virus en una célula infectada, en este paso se divide entre los dominios S1 y S2 en una región polibásica rica en argininas, esta escisión es dependiente de furina. El segundo proceso de escisión ocurre después de la interacción del RBD con la ECA2, pues se desencadena un cambio conformacional que expone al dominio S2'; en este caso la proteasa encargada de llevar a cabo la escisión va a ser diferente dependiendo de la vía de entrada a la célula (por fusión con la membrana citoplasmática o por endocitosis). [25]

Cuando en la superficie de la célula diana se encuentra expresada la serinproteasa transmembranal 2 (TMPRSS2), esta va a escindir a S2', promoviendo la exposición del FP que será impulsado hacia la membrana objetivo (de la célula) por los dominios heptarepetidos, iniciando la fusión de membranas para permitir que el material genético viral ingrese al citoplasma celular. Si la expresión de TMPRSS2 sobre la superficie celular es muy baja o nula, el complejo virus-ECA2 se puede internalizar por endocitosis mediada por clatrina; en este caso, las catepsinas de los endolisosomas son las encargadas de escindir a S2',

desencadenando la fusión de membranas (ahora con la membrana del endolisosoma) necesaria para el paso del ARN del virus al citoplasma. [25]

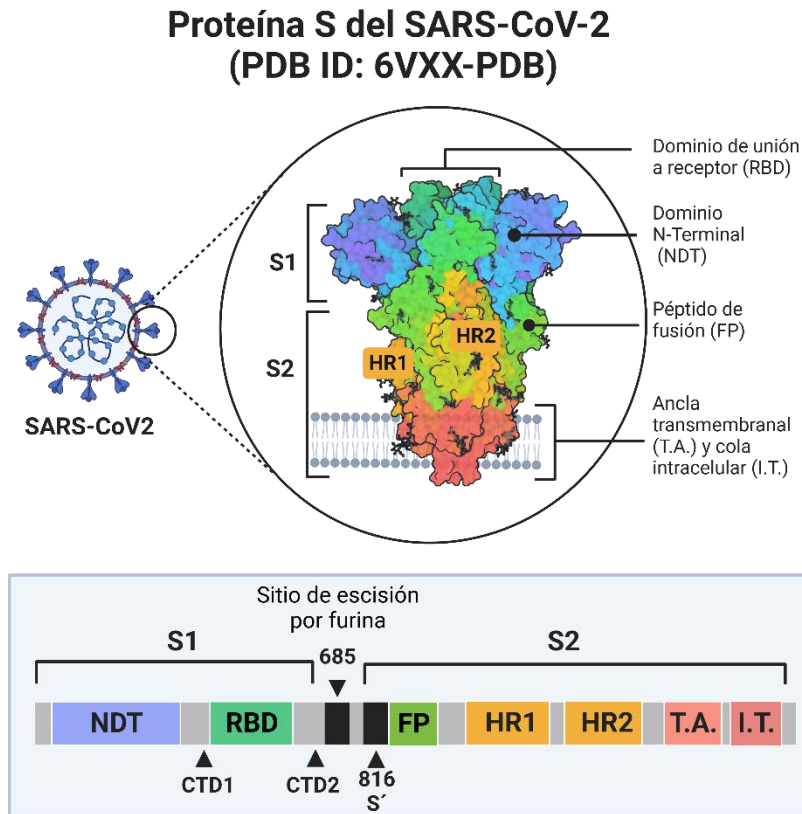


Figura 4. Estructura y dominios de la proteína S del SARS-CoV-2. En la parte superior se puede ver la estructura tridimensional de la proteína S y cada uno de sus dominios señalados en diferentes colores. En la parte inferior se encuentra de manera esquemática el orden en el que se encuentran los dominios de la proteína S en su estructura primaria. Se indican los dos sitios de escisión en color negro. Adapted from “An In-depth Look into the Structure of the SARS-CoV2 Spike Glycoprotein”, by BioRender.com (2022). Retrieved from: <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f1754e62baea000aee86904-an-in-depth-look-into-the-structure-of-the-sars-cov2-spike-g>

iii) Las variantes del SARS-CoV-2

Los virus de ARN tienen tasas de mutación altas debido a errores en la replicación. Estas mutaciones pueden generar variantes que le confieran mayor

infectividad, transmisibilidad, severidad de la enfermedad asociada y/o escape a la respuesta inmune. [25][27][28]

No obstante, el SARS-CoV-2 al ser un coronavirus, posee una proteína con actividad de exonucleasa (la nsp14), misma que le permite corregir la mayor parte de los errores cometidos por la ARN polimerasa dependiente de ARN, por lo que, si bien surgen variantes, estas no aparecen con la misma velocidad que lo harían si no existiera esta enzima. [25][29]

Ante la aparición de variantes, se ha tenido que recurrir a sistemas de nomenclatura para clasificarlas. Con este fin, el Grupo Consultivo Técnico sobre la Evolución de los Virus y la Red de Laboratorios de Referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la COVID-19, en colaboración con diversos expertos en nomenclatura vírica y microbiana de diferentes países, dieron una denominación a las variantes, siendo posible considerarlas como de preocupación, interés o bajo vigilancia y nombrándolas con una letra del alfabeto griego correspondiente al orden en el que fueron descubiertas. [28]

Referente a esto, se entiende como variantes de preocupación (las variantes de SARS-CoV-2 Alfa, Beta, Gamma, Delta y Omicron) a aquellas que presentan al menos una de las siguientes características:

- “Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19; o
- Aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad; o

- Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas y los tratamientos disponibles.” (OMS, 2021)[28]

Por otra parte, las variantes de interés (Lambda y Mu): “Presentan cambios en el genoma que, según se ha demostrado o se prevé, afectan a características del virus como su transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad que causa y su capacidad para escapar a la acción del sistema inmunitario, ser detectado por medios diagnósticos o ser atacado por medicamentos; y según se ha comprobado, dan lugar a una transmisión significativa en medio extrahospitalario o causan varios conglomerados de COVID-19 en distintos países, con una prevalencia relativa creciente y ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo, o bien que presentan, aparentemente, otras características que indiquen que pueden entrañar un nuevo riesgo para la salud pública mundial.” (OMS, 2021)[28]

Y finalmente, las variantes bajo vigilancia (Kappa, Iota, Eta, AZ.5, B.1.630, C.1.2 y B.1640) presentan “modificaciones en el genoma que, según se sospeche, puedan afectar a las características del virus y parezcan indicar que la variante puede entrañar riesgos en el futuro, a pesar de que no se disponga de pruebas claras de los cambios que pueda causar en el fenotipo o en las características epidemiológicas del virus y sea necesario mantener el seguimiento y continuar estudiándola hasta que no se disponga de más información.” (OMS, 2021)[28]

También hay que decir que esta clasificación se encuentra en constante actualización, por ello, las variantes Épsilon, Zeta y Theta que anteriormente eran

consideradas como de interés, ya no entran en ninguna de estas clasificaciones. [28]

Otro de los sistemas de clasificación de variantes más importantes, principalmente entre la comunidad científica y las agencias de salud pública del mundo, es el de los linajes Pango, que permiten rastrear filogenéticamente las mutaciones asociadas a eventos biológicos y epidemiológicos importantes, reflejando la historia evolutiva del virus. [30][31]

En esta clasificación los linajes se nombran comenzando con una letra seguida por uno o hasta tres números indo-arábigos, de manera que se pueda hacer un seguimiento de la descendencia de los linajes. Así es posible saber que el linaje A.1.1 es descendiente del A.1, lo mismo que A.1.2; y se usa hasta tres números, porque de existir una cuarta generación de linajes, se cambia de letra siguiendo la secuencia del alfabeto inglés, lo que significa que el linaje A.1.1.1.1 no se nombra así, sino como B.1, de igual forma A.1.1.1.2 será B.2 y así sucesivamente. [31]

Finalmente, existe otro sistema de nomenclatura utilizado por la base de datos de GISAID que agrupa a las variantes del virus en clados, que se basan en mutaciones puntuales específicas. Estos clados son: S, V, G, GK, GH, GR, GV y GRY. [32][33]

iv) Mutaciones en el dominio de unión a receptor de la proteína S

A pesar de poder corregir sus errores en la replicación, el SARS-CoV-2 ha infectado a tantas personas que, para principios de 2021 ya se habían reportado más de 2 500 variantes distintas y el número continúa en ascenso, tal como lo deja ver el reciente descubrimiento de la variante Omicron, que fue identificada y posteriormente dada a conocer por la OMS el pasado 26 de noviembre de 2021. [34][35]

Esto genera interés porque, como ya se dijo, el surgimiento de variantes puede implicar cambios en la infectividad, transmisibilidad, severidad de la enfermedad asociada y/o escape a la respuesta inmune (o a las vacunas). [25][27][28] Por poner un ejemplo, en enero del 2020 apareció la mutación D614G, que sustituía el ácido aspártico por una glicina en el residuo 614 de la proteína S (véase la tabla 2 con las abreviaturas de una letra de los aminoácidos), lo que permitía que se formara un puente de hidrógeno que involucra a la treonina de la posición 859; este simple cambio se correlacionó con una mayor capacidad de replicación del virus en la tráquea y la nasofaringe y aumento en la formación de sincitios, es decir, se incrementó la infectividad. [34] Paradójicamente, esta mutación también trajo consigo una mayor exposición de epítomos en el RBD, con lo cual, el virus se volvió más susceptible a la neutralización por anticuerpos. [36]

Tabla 2. Aminoácidos y su símbolo en la nomenclatura de una letra.

| Aminoácido | Símbolo |
|-------------------|----------------|
| Glicina | G |
| Alanina | A |
| Valina | V |
| Leucina | L |
| Isoleucina | I |
| Serina | S |
| Treonina | T |
| Tirosina | Y |
| Cisteína | C |
| Metionina | M |
| Ácido aspártico | D |
| Asparagina | N |
| Ácido glutámico | E |
| Glutamina | Q |
| Arginina | R |
| Lisina | K |
| Histidina | H |
| Fenilalanina | F |
| Triptófano | W |
| Prolina | P |

El RBD es una región de 223 residuos localizados entre los aminoácidos 319 y 541 de la subunidad S1 de la proteína S. Es a través de esta región que el virus reconoce de manera específica a las células permisivas, mediante la interacción de alta afinidad del receptor para ECA2 humana, lo que lo vuelve un blanco ideal para el desarrollo de vacunas y/o anticuerpos neutralizantes o alguna otra molécula capaz de inhibir la entrada viral. [37]

En cuanto a las mutaciones de esta región, un estudio realizado por Yi Chunyan y colaboradores en 2020, develó que los aminoácidos que aumentaban en mayor medida la afinidad del RBD por la ECA2 humana son P499, Q493, F486,

A475 y L455, mientras que, N501, Q498, E484, T470, K452 y R439 tenían el efecto contrario, disminuyendo la unión de la proteína S con su receptor; además, también se determinó que V483 y S494, pero especialmente A475 y F486 eran críticos para el reconocimiento por el anticuerpo neutralizante HA001 (proporcionado por Shanghai Sanyou Biopharma), que tiene una afinidad alta por el RBD del SARS-CoV-2. [38]

Resultados similares fueron publicados por Khan y colaboradores en 2021, quienes usando aproximaciones biofísicas y estructurales determinaron que las mutaciones K417T, E484K y N501Y incrementan la unión del RBD con la ECA2 humana, sugiriendo además que, la aparición de estos cambios es consecuencia de la evolución Darwiniana, misma que puede representar una amenaza para la eficacia de las vacunas ya desarrolladas. [39] Adicionalmente, ensayos *in silico* predijeron que aquellos péptidos del SARS-CoV-2 que presentaban la mutación N501Y tenían una baja afinidad de unión o directamente no se unían a las moléculas del MHC-II, por lo que escapan a la presentación antigénica y, por lo tanto, se inhibe la activación de linfocitos T CD4⁺ y la consecuente producción de anticuerpos mediada por la cooperación T-B. [40]

Otra mutación importante en la posición 439 es N439K, que aumenta la afinidad del RBD por la ECA2 humana debido a la formación de un puente salino entre la lisina y el aminoácido E329 de la ECA2. N439K también mostró capacidad para evadir la respuesta inmune mediada por anticuerpos; esto se evaluó usando sueros policlonales de 442 individuos recuperados de la enfermedad, 140 anticuerpos neutralizantes aislados de pacientes recuperados y los anticuerpos

neutralizantes REGN10933, REGN10987, LY-CoV555 y S309, que se encuentran aprobados o en etapas clínicas para su uso en Estados Unidos. Un efecto similar, aunque en menor medida se encontró para la mutación K417V. [41]

Otro estudio publicado en 2021 por Wang y su equipo muestra que las mutaciones K417N, E484K y N501Y expresadas de manera individual o en combinación, pueden reducir o abolir la actividad neutralizante de los anticuerpos producidos por las vacunas Pfizer-BioNTech (BNT162b2) y Moderna (ARNm-1273), a pesar de que ambas producían células B de memoria específicas para el RBD en cantidades similares a las de los pacientes recuperados de la infección natural. Los autores concluyen además que, el surgimiento de estas mutaciones y las que están por aparecer puede erosionar la eficacia de la respuesta inmune natural y la inducida por las vacunas, lo que podría llevarnos a realizar un constante monitoreo de la evolución del virus para mantener actualizadas tanto las vacunas como las posibles terapias basadas en el uso de anticuerpos monoclonales. [42]

Con estos ejemplos se puede ver que, no sólo el haplotipo de MHC de un individuo va a afectar a su respuesta inmune frente a la infección por el SARS-CoV-2, sino que también la variante que lo infecte y sus mutaciones específicas son puntos para tener en consideración.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la identificación de péptidos del SARS-CoV-2 que sirvan como blanco para el desarrollo de vacunas es de gran importancia; sin embargo, no se considera la variación de la respuesta inmunológica asociada a los alelos específicos del MHC expresados en una población determinada. Estas moléculas tienen un papel central en la presentación antigénica necesaria para que se monte un proceso inmune adaptativo y, por ende, se generen anticuerpos y linfocitos T y B efectores y de memoria.

Sabiendo además que los virus de ARN (como el SARS-CoV-2) tienen una tasa de mutación alta y dado que todo parece indicar que este nuevo coronavirus llegó para nunca irse, existe la posibilidad de que en algún momento las vacunas actuales, diseñadas a partir de la cepa ancestral de Wuhan, pierdan su efectividad, por lo cual, es necesario comenzar a pensar en el uso de herramientas que nos permitan diseñar vacunas que ofrezcan protección contra las variantes circulantes en el momento de su aplicación.

Es por estas razones que este proyecto está encaminado a la búsqueda de péptidos inmunogénicos del virus SARS-CoV-2 que se encuentren en las variantes circulantes en México y que interactúen con las moléculas del MHC de clase I y II expresadas con mayor frecuencia en los mexicanos, de manera que puedan llegar a tener un uso potencial en el desarrollo de una vacuna de mayor efectividad para la población mexicana.

HIPÓTESIS

Si se conocen las mutaciones específicas presentes en el dominio de unión a receptor de la proteína S de las variantes del virus SARS-CoV-2 circulantes en México, entonces es posible predecir *in silico* secuencias peptídicas inmunogénicas que puedan ser presentadas por las moléculas del MHC de mayor frecuencia en la población mexicana.

OBJETIVO GENERAL

Identificar *in silico* péptidos inmunogénicos del dominio de unión a receptor de la proteína S de las variantes circulantes en México del virus SARS-CoV-2 que puedan tener un uso potencial en el desarrollo de una vacuna para población mexicana.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar los alelos del MHC de clase I y II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.
- Identificar las variantes del virus SARS-CoV-2 que circularon en México entre enero y junio de 2021.
- Conocer las mutaciones específicas en el dominio de unión a receptor de la proteína S de cada variante.
- Identificar las regiones conservadas en la secuencia peptídica del dominio de unión a receptor de la proteína S de las variantes.
- Predecir *in silico* péptidos inmunogénicos provenientes de las regiones conservadas que puedan ser presentados por las moléculas del MHC de clase I de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.
- Predecir *in silico* péptidos inmunogénicos provenientes de las regiones conservadas que puedan ser presentados por las moléculas del MHC de clase II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.
- Predecir *in silico* epítomos para células B en las regiones conservadas.

METODOLOGÍA

a) Identificación de los alelos del MHC de mayor frecuencia en la población mexicana

Se utilizó la base de datos “Allele Frequency Net Database (AFND)”, que funciona bajo la supervisión de investigadores del Hospital Universitario Real de Liverpool y la Universidad de Liverpool; fue actualizada por última vez en el 2020 y se encuentra depositada en el sitio web: <http://www.allelefrequencys.net> [43]

AFND proporciona información gratuita de la frecuencia de los polimorfismos de genes relacionados con el sistema inmune en diferentes poblaciones del mundo, pero para los fines de esta tesis, sólo se considerará la información referente a los alelos del MHC o HLA de la población de los distintos estados de la República Mexicana.

Cabe mencionar que en el sitio web de AFND se encuentran dos tipos de poblaciones mexicanas, la de los amerindios (provenientes de comunidades indígenas) y la de los mexicanos mestizos, sin embargo, a pesar de existir muchos estudios realizados en amerindios, los datos reportados no incluyen información suficiente para poder compararse entre sí, ni con los mexicanos mestizos. Por esta razón y porque la cantidad de mexicanos mestizos supera con creces el número de amerindios en el país, se decidió trabajar únicamente con los primeros.

Además, es importante señalar que la información presentada por AFND está organizada como frecuencias por alelo de diferentes subpoblaciones de cada estado del país, por lo cual, para conocer la frecuencia de cada alelo en cada uno de los estados, es necesario calcular el número de portadores de cada alelo por

subpoblación, sumar los portadores de alelos idénticos y finalmente dividir el resultado de la adición entre el número total de individuos estudiados en cada estado.

Estos cálculos se realizan de la siguiente forma:

- *Portadores del alelo X en la subpoblación i = (Frecuencia de X en i)*(n_i)*

donde

X: Alelo que se está analizando

i: Subpoblación que se está analizando

n_i: Tamaño de la subpoblación i

- *Número total de portadores del alelo X en el estado Y = $\sum_{i=1}^n P_{xi}$ donde*

X: Alelo que se está analizando

Y: Estado que se está analizando

n: Número total de subpoblaciones en el estado Y

P_{x_i}: Portadores del alelo X en la subpoblación i

- *Número total de individuos estudiados en el estado Y = $\sum_{i=1}^n n_{yi}$ donde*

Y: Estado que se está analizando

n: Número total de subpoblaciones en el estado Y

n_{y_i}: Tamaño de la subpoblación i del estado Y

- *Frecuencia total del alelo X en el estado Y = $(N_{xY}) / (N_y)$ donde*

X: Alelo que se está analizando

Y: Estado que se está analizando

N_{xY} : Número total de portadores del alelo X en el estado Y

N_y : Número total de individuos estudiados en el estado Y

Una vez hechos estos cálculos para cada estado y cada alelo, es necesario volver a ejecutar una serie de operaciones algebraicas para conocer la frecuencia con la que se presenta cada alelo en el país. Hay que recordar que ya se conocen los portadores de cada alelo en cada estado, por lo que, los cálculos a realizar son los siguientes:

- *Número total de portadores del alelo X en el país = $\sum_{i=1}^{30} P_{x_i}$ donde*

X: Alelo que se está analizando

P_{x_i} : Portadores del alelo X en el estado i

- *Número total de individuos estudiados en el país = $\sum_{i=1}^{30} n_{p_i}$ donde n_{p_i} :*

Número total de individuos estudiados en el estado i

- *Frecuencia total del alelo X en el país = $(N_x) / (N_p)$ donde*

X: Alelo que se está analizando

N_x : Número total de portadores del alelo X en el país

N_p : Número total de individuos estudiados en el país

Nótese que en estos últimos cálculos se consideró como 30 el número total de estados de la República Mexicana, esto se debe a que AFND presenta los datos de Baja California Norte y Baja California Sur como si fuesen un solo estado; lo mismo ocurre con la Ciudad de México y el Estado de México.

b) Identificación de las variantes del virus SARS-CoV-2

Se consultó el repositorio GISAID (<https://www.gisaid.org/>), que surgió en 2008 con motivo de la sexagésima primera Asamblea Mundial de la Salud; su objetivo fue promover el intercambio rápido de información de secuencias genéticas y datos clínicos, epidemiológicos y geográficos de los virus de la influenza para ayudar a los investigadores a comprender cómo evolucionan y se propagan durante las epidemias y pandemias. [44][45][46] Posteriormente, el 10 de enero de 2020 se abrió la plataforma EpiCoV™, cuyo fin es continuar con el objetivo original de GISAID, pero enfocándose solo en el emergente coronavirus SARS-CoV-2. [47]

Es en esta última plataforma donde se encuentra el sitio “Emerging Variants”, en el que se recopilan todas las variantes del SARS-CoV-2 reportadas desde julio del 2020, de ahí se obtuvieron los datos necesarios para la realización de esta tesis. La información del sitio fue analizada para eliminar aquellas variantes encontradas fuera del territorio mexicano o que no se hayan reportado durante los primeros 6 meses del 2021.

Además, es necesario mencionar que, entre la información brindada por el sitio se encuentran los “cambios co-ocurridos”, que son las mutaciones en la

secuencia de aminoácidos de todas las proteínas del virus, por lo que se depuraron para conservar sólo aquellas correspondientes a la proteína S.

c) Obtención de secuencias peptídicas de la proteína S de las variantes del SARS-CoV-2

Para poder determinar cuáles aminoácidos estaban conservados en todas las variantes seleccionadas, primero fue necesario conocer la secuencia peptídica de la proteína S de cada una de ellas.

Esta información también se obtuvo de EpiCoV™ y se contrastó con las mutaciones que ya se conocían.

Además, de “Official GISAID reference sequence” (también en EpiCoV™) se extrajo la secuencia de referencia oficial (hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019), que es idéntica a las secuencias de los virus causantes de los primeros brotes y fue aislada el 30 de diciembre de 2019 por el Instituto de Virología de Wuhan a partir de una muestra de líquido de lavado bronquioalveolar recolectado en el Hospital Wuhan Jin Yin-Tan. [18][48]

d) Determinación de las regiones conservadas en la secuencia peptídica de la proteína S

Una vez conocidas las secuencias peptídicas de todas las variantes se realizó con ellas un alineamiento múltiple, para ello se utilizó el algoritmo “MUSCLE”, que se encuentra integrado en el Software “Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA-X)”, que implementa diversos métodos y herramientas analíticas de filogenómica y filomedicina. [49] [50]

Gracias a este alineamiento se puede visualizar cuáles son los aminoácidos que se encuentran conservados en todas las variantes.

Hay que mencionar que la secuencia de referencia oficial de la proteína S del SARS-CoV-2 obtenida previamente de GISAID, se encontraba reportada en nucleótidos y el alineamiento se realizó en secuencias peptídicas, por lo que primero se tuvo que reescribir en aminoácidos con la herramienta “Translate DNA to protein and vice versa” de MEGA-X.

e) Predicción *in silico* de péptidos de las regiones conservadas del RDB de la proteína S

Para estas predicciones se utilizó el sitio web “Immune Epitope Database and Analysis Resource (IEDB)” (<http://www.iedb.org/>), que es financiado por el National Institute of Allergy and Infectious Disease y tiene como objetivo brindar un catálogo de datos experimentales de epítomos para células B y T, así como albergar herramientas para el análisis y predicción de posibles epítomos. [51]

En particular se utilizó la herramienta “Proteasomal cleavage/TAP transport/MHC class I combined predictor”, que permite predecir la factibilidad del procesamiento por el proteasoma, el transporte de los fragmentos peptídicos a través de los poros TAP y la asociación a una molécula de MHC-I. A cada uno de estos análisis se le asigna un valor numérico que permite calcular una puntuación final; además, se predice una concentración inhibitoria 50 (CI50) para la interacción de las moléculas del MHC-I con los péptidos predichos. Ambas determinaciones

serán necesarias para identificar a los mejores péptidos, siendo estos los que tengan la puntuación final más grande y la CI50 más pequeña.

Para realizar esta predicción se introdujo la secuencia peptídica de las regiones conservadas del RDB, se seleccionaron los alelos del HLA-A y HLA-B identificados como los más frecuentes, se especificó que el tipo de proteasoma debía ser inmunoproteasoma y se usó la herramienta de consenso, [52] que combina las predicciones de ANN también conocido como NetMHC (4.0) [53] [54] [55], SMM [56] y Comblib [57].

Es necesario aclarar que los alelos presentados por AFND están escritos en su mayoría hasta el grupo serológicamente identificado (primeros dígitos), pero IEDB solicita que se ingresen hasta el subtipo (los segundos dígitos), para solucionar esto se decidió emplear los subtipos correspondientes que IEDB identifica y sugiere como de mayor frecuencia.

f) Predicción *in silico* de la inmunogenicidad de los complejos pMHC-I

Una vez que se sabe cuáles son los mejores fragmentos peptídicos provenientes del procesamiento antigénico del RBD, se realiza un ensayo de predicción de inmunogenicidad con la herramienta “T cell class I pMHC immunogenicity predictor” de IEDB. Esta herramienta entiende como inmunogenicidad a la capacidad que tienen los complejos pMHC-I de ser reconocidos por los linfocitos T CD8⁺, induciendo, además, la activación de estos. Para ello el algoritmo analiza la secuencia de aminoácidos del péptido, buscando

principalmente residuos grandes y aromáticos, preferentemente entre las posiciones 4 y 6. [58]

En este caso, los péptidos inmunogénicos serán aquellos que tengan una puntuación positiva, siendo mayor su inmunogenicidad, mientras más alta sea su puntuación.

g) Predicción *in silico* de péptidos de las regiones conservadas del RDB de la proteína S y su asociación a las moléculas del MHC-II

A diferencia de lo que ocurrió con los alelos del MHC-I, el análisis para los alelos del MHC-II se hizo en dos etapas, una que permitió predecir la posibilidad de unión de péptidos con las moléculas de histocompatibilidad y otra que permitió predecir cuáles péptidos van a ser resultado de un procesamiento natural. Esto debido a que las herramientas de predicción no funcionan de la misma forma.

Para la primera etapa se usó la herramienta “Peptide binding to MHC class II molecules”, acoplada al método de predicción de consenso, que combina los métodos NN-align, SMM-align, CombLib y Sturniolo. [53][54][55][57][59][60][61]

La herramienta está diseñada a partir de redes neuronales entrenadas con bibliotecas de 10 000 y 40 000 afinidades de interacciones péptido-moléculas del MHC-II. [59][60]

Cabe señalar que, en el caso de las moléculas de HLA-DQ, es necesario especificar las dos cadenas y puesto que AFND sólo nos proporciona la frecuencia de la cadena beta (HLA-DQB1), se decidió probar con todas las cadenas alfa (HLADQA1) que IEDB ofrece. Tal cosa no fue necesaria para HLA-DR, pues en

este caso sólo se solicita la cadena beta. Esto se puede deber a que la mayoría de los datos usados por la herramienta para realizar las predicciones fueron reportados para moléculas de HLA-DR. [59]

También es necesario mencionar que, se decidió no trabajar con los alelos HLA-DRB1*14 y HLA-DQB1*04, porque de ambos hay 99 subtipos diferentes en IEDB y no se sabe cuáles son los más frecuentes.

h) Predicción *in silico* de péptidos resultantes del procesamiento antigénico de las regiones conservadas del RDB de la proteína S

Esta es la segunda parte del análisis y se realizó con la herramienta “MHCIINP” de IEDB, que funciona con una red neuronal entrenada con bases de datos de complejos pMHC-II conocidos, en los que los péptidos fueron procesados de manera natural por células presentadoras de antígenos profesionales. [62]

En este caso no se seleccionan los alelos específicos, pero la información que se proporciona es de gran utilidad en combinación con el ensayo anterior, en el cual si era posible.

i) Predicción *in silico* de la inmunogenicidad de péptidos que pueden ser presentados en moléculas del MHC-II

Para realizar esta predicción se empleó la herramienta “CD4 T cell immunogenicity prediction” de IEDB, que funciona con una red neuronal entrenada con conjuntos bien caracterizados de epítomos inmunogénicos dominantes en poblaciones humanas de todo el mundo. Esta herramienta además distingue

secuencias de péptidos potencialmente inmunogénicos, independientemente de la molécula de MHC de clase II a la que estén asociados. [63]

Adicionalmente, se compararon los resultados con los de otro ensayo realizado en VaxiJen v2.0 (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen>), un servidor de predicción de antígenos protectores, que se basa únicamente en las propiedades fisicoquímicas. Este servidor fue modelado a partir de sets de 100 antígenos conocidos y 100 moléculas no antigénicas. [64][65]

j) Predicción *in silico* de epítomos lineales para células B en las regiones conservadas del RDB de la proteína S

Para la predicción de posibles epítomos lineales de células B se utilizó la herramienta “Prediction of linear epitopes from protein sequence”, que contiene diversas metodologías, de las cuales se usaron 3: Bepipred Linear Epitope Prediction 2.0, Emini Surface Accessibility Prediction y Kolaskar & Tongaonkar Antigenicity.

Bepipred Linear Epitope Prediction 2.0 funciona con un algoritmo entrenado con datos de epítomos derivados de estructuras cristalinas. Es presumiblemente el método de predicción más completo de entre todos los que ofrece Prediction of linear epitopes from protein sequence, ya que considera volumen, hidrofobicidad, polaridad, accesibilidad superficial relativa y estructura secundaria. [66]

Emini Surface Accessibility Prediction por su parte, usa una metodología descrita en 1985 para la predicción de aminoácidos presentes en la superficie de una proteína. [67]

Mientras que, Kolaskar & Tongaonkar Antigenicity predice la existencia de determinantes antigénicos usando información de las propiedades fisicoquímicas de sus aminoácidos y la frecuencia con que estos se presentan en epítomos conocidos. [68]

Para las tres metodologías se introdujo la secuencia de referencia oficial de la proteína S completa, esto debido a que en las tres se requiere primero predecir la estructura tridimensional.

Además, también se predijeron posibles epítomos lineales con la herramienta “ElliPro”, que se utiliza en la predicción de epítomos a partir de la estructura tridimensional de las proteínas [69], por ello, a diferencia de la herramienta anterior (Prediction of linear epitopes from protein sequence) no funciona con la secuencia peptídica, sino que hay que ingresar un ID de Protein Data Bank (PDB). En este caso la proteína seleccionada fue la especificada como 7BNN. Se escogió esta proteína porque tenía la mejor resolución y al realizar el alineamiento en MEGA-X de su secuencia peptídica con la secuencia de referencia de la proteína S, se encontró que excepto por la mutación D614G, todos los aminoácidos de 7BNN eran idénticos a los de la secuencia de referencia y el RBD estaba íntegro.

ElliPro obtuvo el mejor desempeño al ser comparada con otros seis métodos basados en la estructura tridimensional que pueden ser usados para la predicción de epítomos. [69]

Hay que mencionar que como se introdujeron la secuencia y la estructura de la proteína completa, después se tuvo que buscar cuáles de los epítomos predichos se encontraban en las regiones conservadas.

k) Predicción *in silico* de epítomos conformacionales para células B en las regiones conservadas del RDB de la proteína S

Nuevamente se hizo la predicción con ElliPro y la proteína 7BNN del PDB. Esto se debe a que la herramienta está diseñada para predecir tanto epítomos lineales como conformacionales.

Además, también se usó el servidor “CBTOPE” encontrado en el sitio web: <http://crdd.osdd.net/raghava/cbtope/>

CBTOPE predice epítomos conformacionales a partir de la secuencia peptídica de una proteína sin necesidad de conocer su estructura tridimensional. Puede hacer tal cosa gracias a que fue diseñado a partir de perfiles de composición de patrones y perfiles fisicoquímicos de patrones, lo que le ha permitido alcanzar una precisión del 86.59 %, que es comparable a la de los métodos de predicción basados en estructuras tridimensionales. [70]







La secuencia introducida en CBTOPE fue la secuencia de referencia oficial de la proteína S.

RESULTADOS

a) Alelos del MHC-I de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Para facilitar el trabajo con los datos de AFND se usó un código de colores para definir rangos de frecuencias (tabla 3) y se dividió al territorio mexicano en cinco regiones geográficas: Noreste, Noroeste, Occidente, Centro y Sureste.

Tabla 3. Código de colores usado para todas las tablas de frecuencias de alelos del MHC.

| | |
|---|------------------|
|  | <0.1000 |
|  | ≥0.1000, <0.2000 |
|  | ≥0.2000, <0.3000 |
|  | ≥0.3000, <0.4000 |
|  | ≥0.4000, <0.5000 |
|  | ≥0.5000, <0.6000 |

i) Alelos del HLA-A de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Tabla 4. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana.

| Alelo | Noreste | | | | |
|-------|----------------|----------|------------|-----------------|------------|
| | Aguascalientes | Coahuila | Nuevo León | San Luis Potosí | Tamaulipas |
| A*01 | 0.0900 | 0.0700 | 0.0352 | 0.0432 | 0.0903 |
| A*02 | 0.4000 | 0.3198 | 0.3463 | 0.3205 | 0.3193 |
| A*03 | 0.0370 | 0.0614 | 0.0704 | 0.0343 | 0.0236 |
| A*11 | 0.0420 | 0.0298 | 0.0510 | 0.0559 | 0.0473 |
| A*23 | 0.0160 | 0.0253 | 0.0206 | 0.0557 | 0.0372 |
| A*24 | 0.1530 | 0.1593 | 0.1750 | 0.1240 | 0.1841 |
| A*25 | 0.0053 | 0.0183 | 0.0088 | 0.0044 | 0.0236 |
| A*26 | 0.0053 | 0.0275 | 0.0090 | 0.0260 | 0.0237 |
| A*29 | 0.0053 | 0.0421 | 0.0261 | 0.0388 | 0.0101 |
| A*30 | 0.0320 | 0.0317 | 0.0299 | 0.0215 | 0.0372 |
| A*31 | 0.0530 | 0.0485 | 0.0820 | 0.0725 | 0.0439 |
| A*32 | 0.0210 | 0.0148 | 0.0098 | 0.0089 | 0.0135 |
| A*33 | 0.0370 | 0.0284 | 0.0176 | 0.0213 | 0.0101 |
| A*34 | 0.0053 | 0.0051 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*36 | 0.0053 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*43 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*66 | 0.0053 | 0.0036 | 0.0007 | 0.0215 | 0.0000 |
| A*68 | 0.0840 | 0.0986 | 0.1101 | 0.1493 | 0.1208 |
| A*69 | 0.0053 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*74 | 0.0000 | 0.0065 | 0.0015 | 0.0044 | 0.0169 |
| A*80 | 0.0000 | 0.0037 | 0.0066 | 0.0000 | 0.0000 |
| N | 95 | 684 | 665 | 117 | 148 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 5. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana.

| Alelo | Noroeste | | | | | |
|-------|---------------------------|-----------|---------|---------|--------|-----------|
| | Baja California Norte/Sur | Chihuahua | Durango | Sinaloa | Sonora | Zacatecas |
| A*01 | 0.0681 | 0.0543 | 0.0968 | 0.0469 | 0.0644 | 0.0701 |
| A*02 | 0.3002 | 0.2855 | 0.2864 | 0.3121 | 0.3442 | 0.3003 |
| A*03 | 0.0640 | 0.0806 | 0.0414 | 0.0573 | 0.0647 | 0.0646 |
| A*11 | 0.0599 | 0.0471 | 0.0475 | 0.0396 | 0.0309 | 0.0471 |
| A*23 | 0.0180 | 0.0295 | 0.0221 | 0.0074 | 0.0090 | 0.0285 |
| A*24 | 0.1561 | 0.1496 | 0.1742 | 0.1477 | 0.1514 | 0.1465 |
| A*25 | 0.0060 | 0.0111 | 0.0052 | 0.0083 | 0.0030 | 0.0109 |
| A*26 | 0.0159 | 0.0308 | 0.0273 | 0.0628 | 0.0162 | 0.0296 |
| A*29 | 0.0359 | 0.0470 | 0.0396 | 0.0441 | 0.0134 | 0.0316 |
| A*30 | 0.0199 | 0.0454 | 0.0427 | 0.0366 | 0.0589 | 0.0363 |
| A*31 | 0.0459 | 0.0712 | 0.0623 | 0.0718 | 0.0631 | 0.0664 |
| A*32 | 0.0119 | 0.0174 | 0.0189 | 0.0262 | 0.0209 | 0.0155 |
| A*33 | 0.0339 | 0.0182 | 0.0174 | 0.0367 | 0.0513 | 0.0189 |
| A*34 | 0.0060 | 0.0027 | 0.0031 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0033 |
| A*36 | 0.0000 | 0.0037 | 0.0000 | 0.0059 | 0.0000 | 0.0033 |
| A*43 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*66 | 0.0100 | 0.0056 | 0.0095 | 0.0059 | 0.0044 | 0.0054 |
| A*68 | 0.1421 | 0.0892 | 0.0994 | 0.0820 | 0.0951 | 0.1110 |
| A*69 | 0.0040 | 0.0027 | 0.0031 | 0.0029 | 0.0029 | 0.0044 |
| A*74 | 0.0020 | 0.0036 | 0.0010 | 0.0029 | 0.0061 | 0.0065 |
| A*80 | 0.0000 | 0.0047 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| N | 250 | 549 | 479 | 342 | 340 | 453 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 6. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana.

| Alelo | Occidente | | | | | |
|-------|-----------|------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | Colima | Guanajuato | Jalisco | Michoacán | Nayarit | Querétaro |
| A*01 | 0.0482 | 0.0663 | 0.0648 | 0.0677 | 0.0404 | 0.0342 |
| A*02 | 0.3096 | 0.3038 | 0.2831 | 0.2981 | 0.2572 | 0.3237 |
| A*03 | 0.0477 | 0.0381 | 0.0551 | 0.0427 | 0.0368 | 0.0452 |
| A*11 | 0.0334 | 0.0421 | 0.0514 | 0.0486 | 0.0557 | 0.0457 |
| A*23 | 0.0140 | 0.0269 | 0.0251 | 0.0242 | 0.0190 | 0.0059 |
| A*24 | 0.1568 | 0.1556 | 0.1577 | 0.1651 | 0.1739 | 0.2103 |
| A*25 | 0.0000 | 0.0170 | 0.0097 | 0.0060 | 0.0031 | 0.0115 |
| A*26 | 0.0143 | 0.0271 | 0.0288 | 0.0253 | 0.0341 | 0.0281 |
| A*29 | 0.0333 | 0.0455 | 0.0383 | 0.0297 | 0.0188 | 0.0626 |
| A*30 | 0.0618 | 0.0400 | 0.0371 | 0.0409 | 0.0405 | 0.0452 |
| A*31 | 0.0571 | 0.0665 | 0.0582 | 0.0630 | 0.0777 | 0.0511 |
| A*32 | 0.0045 | 0.0113 | 0.0210 | 0.0223 | 0.0220 | 0.0059 |
| A*33 | 0.0094 | 0.0211 | 0.0272 | 0.0228 | 0.0248 | 0.0169 |
| A*34 | 0.0000 | 0.0019 | 0.0032 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*36 | 0.0048 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0031 | 0.0000 |
| A*43 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*66 | 0.0000 | 0.0019 | 0.0051 | 0.0080 | 0.0060 | 0.0000 |
| A*68 | 0.1910 | 0.1234 | 0.1246 | 0.1224 | 0.1677 | 0.1137 |
| A*69 | 0.0000 | 0.0096 | 0.0029 | 0.0010 | 0.0096 | 0.0000 |
| A*74 | 0.0000 | 0.0019 | 0.0032 | 0.0121 | 0.0095 | 0.0000 |
| A*80 | 0.0140 | 0.0000 | 0.0024 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| N | 104 | 262 | 2046 | 498 | 161 | 88 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 7. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana.

| Alelo | Centro | | | | |
|-------|-----------------------|---------|---------|--------|----------|
| | CDMX/Estado de México | Hidalgo | Morelos | Puebla | Tlaxcala |
| A*01 | 0.0444 | 0.0615 | 0.0625 | 0.0322 | 0.0402 |
| A*02 | 0.3821 | 0.4016 | 0.3531 | 0.3583 | 0.4087 |
| A*03 | 0.0373 | 0.0326 | 0.0266 | 0.0282 | 0.0215 |
| A*11 | 0.0295 | 0.0325 | 0.0403 | 0.0212 | 0.0089 |
| A*23 | 0.0149 | 0.0291 | 0.0267 | 0.0136 | 0.0059 |
| A*24 | 0.1685 | 0.1516 | 0.1606 | 0.1961 | 0.1938 |
| A*25 | 0.0066 | 0.0041 | 0.0000 | 0.0087 | 0.0059 |
| A*26 | 0.0169 | 0.0041 | 0.0045 | 0.0148 | 0.0121 |
| A*29 | 0.0224 | 0.0207 | 0.0221 | 0.0193 | 0.0187 |
| A*30 | 0.0306 | 0.0206 | 0.0581 | 0.0273 | 0.0202 |
| A*31 | 0.0601 | 0.0492 | 0.0936 | 0.0682 | 0.0533 |
| A*32 | 0.0074 | 0.0120 | 0.0088 | 0.0147 | 0.0097 |
| A*33 | 0.0150 | 0.0325 | 0.0088 | 0.0168 | 0.0099 |
| A*34 | 0.0027 | 0.0000 | 0.0046 | 0.0031 | 0.0025 |
| A*36 | 0.0039 | 0.0000 | 0.0088 | 0.0005 | 0.0005 |
| A*43 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| A*66 | 0.0042 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0010 |
| A*68 | 0.1509 | 0.1438 | 0.1076 | 0.1711 | 0.1858 |
| A*69 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0134 | 0.0007 | 0.0010 |
| A*74 | 0.0017 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0017 | 0.0005 |
| A*80 | 0.0007 | 0.0041 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0000 |
| N | 2045 | 122 | 112 | 2926 | 1011 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 8. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana.

| Alelo | Sureste | | | | | | | |
|-------|----------|---------|----------|--------|--------------|---------|----------|---------|
| | Campeche | Chiapas | Guerrero | Oaxaca | Quintana Roo | Tabasco | Veracruz | Yucatán |
| A*01 | 0,0865 | 0,0346 | 0,0210 | 0,0331 | 0,0356 | 0,0536 | 0,0532 | 0,0456 |
| A*02 | 0,2466 | 0,3212 | 0,3680 | 0,3900 | 0,2300 | 0,3009 | 0,3563 | 0,2077 |
| A*03 | 0,0492 | 0,0486 | 0,0350 | 0,0239 | 0,0356 | 0,0354 | 0,0328 | 0,0317 |
| A*11 | 0,0122 | 0,0231 | 0,0210 | 0,0122 | 0,0051 | 0,0224 | 0,0150 | 0,0302 |
| A*23 | 0,0000 | 0,0147 | 0,0100 | 0,0099 | 0,0356 | 0,0315 | 0,0225 | 0,0170 |
| A*24 | 0,1726 | 0,1949 | 0,1840 | 0,1892 | 0,1791 | 0,1606 | 0,1566 | 0,1801 |
| A*25 | 0,0000 | 0,0147 | 0,0210 | 0,0047 | 0,0151 | 0,0067 | 0,0058 | 0,0015 |
| A*26 | 0,0064 | 0,0203 | 0,0210 | 0,0191 | 0,0000 | 0,0249 | 0,0179 | 0,0290 |
| A*29 | 0,0434 | 0,0286 | 0,0420 | 0,0237 | 0,0458 | 0,0401 | 0,0266 | 0,0152 |
| A*30 | 0,0307 | 0,0232 | 0,0380 | 0,0229 | 0,0100 | 0,0202 | 0,0363 | 0,0167 |
| A*31 | 0,0620 | 0,0519 | 0,0630 | 0,0628 | 0,1022 | 0,0846 | 0,0734 | 0,1022 |
| A*32 | 0,0307 | 0,0112 | 0,0069 | 0,0031 | 0,0408 | 0,0227 | 0,0167 | 0,0152 |
| A*33 | 0,0063 | 0,0232 | 0,0170 | 0,0198 | 0,0100 | 0,0044 | 0,0168 | 0,0182 |
| A*34 | 0,0000 | 0,0029 | 0,0035 | 0,0039 | 0,0051 | 0,0000 | 0,0041 | 0,0000 |
| A*36 | 0,0064 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0016 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0033 | 0,0031 |
| A*43 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| A*66 | 0,0000 | 0,0119 | 0,0035 | 0,0016 | 0,0000 | 0,0070 | 0,0046 | 0,0015 |
| A*68 | 0,2163 | 0,1752 | 0,1420 | 0,1744 | 0,2451 | 0,1761 | 0,1489 | 0,2791 |
| A*69 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0004 | 0,0031 |
| A*74 | 0,0307 | 0,0000 | 0,0035 | 0,0032 | 0,0049 | 0,0088 | 0,0083 | 0,0031 |
| A*80 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0008 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0004 | 0,0000 |
| N | 81 | 173 | 144 | 636 | 98 | 224 | 1197 | 324 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 9. Frecuencia calculada de alelos de HLA-A en mexicanos mestizos en la República Mexicana.

| Alelo | Frecuencia |
|--------------|-------------------|
| A*01 | 0,0507 |
| A*02 | 0,3360 |
| A*03 | 0,0422 |
| A*11 | 0,0322 |
| A*23 | 0,0187 |
| A*24 | 0,1715 |
| A*25 | 0,0082 |
| A*26 | 0,0208 |
| A*29 | 0,0283 |
| A*30 | 0,0323 |
| A*31 | 0,0648 |
| A*32 | 0,0146 |
| A*33 | 0,0199 |
| A*34 | 0,0027 |
| A*36 | 0,0017 |
| A*43 | 0,0000 |
| A*66 | 0,0041 |
| A*68 | 0,1447 |
| A*69 | 0,0017 |
| A*74 | 0,0036 |
| A*80 | 0,0013 |
| N | 16 343 |

En negritas se encuentran los tres alelos más frecuentes. N: Número total de individuos estudiados en el país.

ii) Alelos del HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Tabla 10. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana.

| Alelo | Noreste | | | | | Alelo | Noreste | | | | |
|---------|----------------|----------|------------|-----------------|------------|---------|----------------|----------|------------|-----------------|------------|
| | Aguascalientes | Coahuila | Nuevo León | San Luis Potosí | Tamaulipas | | Aguascalientes | Coahuila | Nuevo León | San Luis Potosí | Tamaulipas |
| B*07 | 0.0420 | 0.0376 | 0.0567 | 0.0256 | 0.0473 | B*40:08 | 0.0000 | 0.0036 | 0.0022 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*13 | 0.0210 | 0.0065 | 0.0173 | 0.0171 | 0.0203 | B*40:13 | 0.0053 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*14:01 | 0.0110 | 0.0014 | 0.0023 | 0.0126 | 0.0101 | B*40:26 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*14:02 | 0.0210 | 0.0377 | 0.0233 | 0.0426 | 0.0237 | B*40:58 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:01 | 0.0680 | 0.0436 | 0.0332 | 0.0426 | 0.0574 | B*41 | 0.0110 | 0.0125 | 0.0088 | 0.0216 | 0.0136 |
| B*15:02 | 0.0053 | 0.0015 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0034 | B*42 | 0.0000 | 0.0085 | 0.0066 | 0.0000 | 0.0034 |
| B*15:03 | 0.0000 | 0.0192 | 0.0075 | 0.0085 | 0.0067 | B*44 | 0.0580 | 0.0778 | 0.0648 | 0.0470 | 0.0270 |
| B*15:05 | 0.0053 | 0.0051 | 0.0045 | 0.0000 | 0.0000 | B*45 | 0.0000 | 0.0100 | 0.0060 | 0.0382 | 0.0136 |
| B*15:09 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0034 | B*47 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0038 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:10 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0067 | B*48 | 0.0160 | 0.0442 | 0.0502 | 0.0299 | 0.0406 |
| B*15:15 | 0.0053 | 0.0108 | 0.0030 | 0.0086 | 0.0101 | B*49 | 0.0110 | 0.0234 | 0.0143 | 0.0382 | 0.0135 |
| B*15:16 | 0.0000 | 0.0015 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0067 | B*50 | 0.0000 | 0.0113 | 0.0140 | 0.0126 | 0.0203 |
| B*15:17 | 0.0110 | 0.0051 | 0.0015 | 0.0000 | 0.0034 | B*51 | 0.0630 | 0.0680 | 0.0561 | 0.0386 | 0.0769 |
| B*15:30 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0085 | 0.0000 | B*52 | 0.0260 | 0.0377 | 0.0317 | 0.0127 | 0.0304 |
| B*18 | 0.0260 | 0.0423 | 0.0413 | 0.0089 | 0.0169 | B*53 | 0.0110 | 0.0073 | 0.0083 | 0.0042 | 0.0169 |
| B*27 | 0.0000 | 0.0124 | 0.0207 | 0.0300 | 0.0136 | B*55 | 0.0053 | 0.0065 | 0.0160 | 0.0126 | 0.0067 |
| B*35 | 0.2630 | 0.1608 | 0.2185 | 0.2220 | 0.1444 | B*56 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0068 |
| B*37 | 0.0000 | 0.0051 | 0.0030 | 0.0133 | 0.0034 | B*57 | 0.0053 | 0.0114 | 0.0030 | 0.0042 | 0.0339 |
| B*38 | 0.0110 | 0.0163 | 0.0075 | 0.0260 | 0.0135 | B*58 | 0.0110 | 0.0129 | 0.0101 | 0.0042 | 0.0067 |
| B*39 | 0.1680 | 0.1015 | 0.1354 | 0.0771 | 0.1613 | B*73 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0000 |
| B*40:01 | 0.0000 | 0.0058 | 0.0038 | 0.0086 | 0.0000 | B*78 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*40:02 | 0.0790 | 0.0760 | 0.0908 | 0.1194 | 0.0971 | B*81 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*40:03 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | N | 95 | 684 | 665 | 117 | 148 |
| B*40:05 | 0.0000 | 0.0092 | 0.0075 | 0.0089 | 0.0203 | | | | | | |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 11. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana.

| Alelo | Noroeste | | | | | | Alelo | Noroeste | | | | | |
|---------|---------------------------|-----------|---------|---------|--------|-----------|---------|---------------------------|-----------|---------|---------|--------|-----------|
| | Baja California Norte/Sur | Chihuahua | Durango | Sinaloa | Sonora | Zacatecas | | Baja California Norte/Sur | Chihuahua | Durango | Sinaloa | Sonora | Zacatecas |
| B*07 | 0.0441 | 0.0688 | 0.0439 | 0.0483 | 0.0613 | 0.0533 | B*40:05 | 0.0079 | 0.0112 | 0.0197 | 0.0073 | 0.0104 | 0.0153 |
| B*08 | 0.0281 | 0.0396 | 0.0576 | 0.0366 | 0.0268 | 0.0331 | B*40:08 | 0.0000 | 0.0027 | 0.0052 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0044 |
| B*13 | 0.0100 | 0.0073 | 0.0105 | 0.0162 | 0.0234 | 0.0066 | B*40:10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*14:01 | 0.0000 | 0.0100 | 0.0083 | 0.0265 | 0.0103 | 0.0066 | B*40:26 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*14:02 | 0.0519 | 0.0318 | 0.0274 | 0.0470 | 0.0542 | 0.0398 | B*40:40 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*14:03 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*41 | 0.0159 | 0.0162 | 0.0168 | 0.0190 | 0.0090 | 0.0142 |
| B*15:01 | 0.0360 | 0.0371 | 0.0424 | 0.0587 | 0.0263 | 0.0381 | B*42 | 0.0000 | 0.0138 | 0.0041 | 0.0014 | 0.0087 | 0.0098 |
| B*15:02 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0014 | 0.0000 | 0.0000 | B*44 | 0.0760 | 0.0845 | 0.0823 | 0.0893 | 0.0854 | 0.0726 |
| B*15:03 | 0.0120 | 0.0073 | 0.0062 | 0.0029 | 0.0221 | 0.0244 | B*45 | 0.0080 | 0.0153 | 0.0144 | 0.0130 | 0.0044 | 0.0164 |
| B*15:05 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0021 | 0.0015 | 0.0000 | 0.0011 | B*47 | 0.0040 | 0.0000 | 0.0042 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0011 |
| B*15:09 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0042 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0043 | B*48 | 0.0521 | 0.0326 | 0.0227 | 0.0218 | 0.0194 | 0.0404 |
| B*15:10 | 0.0060 | 0.0018 | 0.0063 | 0.0000 | 0.0059 | 0.0043 | B*49 | 0.0199 | 0.0091 | 0.0252 | 0.0162 | 0.0209 | 0.0240 |
| B*15:13 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0000 | B*50 | 0.0040 | 0.0200 | 0.0073 | 0.0029 | 0.0174 | 0.0087 |
| B*15:15 | 0.0040 | 0.0036 | 0.0031 | 0.0075 | 0.0000 | 0.0076 | B*51 | 0.0821 | 0.0776 | 0.0476 | 0.0705 | 0.0633 | 0.0660 |
| B*15:16 | 0.0020 | 0.0027 | 0.0031 | 0.0059 | 0.0090 | 0.0022 | B*52 | 0.0419 | 0.0269 | 0.0367 | 0.0352 | 0.0352 | 0.0218 |
| B*15:17 | 0.0081 | 0.0036 | 0.0063 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0022 | B*53 | 0.0299 | 0.0180 | 0.0124 | 0.0218 | 0.0103 | 0.0055 |
| B*15:29 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0011 | B*54 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0030 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:31 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0014 | 0.0000 | B*55 | 0.0099 | 0.0063 | 0.0082 | 0.0044 | 0.0044 | 0.0022 |
| B*15:56 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*56 | 0.0020 | 0.0009 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0011 |
| B*18 | 0.0480 | 0.0352 | 0.0374 | 0.0320 | 0.0238 | 0.0249 | B*57 | 0.0100 | 0.0118 | 0.0181 | 0.0161 | 0.0073 | 0.0219 |
| B*27 | 0.0100 | 0.0197 | 0.0175 | 0.0340 | 0.0267 | 0.0251 | B*58 | 0.0000 | 0.0117 | 0.0096 | 0.0088 | 0.0029 | 0.0077 |
| B*35 | 0.1660 | 0.1856 | 0.1710 | 0.1218 | 0.1804 | 0.1969 | B*67 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 |
| B*37 | 0.0020 | 0.0063 | 0.0052 | 0.0090 | 0.0000 | 0.0099 | B*73 | 0.0040 | 0.0009 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*38 | 0.0121 | 0.0264 | 0.0106 | 0.0251 | 0.0325 | 0.0210 | B*78 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*39 | 0.0939 | 0.0796 | 0.0959 | 0.0821 | 0.0751 | 0.1041 | B*81 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0022 |
| B*40:01 | 0.0000 | 0.0135 | 0.0084 | 0.0116 | 0.0090 | 0.0044 | B*82 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0011 |
| B*40:02 | 0.0919 | 0.0569 | 0.0939 | 0.0965 | 0.0967 | 0.0526 | N | 250 | 549 | 479 | 342 | 340 | 453 |
| B*40:03 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 | | | | | | | |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 12. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana.

| Alelo | Occidente | | | | | | Alelo | Occidente | | | | | |
|---------|-----------|------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | Colima | Guanajuato | Jalisco | Michoacán | Nayarit | Querétaro | | Colima | Guanajuato | Jalisco | Michoacán | Nayarit | Querétaro |
| B*07 | 0.0385 | 0.0512 | 0.0500 | 0.0619 | 0.0372 | 0.0568 | B*40:03 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*08 | 0.0525 | 0.0308 | 0.0349 | 0.0249 | 0.0434 | 0.0171 | B*40:05 | 0.0094 | 0.0019 | 0.0109 | 0.0137 | 0.0248 | |
| B*13 | 0.0000 | 0.0155 | 0.0118 | 0.0142 | 0.0062 | 0.0284 | B*40:08 | 0.0000 | 0.0038 | 0.0022 | 0.0010 | 0.0000 | |
| B*14:01 | 0.0048 | 0.0076 | 0.0054 | 0.0121 | 0.0031 | 0.0056 | B*40:10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*14:02 | 0.0479 | 0.0453 | 0.0434 | 0.0438 | 0.0587 | 0.0225 | B*40:14 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*14:05 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*40:71 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0000 | |
| B*15:01 | 0.0478 | 0.0418 | 0.0316 | 0.0251 | 0.0313 | 0.0228 | B*40:74 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*15:02 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0005 | 0.0050 | 0.0000 | 0.0000 | B*41 | 0.0046 | 0.0130 | 0.0217 | 0.0205 | 0.0188 | |
| B*15:03 | 0.0000 | 0.0038 | 0.0083 | 0.0137 | 0.0152 | 0.0000 | B*42 | 0.0000 | 0.0038 | 0.0054 | 0.0080 | 0.0157 | |
| B*15:05 | 0.0094 | 0.0074 | 0.0054 | 0.0030 | 0.0000 | 0.0000 | B*44 | 0.0619 | 0.0764 | 0.0773 | 0.0533 | 0.0712 | |
| B*15:09 | 0.0000 | 0.0057 | 0.0010 | 0.0040 | 0.0000 | 0.0000 | B*45 | 0.0286 | 0.0230 | 0.0211 | 0.0188 | 0.0220 | |
| B*15:10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0060 | 0.0060 | 0.0000 | B*46 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*15:13 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*47 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0034 | 0.0000 | 0.0031 | |
| B*15:15 | 0.0000 | 0.0057 | 0.0103 | 0.0080 | 0.0160 | 0.0000 | B*48 | 0.0577 | 0.0457 | 0.0322 | 0.0452 | 0.0555 | |
| B*15:16 | 0.0048 | 0.0076 | 0.0012 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0000 | B*49 | 0.0243 | 0.0440 | 0.0231 | 0.0270 | 0.0124 | |
| B*15:17 | 0.0000 | 0.0019 | 0.0022 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | B*50 | 0.0096 | 0.0112 | 0.0101 | 0.0132 | 0.0126 | |
| B*15:24 | 0.0046 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*51 | 0.0385 | 0.0345 | 0.0578 | 0.0612 | 0.0312 | |
| B*15:29 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0000 | B*52 | 0.0336 | 0.0230 | 0.0251 | 0.0242 | 0.0220 | |
| B*15:31 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*53 | 0.0430 | 0.0173 | 0.0135 | 0.0070 | 0.0251 | |
| B*15:48 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*55 | 0.0048 | 0.0057 | 0.0113 | 0.0060 | 0.0126 | |
| B*18 | 0.0236 | 0.0361 | 0.0310 | 0.0279 | 0.0343 | 0.0680 | B*56 | 0.0000 | 0.0019 | 0.0020 | 0.0010 | 0.0064 | |
| B*27 | 0.0386 | 0.0209 | 0.0274 | 0.0149 | 0.0341 | 0.0281 | B*57 | 0.0048 | 0.0175 | 0.0094 | 0.0151 | 0.0091 | |
| B*35 | 0.1776 | 0.1655 | 0.1862 | 0.1890 | 0.1704 | 0.1992 | B*58 | 0.0094 | 0.0112 | 0.0121 | 0.0135 | 0.0091 | |
| B*37 | 0.0140 | 0.0038 | 0.0039 | 0.0091 | 0.0031 | 0.0000 | B*73 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*38 | 0.0148 | 0.0057 | 0.0186 | 0.0149 | 0.0126 | 0.0228 | B*78 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0005 | 0.0010 | 0.0000 | |
| B*39 | 0.1005 | 0.1447 | 0.1022 | 0.1032 | 0.0929 | 0.1141 | B*81 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*40:01 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0095 | 0.0070 | 0.0000 | 0.0228 | B*82 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*40:02 | 0.0902 | 0.0650 | 0.0686 | 0.0763 | 0.0810 | 0.0683 | N | 104 | 262 | 2046 | 498 | 161 | |
| | | | | | | | | | | | | 88 | |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 13. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana.

| Alelo | Centro | | | | | Alelo | Centro | | | | |
|---------|-----------------------|---------|---------|--------|----------|---------|-----------------------|---------|---------|--------|----------|
| | CDMX/Estado de México | Hidalgo | Morelos | Puebla | Tlaxcala | | CDMX/Estado de México | Hidalgo | Morelos | Puebla | Tlaxcala |
| B*07 | 0.0373 | 0.0290 | 0.0132 | 0.0322 | 0.0275 | B*40:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | 0.0000 | |
| B*08 | 0.0203 | 0.0166 | 0.0398 | 0.0135 | 0.0248 | B*40:08 | 0.0046 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0000 | |
| B*13 | 0.0098 | 0.0165 | 0.0271 | 0.0094 | 0.0049 | B*40:11 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*14:01 | 0.0078 | 0.0000 | 0.0176 | 0.0040 | 0.0030 | B*40:12 | 0.0000 | 0.0046 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*14:02 | 0.0302 | 0.0324 | 0.0088 | 0.0248 | 0.0132 | B*40:14 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*15:01 | 0.0576 | 0.0495 | 0.0495 | 0.0573 | 0.0679 | B*40:20 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*15:02 | 0.0039 | 0.0081 | 0.0000 | 0.0007 | 0.0005 | B*40:27 | 0.0010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*15:03 | 0.0066 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0031 | 0.0015 | B*41 | 0.0079 | 0.0080 | 0.0406 | 0.0121 | |
| B*15:05 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0034 | 0.0044 | B*42 | 0.0014 | 0.0000 | 0.0133 | 0.0026 | |
| B*15:07 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*44 | 0.0450 | 0.0369 | 0.0670 | 0.0371 | |
| B*15:08 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*45 | 0.0094 | 0.0165 | 0.0045 | 0.0083 | |
| B*15:09 | 0.0015 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0009 | 0.0005 | B*46 | 0.0010 | 0.0040 | 0.0000 | 0.0005 | |
| B*15:10 | 0.0015 | 0.0041 | 0.0000 | 0.0011 | 0.0005 | B*47 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0020 | |
| B*15:15 | 0.0125 | 0.0205 | 0.0000 | 0.0067 | 0.0190 | B*48 | 0.0432 | 0.0330 | 0.0133 | 0.0366 | |
| B*15:16 | 0.0024 | 0.0000 | 0.0045 | 0.0005 | 0.0000 | B*49 | 0.0180 | 0.0286 | 0.0132 | 0.0143 | |
| B*15:17 | 0.0034 | 0.0041 | 0.0000 | 0.0005 | 0.0005 | B*50 | 0.0072 | 0.0284 | 0.0132 | 0.0087 | |
| B*15:18 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*51 | 0.0564 | 0.0780 | 0.0447 | 0.0514 | |
| B*15:28 | 0.0003 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*52 | 0.0265 | 0.0330 | 0.0227 | 0.0287 | |
| B*15:30 | 0.0034 | 0.0040 | 0.0177 | 0.0002 | 0.0000 | B*53 | 0.0088 | 0.0206 | 0.0000 | 0.0114 | |
| B*15:31 | 0.0007 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*54 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0007 | |
| B*15:39 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*55 | 0.0039 | 0.0081 | 0.0133 | 0.0041 | |
| B*18 | 0.0220 | 0.0081 | 0.0310 | 0.0270 | 0.0261 | B*56 | 0.0017 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0014 | |
| B*27 | 0.0098 | 0.0166 | 0.0271 | 0.0118 | 0.0084 | B*57 | 0.0115 | 0.0126 | 0.0132 | 0.0106 | |
| B*35 | 0.2220 | 0.1880 | 0.2102 | 0.2241 | 0.2334 | B*58 | 0.0079 | 0.0126 | 0.0088 | 0.0031 | |
| B*37 | 0.0049 | 0.0081 | 0.0088 | 0.0044 | 0.0005 | B*59 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0003 | |
| B*38 | 0.0120 | 0.0122 | 0.0224 | 0.0091 | 0.0074 | B*67 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | |
| B*39 | 0.1772 | 0.1636 | 0.1427 | 0.2220 | 0.2168 | B*73 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0009 | |
| B*40:01 | 0.0115 | 0.0206 | 0.0000 | 0.0084 | 0.0030 | B*78 | 0.0000 | 0.0041 | 0.0000 | 0.0011 | |
| B*40:02 | 0.0637 | 0.0570 | 0.0983 | 0.0886 | 0.0852 | B*81 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0005 | |
| B*40:04 | 0.0002 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*82 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*40:05 | 0.0150 | 0.0166 | 0.0045 | 0.0098 | 0.0044 | N | 2045 | 122 | 112 | 2926 | |
| | | | | | | | | | | 1011 | |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 14. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana.

| Alelo | Sureste | | | | | | Alelo | Sureste | | | | | | | | | |
|---------|----------|---------|----------|--------|--------------|---------|--------|----------|---------|----------|---------|----------|--------|--------------|---------|----------|---------|
| | Campeche | Chiapas | Guerrero | Oaxaca | Quintana Roo | Tabasco | | Veracruz | Yucatán | Campeche | Chiapas | Guerrero | Oaxaca | Quintana Roo | Tabasco | Veracruz | Yucatán |
| B*07 | 0.0249 | 0.0373 | 0.0590 | 0.0277 | 0.0459 | 0.0626 | 0.0455 | 0.0442 | B*40:05 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0035 | 0.0039 | 0.0000 | 0.0158 | 0.0083 | 0.0061 |
| B*08 | 0.0184 | 0.0203 | 0.0140 | 0.0269 | 0.0051 | 0.0088 | 0.0239 | 0.0232 | B*40:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0015 |
| B*13 | 0.0000 | 0.0112 | 0.0100 | 0.0055 | 0.0051 | 0.0111 | 0.0108 | 0.0031 | B*40:08 | 0.0064 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0114 | 0.0004 | 0.0134 |
| B*14:01 | 0.0122 | 0.0000 | 0.0170 | 0.0024 | 0.0051 | 0.0110 | 0.0066 | 0.0059 | B*40:09 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0000 | 0.0000 | |
| B*14:02 | 0.0370 | 0.0260 | 0.0210 | 0.0208 | 0.0356 | 0.0088 | 0.0251 | 0.0263 | B*40:10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0015 |
| B*15:01 | 0.0306 | 0.0234 | 0.0420 | 0.0421 | 0.0356 | 0.0313 | 0.0410 | 0.0423 | B*40:11 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:02 | 0.0000 | 0.0113 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0049 | 0.0022 | 0.0012 | 0.0000 | B*40:14 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0015 |
| B*15:03 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0054 | 0.0000 | 0.0092 | 0.0096 | 0.0061 | B*40:16 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:05 | 0.0000 | 0.0057 | 0.0035 | 0.0063 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0017 | 0.0015 | B*40:27 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0000 | B*40:51 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:08 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0000 | B*40:71 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:09 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0069 | 0.0016 | 0.0000 | 0.0045 | 0.0004 | 0.0000 | B*41 | 0.0428 | 0.0057 | 0.0069 | 0.0078 | 0.0309 | 0.0088 | 0.0080 | 0.0015 |
| B*15:10 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0031 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0037 | 0.0015 | B*42 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0035 | 0.0070 | 0.0049 | 0.0089 | 0.0083 | 0.0015 |
| B*15:11 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*44 | 0.0496 | 0.0408 | 0.0870 | 0.0345 | 0.0458 | 0.0446 | 0.0430 | 0.0310 |
| B*15:13 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0024 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0015 | B*45 | 0.0063 | 0.0260 | 0.0100 | 0.0137 | 0.0051 | 0.0177 | 0.0134 | 0.0108 |
| B*15:15 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0100 | 0.0039 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0037 | 0.0000 | B*46 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*15:16 | 0.0000 | 0.0114 | 0.0000 | 0.0016 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0004 | 0.0000 | B*47 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0088 | 0.0017 | 0.0015 |
| B*15:17 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0004 | 0.0000 | B*48 | 0.0127 | 0.0436 | 0.0240 | 0.0268 | 0.0306 | 0.0202 | 0.0302 | 0.0156 |
| B*15:18 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*49 | 0.0432 | 0.0204 | 0.0069 | 0.0152 | 0.0103 | 0.0177 | 0.0152 | 0.0168 |
| B*15:30 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0100 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0045 | 0.0004 | 0.0030 | B*50 | 0.0434 | 0.0175 | 0.0035 | 0.0062 | 0.0049 | 0.0045 | 0.0071 | 0.0077 |
| B*15:31 | 0.0064 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0024 | 0.0049 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0015 | B*51 | 0.0248 | 0.0345 | 0.0590 | 0.0515 | 0.0305 | 0.0468 | 0.0491 | 0.0371 |
| B*15:36 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0000 | B*52 | 0.0185 | 0.0175 | 0.0170 | 0.0276 | 0.0151 | 0.0246 | 0.0398 | 0.0215 |
| B*15:48 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0016 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*53 | 0.0248 | 0.0112 | 0.0069 | 0.0175 | 0.0051 | 0.0044 | 0.0140 | 0.0136 |
| B*15:56 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0035 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | B*55 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0035 | 0.0055 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0075 | 0.0104 |
| B*18 | 0.0063 | 0.0288 | 0.0210 | 0.0152 | 0.0205 | 0.0246 | 0.0296 | 0.0168 | B*56 | 0.0064 | 0.0000 | 0.0069 | 0.0039 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0029 | 0.0000 |
| B*27 | 0.0064 | 0.0058 | 0.0140 | 0.0015 | 0.0102 | 0.0155 | 0.0079 | 0.0030 | B*57 | 0.0064 | 0.0234 | 0.0170 | 0.0085 | 0.0203 | 0.0114 | 0.0112 | 0.0061 |
| B*35 | 0.1969 | 0.3070 | 0.2220 | 0.2166 | 0.2454 | 0.2655 | 0.2032 | 0.2653 | B*58 | 0.0122 | 0.0029 | 0.0100 | 0.0078 | 0.0000 | 0.0045 | 0.0076 | 0.0075 |
| B*37 | 0.0000 | 0.0084 | 0.0035 | 0.0039 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0074 | 0.0000 | B*59 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0004 | 0.0000 |
| B*38 | 0.0495 | 0.0029 | 0.0035 | 0.0131 | 0.0049 | 0.0199 | 0.0079 | 0.0076 | B*73 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0000 | 0.0015 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 |
| B*39 | 0.1727 | 0.1612 | 0.1840 | 0.2990 | 0.2656 | 0.1567 | 0.2076 | 0.2382 | B*78 | 0.0000 | 0.0029 | 0.0035 | 0.0015 | 0.0051 | 0.0000 | 0.0021 | 0.0015 |
| B*40:01 | 0.0185 | 0.0029 | 0.0140 | 0.0070 | 0.0000 | 0.0066 | 0.0110 | 0.0000 | B*81 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0088 | 0.0021 | 0.0015 |
| B*40:02 | 0.1229 | 0.0721 | 0.0630 | 0.0457 | 0.1024 | 0.0695 | 0.0734 | 0.0959 | B*82 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| B*40:03 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | N | 81 | 173 | 144 | 636 | 98 | 224 | 1197 | 324 |
| B*40:04 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0044 | 0.0000 | 0.0000 | | | | | | | | | |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 15. Frecuencia calculada de alelos de HLA-B en mexicanos mestizos en la República Mexicana.

| Alelo | Frecuencia | Alelo | Frecuencia |
|---------|---------------|---------|------------|
| B*07 | 0.0425 | B*40:05 | 0.0102 |
| B*08 | 0.0263 | B*40:07 | 0.0001 |
| B*13 | 0.0105 | B*40:08 | 0.0023 |
| B*14:01 | 0.0062 | B*40:09 | 0.0001 |
| B*14:02 | 0.0310 | B*40:10 | 0.0001 |
| B*15:01 | 0.0456 | B*40:11 | 0.0001 |
| B*15:02 | 0.0014 | B*40:14 | 0.0001 |
| B*15:03 | 0.0073 | B*40:20 | 0.0001 |
| B*15:05 | 0.0033 | B*40:26 | 0.0001 |
| B*15:07 | 0.0001 | B*40:27 | 0.0002 |
| B*15:08 | 0.0001 | B*40:71 | 0.0001 |
| B*15:09 | 0.0013 | B*41 | 0.0133 |
| B*15:10 | 0.0023 | B*42 | 0.0049 |
| B*15:13 | 0.0002 | B*44 | 0.0547 |
| B*15:15 | 0.0078 | B*45 | 0.0127 |
| B*15:16 | 0.0018 | B*46 | 0.0004 |
| B*15:17 | 0.0020 | B*47 | 0.0015 |
| B*15:18 | 0.0001 | B*48 | 0.0370 |
| B*15:24 | 0.0001 | B*49 | 0.0179 |
| B*15:29 | 0.0001 | B*50 | 0.0095 |
| B*15:30 | 0.0008 | B*51 | 0.0554 |
| B*15:31 | 0.0003 | B*52 | 0.0296 |
| B*15:39 | 0.0001 | B*53 | 0.0122 |
| B*15:48 | 0.0001 | B*54 | 0.0002 |
| B*15:56 | 0.0001 | B*55 | 0.0065 |
| B*18 | 0.0284 | B*56 | 0.0017 |
| B*27 | 0.0153 | B*57 | 0.0115 |
| B*35 | 0.2058 | B*58 | 0.0075 |
| B*37 | 0.0047 | B*59 | 0.0001 |
| B*38 | 0.0134 | B*67 | 0.0001 |
| B*39 | 0.1630 | B*73 | 0.0006 |
| B*40:01 | 0.0079 | B*78 | 0.0008 |
| B*40:02 | 0.0769 | B*81 | 0.0008 |
| B*40:03 | 0.0002 | B*82 | 0.0001 |
| B*40:04 | 0.0001 | N | 16374 |

En negritas se encuentran los tres alelos más frecuentes. N: Número total de individuos estudiados en el país.

b) Alelos del MHC-II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Para facilitar el trabajo con los datos de AFND se usó el mismo código de colores de la tabla 3 y se dividió al territorio mexicano en las regiones geográficas:

Noreste, Noroeste, Occidente, Centro y Sureste.

i) Alelos del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Tabla 16. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana.

| Alelo | Noreste | | | | |
|------------|----------------|----------|------------|-----------------|------------|
| | Aguascalientes | Coahuila | Nuevo León | San Luis Potosí | Tamaulipas |
| DQB1*02 | 0.1740 | 0.1341 | 0.1131 | 0.1194 | 0.0811 |
| DQB1*03:01 | 0.2110 | 0.2035 | 0.2477 | 0.2053 | 0.2246 |
| DQB1*03:02 | 0.2370 | 0.2481 | 0.2361 | 0.2262 | 0.2653 |
| DQB1*03:03 | 0.0053 | 0.0266 | 0.0091 | 0.0133 | 0.0101 |
| DQB1*03:04 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DQB1*04 | 0.1680 | 0.1685 | 0.1836 | 0.2349 | 0.1748 |
| DQB1*05 | 0.1000 | 0.1049 | 0.0997 | 0.1322 | 0.1039 |
| DQB1*06 | 0.1050 | 0.1143 | 0.1108 | 0.0687 | 0.1411 |
| N | 95 | 684 | 665 | 117 | 148 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 17. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana.

| Alelo | Noroeste | | | | | |
|------------|---------------------------|-----------|---------|---------|--------|-----------|
| | Baja California Norte/Sur | Chihuahua | Durango | Sinaloa | Sonora | Zacatecas |
| DQB1*02 | 0.1300 | 0.1752 | 0.1421 | 0.1801 | 0.1368 | 0.1419 |
| DQB1*03:01 | 0.1780 | 0.2112 | 0.2292 | 0.1767 | 0.1630 | 0.2051 |
| DQB1*03:02 | 0.2720 | 0.2326 | 0.2849 | 0.2569 | 0.2662 | 0.2403 |
| DQB1*03:03 | 0.0160 | 0.0154 | 0.0126 | 0.0178 | 0.0134 | 0.0165 |
| DQB1*03:04 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DQB1*04 | 0.1340 | 0.1190 | 0.1099 | 0.0672 | 0.1166 | 0.1542 |
| DQB1*05 | 0.1161 | 0.0932 | 0.0995 | 0.1378 | 0.1558 | 0.1253 |
| DQB1*06 | 0.1539 | 0.1534 | 0.1217 | 0.1635 | 0.1482 | 0.1168 |
| N | 250 | 549 | 479 | 342 | 340 | 453 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 18. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana.

| Alelo | Occidente | | | | | |
|------------|-----------|------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | Colima | Guanajuato | Jalisco | Michoacán | Nayarit | Querétaro |
| DQB1*02 | 0.1281 | 0.1465 | 0.1502 | 0.1259 | 0.1181 | 0.1650 |
| DQB1*03:01 | 0.2284 | 0.1957 | 0.2030 | 0.1841 | 0.2173 | 0.1421 |
| DQB1*03:02 | 0.3339 | 0.2700 | 0.2421 | 0.2623 | 0.2919 | 0.3634 |
| DQB1*03:03 | 0.0000 | 0.0113 | 0.0155 | 0.0130 | 0.0160 | 0.0000 |
| DQB1*03:04 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DQB1*04 | 0.0525 | 0.1617 | 0.1388 | 0.1601 | 0.1085 | 0.1193 |
| DQB1*05 | 0.1761 | 0.1160 | 0.1217 | 0.1398 | 0.1426 | 0.1193 |
| DQB1*06 | 0.0810 | 0.0987 | 0.1286 | 0.1148 | 0.1056 | 0.0910 |
| N | 104 | 262 | 2046 | 498 | 161 | 88 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 19. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana.

| Alelo | Centro | | | | |
|------------|-----------------------|---------|---------|--------|----------|
| | CDMX/Estado de México | Hidalgo | Morelos | Puebla | Tlaxcala |
| DQB1*02 | 0.1022 | 0.1270 | 0.1741 | 0.0832 | 0.0596 |
| DQB1*03:01 | 0.2281 | 0.2172 | 0.1871 | 0.2764 | 0.2558 |
| DQB1*03:02 | 0.3088 | 0.2947 | 0.3751 | 0.2787 | 0.3166 |
| DQB1*03:03 | 0.0097 | 0.0081 | 0.0045 | 0.0148 | 0.0102 |
| DQB1*03:04 | 0.0015 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DQB1*04 | 0.1836 | 0.2132 | 0.1606 | 0.1988 | 0.2277 |
| DQB1*05 | 0.0826 | 0.0657 | 0.0759 | 0.0784 | 0.0647 |
| DQB1*06 | 0.0833 | 0.0741 | 0.0227 | 0.0697 | 0.0654 |
| N | 2045 | 122 | 112 | 2926 | 1011 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 20. Frecuencias calculadas de alelos de HLA DQB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana.

| Alelo | Sureste | | | | | | | |
|------------|----------|---------|----------|--------|--------------|---------|----------|---------|
| | Campeche | Chiapas | Guerrero | Oaxaca | Quintana Roo | Tabasco | Veracruz | Yucatán |
| DQB1*02 | 0.0867 | 0.0780 | 0.1080 | 0.0952 | 0.1328 | 0.0960 | 0.0865 | 0.0746 |
| DQB1*03:01 | 0.2220 | 0.1979 | 0.2500 | 0.2741 | 0.1682 | 0.1786 | 0.2223 | 0.2007 |
| DQB1*03:02 | 0.4137 | 0.3964 | 0.3300 | 0.2992 | 0.3776 | 0.4125 | 0.3320 | 0.4390 |
| DQB1*03:03 | 0.0371 | 0.0147 | 0.0100 | 0.0092 | 0.0000 | 0.0092 | 0.0116 | 0.0123 |
| DQB1*03:04 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0022 | 0.0008 | 0.0000 |
| DQB1*04 | 0.0620 | 0.1122 | 0.1290 | 0.1758 | 0.1837 | 0.1074 | 0.1507 | 0.1168 |
| DQB1*05 | 0.0801 | 0.1095 | 0.0830 | 0.0833 | 0.1021 | 0.0779 | 0.1014 | 0.0773 |
| DQB1*06 | 0.0984 | 0.0914 | 0.0900 | 0.0632 | 0.0356 | 0.1161 | 0.0946 | 0.0792 |
| N | 81 | 173 | 144 | 636 | 98 | 224 | 1197 | 324 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 21. Frecuencia calculada de alelos de HLA-DQB1 en mexicanos mestizos en la República Mexicana.

| Alelo | Frecuencia |
|------------|---------------|
| DQB1*02 | 0.1124 |
| DQB1*03:01 | 0.2273 |
| DQB1*03:02 | 0.2870 |
| DQB1*03:03 | 0.0132 |
| DQB1*03:04 | 0.0003 |
| DQB1*04 | 0.1635 |
| DQB1*05 | 0.0982 |
| DQB1*06 | 0.0982 |
| N | 16374 |

En negritas se encuentran los tres alelos más frecuentes. N: Número total de individuos estudiados en el país.

ii) Alelos del HLA-DRB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos

Tabla 22. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noreste de la República Mexicana.

| Alelo | Noreste | | | | |
|------------|----------------|----------|------------|-----------------|------------|
| | Aguascalientes | Coahuila | Nuevo León | San Luis Potosí | Tamaulipas |
| DRB1*01 | 0.0470 | 0.0573 | 0.0442 | 0.0986 | 0.0473 |
| DRB1*01:03 | 0.0160 | 0.0044 | 0.0115 | 0.0086 | 0.0101 |
| DRB1*03:01 | 0.0790 | 0.0668 | 0.0449 | 0.0725 | 0.0203 |
| DRB1*03:02 | 0.0053 | 0.0022 | 0.0087 | 0.0044 | 0.0270 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 | 0.0008 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.2740 | 0.2551 | 0.2514 | 0.2306 | 0.2956 |
| DRB1*07 | 0.0950 | 0.0724 | 0.0733 | 0.0470 | 0.0575 |
| DRB1*08 | 0.1680 | 0.1708 | 0.1755 | 0.2349 | 0.1343 |
| DRB1*09 | 0.0000 | 0.0132 | 0.0007 | 0.0044 | 0.0034 |
| DRB1*10 | 0.0000 | 0.0109 | 0.0139 | 0.0211 | 0.0338 |
| DRB1*11 | 0.0370 | 0.0825 | 0.0685 | 0.0901 | 0.0735 |
| DRB1*12 | 0.0160 | 0.0116 | 0.0091 | 0.0000 | 0.0034 |
| DRB1*13 | 0.0740 | 0.0651 | 0.0552 | 0.0475 | 0.0734 |
| DRB1*14 | 0.0950 | 0.0971 | 0.1190 | 0.0515 | 0.0870 |
| DRB1*15 | 0.0470 | 0.0611 | 0.0738 | 0.0259 | 0.0735 |
| DRB1*16 | 0.0470 | 0.0306 | 0.0521 | 0.0641 | 0.0608 |
| N | 95 | 684 | 665 | 117 | 148 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 23. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Noroeste de la República Mexicana.

| Alelo | Noroeste | | | | | |
|------------|---------------------------|-----------|---------|---------|--------|-----------|
| | Baja California Norte/Sur | Chihuahua | Durango | Sinaloa | Sonora | Zacatecas |
| DRB1*01 | 0.0781 | 0.0568 | 0.0540 | 0.0817 | 0.0794 | 0.0755 |
| DRB1*01:03 | 0.0039 | 0.0054 | 0.0072 | 0.0029 | 0.0122 | 0.0011 |
| DRB1*03:01 | 0.0639 | 0.0760 | 0.0760 | 0.0632 | 0.0410 | 0.0558 |
| DRB1*03:02 | 0.0141 | 0.0054 | 0.0020 | 0.0000 | 0.0059 | 0.0110 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.2759 | 0.2460 | 0.3013 | 0.2600 | 0.2823 | 0.2455 |
| DRB1*07 | 0.0760 | 0.0938 | 0.0654 | 0.1053 | 0.1011 | 0.0904 |
| DRB1*08 | 0.1280 | 0.1215 | 0.1025 | 0.0777 | 0.1161 | 0.1539 |
| DRB1*09 | 0.0020 | 0.0128 | 0.0093 | 0.0176 | 0.0044 | 0.0088 |
| DRB1*10 | 0.0020 | 0.0100 | 0.0116 | 0.0203 | 0.0163 | 0.0165 |
| DRB1*11 | 0.0741 | 0.0671 | 0.0972 | 0.0920 | 0.0707 | 0.0796 |
| DRB1*12 | 0.0080 | 0.0109 | 0.0062 | 0.0029 | 0.0014 | 0.0033 |
| DRB1*13 | 0.0761 | 0.0776 | 0.0791 | 0.0951 | 0.0663 | 0.0754 |
| DRB1*14 | 0.0801 | 0.1022 | 0.0925 | 0.0689 | 0.1010 | 0.1029 |
| DRB1*15 | 0.0879 | 0.0874 | 0.0531 | 0.0933 | 0.0839 | 0.0451 |
| DRB1*16 | 0.0301 | 0.0272 | 0.0424 | 0.0191 | 0.0180 | 0.0351 |
| N | 250 | 549 | 479 | 342 | 340 | 453 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 24. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Occidente de la República Mexicana.

| Alelo | Occidente | | | | | |
|------------|-----------|------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | Colima | Guanajuato | Jalisco | Michoacán | Nayarit | Querétaro |
| DRB1*01 | 0.1283 | 0.0530 | 0.0771 | 0.0791 | 0.0838 | 0.0620 |
| DRB1*01:03 | 0.0000 | 0.0116 | 0.0059 | 0.0050 | 0.0060 | 0.0000 |
| DRB1*03:01 | 0.0661 | 0.0609 | 0.0632 | 0.0543 | 0.0620 | 0.0909 |
| DRB1*03:02 | 0.0048 | 0.0112 | 0.0071 | 0.0060 | 0.0062 | 0.0000 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.3427 | 0.2909 | 0.2554 | 0.2796 | 0.3042 | 0.3690 |
| DRB1*07 | 0.0477 | 0.0741 | 0.0852 | 0.0770 | 0.0495 | 0.0682 |
| DRB1*08 | 0.0477 | 0.1481 | 0.1336 | 0.1531 | 0.1054 | 0.1134 |
| DRB1*09 | 0.0000 | 0.0096 | 0.0125 | 0.0050 | 0.0031 | 0.0059 |
| DRB1*10 | 0.0192 | 0.0192 | 0.0119 | 0.0232 | 0.0152 | 0.0227 |
| DRB1*11 | 0.0336 | 0.0914 | 0.0691 | 0.0670 | 0.0718 | 0.0569 |
| DRB1*12 | 0.0287 | 0.0076 | 0.0081 | 0.0090 | 0.0160 | 0.0000 |
| DRB1*13 | 0.1048 | 0.0456 | 0.0810 | 0.0689 | 0.0963 | 0.0454 |
| DRB1*14 | 0.1144 | 0.0874 | 0.0777 | 0.0788 | 0.0810 | 0.0628 |
| DRB1*15 | 0.0146 | 0.0570 | 0.0693 | 0.0677 | 0.0465 | 0.0626 |
| DRB1*16 | 0.0475 | 0.0325 | 0.0430 | 0.0262 | 0.0530 | 0.0401 |
| N | 104 | 262 | 2046 | 498 | 161 | 88 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 25. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Centro de la República Mexicana.

| Alelo | Centro | | | | |
|------------|-----------------------|---------|---------|--------|----------|
| | CDMX/Estado de México | Hidalgo | Morelos | Puebla | Tlaxcala |
| DRB1*01 | 0.0487 | 0.0491 | 0.0494 | 0.0459 | 0.0289 |
| DRB1*01:03 | 0.0054 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0005 | 0.0000 |
| DRB1*03:01 | 0.0470 | 0.0291 | 0.0671 | 0.0275 | 0.0276 |
| DRB1*03:02 | 0.0005 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0016 | 0.0034 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.3220 | 0.3073 | 0.3794 | 0.2987 | 0.3271 |
| DRB1*07 | 0.0575 | 0.0900 | 0.1070 | 0.0567 | 0.0340 |
| DRB1*08 | 0.1800 | 0.2009 | 0.1739 | 0.1852 | 0.2170 |
| DRB1*09 | 0.0044 | 0.0160 | 0.0000 | 0.0121 | 0.0064 |
| DRB1*10 | 0.0081 | 0.0082 | 0.0090 | 0.0097 | 0.0100 |
| DRB1*11 | 0.0409 | 0.0371 | 0.0450 | 0.0420 | 0.0359 |
| DRB1*12 | 0.0102 | 0.0166 | 0.0000 | 0.0038 | 0.0044 |
| DRB1*13 | 0.0474 | 0.0577 | 0.0579 | 0.0359 | 0.0401 |
| DRB1*14 | 0.1149 | 0.1187 | 0.0667 | 0.1420 | 0.1451 |
| DRB1*15 | 0.0525 | 0.0532 | 0.0132 | 0.0487 | 0.0427 |
| DRB1*16 | 0.0606 | 0.0160 | 0.0315 | 0.0895 | 0.0774 |
| N | 2045 | 122 | 112 | 2926 | 1011 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 26. Frecuencias calculadas de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos residentes en la región Sureste de la República Mexicana.

| Alelo | Sureste | | | | | | | |
|------------|----------|---------|----------|--------|--------------|---------|----------|---------|
| | Campeche | Chiapas | Guerrero | Oaxaca | Quintana Roo | Tabasco | Veracruz | Yucatán |
| DRB1*01 | 0.0557 | 0.0542 | 0.0350 | 0.0330 | 0.0407 | 0.0316 | 0.0536 | 0.0381 |
| DRB1*01:03 | 0.0064 | 0.0000 | 0.0035 | 0.0008 | 0.0103 | 0.0044 | 0.0384 | 0.0015 |
| DRB1*03:01 | 0.0491 | 0.0343 | 0.0310 | 0.0345 | 0.0357 | 0.0382 | 0.0818 | 0.0303 |
| DRB1*03:02 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0015 | 0.0100 | 0.0136 | 0.0066 | 0.0000 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.3948 | 0.4219 | 0.3400 | 0.3268 | 0.4388 | 0.4148 | 0.3218 | 0.4632 |
| DRB1*07 | 0.0799 | 0.0577 | 0.0800 | 0.0468 | 0.0715 | 0.0603 | 0.0553 | 0.0505 |
| DRB1*08 | 0.0741 | 0.1037 | 0.1290 | 0.1472 | 0.1276 | 0.0916 | 0.1371 | 0.0986 |
| DRB1*09 | 0.0122 | 0.0000 | 0.0035 | 0.0193 | 0.0102 | 0.0022 | 0.0059 | 0.0031 |
| DRB1*10 | 0.0064 | 0.0287 | 0.0140 | 0.0176 | 0.0152 | 0.0111 | 0.0151 | 0.0108 |
| DRB1*11 | 0.0617 | 0.0491 | 0.0490 | 0.0444 | 0.0611 | 0.0445 | 0.0489 | 0.0669 |
| DRB1*12 | 0.0371 | 0.0115 | 0.0140 | 0.0047 | 0.0051 | 0.0088 | 0.0054 | 0.0061 |
| DRB1*13 | 0.0307 | 0.0486 | 0.0590 | 0.0546 | 0.0256 | 0.0622 | 0.0457 | 0.0441 |
| DRB1*14 | 0.0988 | 0.1006 | 0.0800 | 0.1166 | 0.0920 | 0.1115 | 0.0809 | 0.1061 |
| DRB1*15 | 0.0682 | 0.0492 | 0.0730 | 0.0446 | 0.0358 | 0.0647 | 0.0479 | 0.0578 |
| DRB1*16 | 0.0249 | 0.0407 | 0.0900 | 0.1077 | 0.0205 | 0.0404 | 0.0556 | 0.0230 |
| N | 81 | 173 | 144 | 636 | 98 | 224 | 1197 | 324 |

N: Número total de individuos estudiados en el estado.

Tabla 27. Frecuencia calculada de alelos de HLA-DRB1 en mexicanos mestizos en la República Mexicana.

| Alelo | Frecuencia |
|--------------|-------------------|
| DRB1*01 | 0.0551 |
| DRB1*01:03 | 0.0066 |
| DRB1*03:01 | 0.0500 |
| DRB1*03:02 | 0.0043 |
| DRB1*03:07 | 0.0000 |
| DRB1*04 | 0.3001 |
| DRB1*07 | 0.0664 |
| DRB1*08 | 0.1551 |
| DRB1*09 | 0.0086 |
| DRB1*10 | 0.0125 |
| DRB1*11 | 0.0572 |
| DRB1*12 | 0.0072 |
| DRB1*13 | 0.0569 |
| DRB1*14 | 0.1066 |
| DRB1*15 | 0.0573 |
| DRB1*16 | 0.0562 |
| N | 16374 |

En negritas se encuentran los tres alelos más frecuentes. N: Número total de individuos estudiados en el país.

c) Variantes del virus SARS-CoV-2

Tabla 28. Resumen de las variantes del virus SARS-CoV-2 depositadas en GISAID y reportadas en México entre enero y junio del 2021.

| Clado | Linaje | Nombre OMS | # de genomas | # de variantes |
|-------|------------|------------|--------------|----------------|
| G | B.1 | - | 183 | 10 |
| | B.1.551 | - | 6 | 1 |
| | B.1.243 | - | 10 | 2 |
| | B.1.617.2 | Delta | 3 | 1 |
| | B.1.525 | Eta | 56 | 1 |
| GH | B.1.429 | Épsilon | 37 | 4 |
| | B.1.2 | - | 2 | 1 |
| | B.1.351 | Beta | 43 | 5 |
| | B.1.621 | Mu | 14 | 3 |
| GR | B.1.1.519 | - | 527 | 47 |
| | B.1.1.222 | - | 10 | 3 |
| | B.1.596 | - | 5 | 1 |
| | B.1.177.51 | - | 8 | 1 |
| | C.37 | Lambda | 88 | 1 |
| | B.1.1.318 | - | 1 | 1 |
| GRY | B.1.1.7 | Alfa | 4 | 2 |
| | | | 997 | 84 |

Se analizaron 997 genomas y 84 variantes diferentes. La mayoría de estas variantes no tienen un nombre asignado por la OMS debido a que no cubren los criterios para su clasificación. En la última columna se observa que en algunos casos existe más de una variante con el mismo nombre, esto ocurre porque los genomas reportados tienen mutaciones adicionales a las características del linaje correspondiente que no son suficientes para ser clasificadas en un linaje diferente.

d) Regiones constantes en el RBD de la proteína S de las variantes

Tabla 29. Regiones constantes en el RBD de la proteína S de las variantes del virus SARS-CoV-2 reportadas en México entre enero y junio de 2021.

| Región constante | Posición de inicio | Posición de término | Secuencia | Número de aminoácidos |
|------------------|--------------------|---------------------|---|-----------------------|
| 1 | 319 | 402 | RVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNKRKISNCVADY SVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLDLCFTNVYADSFVI | 84 |
| 2 | 404 | 480 | GDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGN YNYLYRFLRKS NLKPFERDISTEIQAGSTPC | 77 |
| 3 | 482 | 484 | GVE | 3 |
| 4 | 486 | 489 | FNCY | 4 |
| 5 | 491 | 502 | PLQSYGFQPTNG | 12 |
| 6 | 504 | 518 | GYQPYRVVLSFELL | 15 |
| 7 | 520 | 541 | APATVCGPKKSTNLVKNKCVNF | 22 |

Estas regiones fueron obtenidas a partir de un alineamiento múltiple entre todas las secuencias peptídicas de la proteína S de las variantes y la cepa ancestral de referencia.

e) Péptidos de las regiones conservadas del RBD procesados y presentados en moléculas del MHC-I de mexicanos mestizos

i) Péptidos presentados en moléculas del HLA-A de mexicanos mestizos

Se obtuvo un total de 5 536 péptidos diferentes, no obstante, a continuación, sólo se muestran aquellos que tuvieron una puntuación total positiva y que, por ende, pueden ser resultado del procesamiento antigénico de las regiones constantes conocidas y tienen cierta afinidad por las moléculas del HLA-A de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

Tabla 30. Péptidos resultantes del procesamiento antigénico de las regiones constantes con afinidad por las moléculas del HLA-A de mayor frecuencia en mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Región constante de la que proviene | Longitud del péptido | Puntuación Total | MHC CI50 | MHC CI50/Puntuación Total |
|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------------|------------------|----------|---------------------------|
| HLA-A*24:02 | LYNSASFSTF | 1 | 10 | 1.53 | 9.8 | 6.41 |
| HLA-A*24:02 | VLYNSASFSTF | 1 | 11 | 0.48 | 121.5 | 253.13 |
| HLA-A*24:02 | CFTNVYADSF | 1 | 10 | 0.28 | 178 | 635.71 |
| HLA-A*24:02 | SVLYNSASFSTF | 1 | 12 | 0.22 | 186.8 | 849.09 |
| HLA-A*24:02 | RFPNITNLCPF | 1 | 11 | 0.17 | 138.6 | 815.29 |
| HLA-A*24:02 | DYSVLYNSASFSTF | 1 | 14 | 0.08 | 247 | 3087.50 |
| HLA-A*24:02 | YSVLYNSASFSTF | 1 | 13 | 0.04 | 233.3 | 5832.50 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNVY | 1 | 11 | 0.39 | 449.6 | 1152.82 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNV | 1 | 10 | 0.32 | 8.9 | 27.81 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNVY | 1 | 11 | 0.2 | 693.4 | 3467.00 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNV | 1 | 10 | 0.13 | 13.9 | 106.92 |
| HLA-A*68:01 | CVADYSVLY | 1 | 9 | 0.95 | 87.3 | 91.89 |
| HLA-A*68:01 | FASVYAWNR | 1 | 9 | 0.72 | 8.3 | 11.53 |
| HLA-A*68:01 | SVYAWNRKR | 1 | 9 | 0.65 | 14.3 | 22.00 |
| HLA-A*68:01 | NSASFSTFK | 1 | 9 | 0.54 | 3.9 | 7.22 |
| HLA-A*68:01 | NCVADYSVLY | 1 | 10 | 0.51 | 226.3 | 443.73 |
| HLA-A*68:02 | EVFNATRFASVY | 1 | 12 | 0.23 | 394.1 | 1713.48 |
| HLA-A*68:01 | YNSASFSTFK | 1 | 10 | 0.16 | 7.8 | 48.75 |
| HLA-A*68:02 | NVYADSFVI | 1 | 9 | 0.07 | 34.9 | 498.57 |
| HLA-A*68:02 | EVFNATRFA | 1 | 9 | 0.03 | 9.7 | 323.33 |
| HLA-A*02:02 | KIADYNYKL | 2 | 9 | 1.41 | 6.1 | 4.33 |
| HLA-A*02:01 | KIADYNYKL | 2 | 9 | 0.99 | 15.9 | 16.06 |
| HLA-A*02:02 | GKIADYNYKL | 2 | 10 | 0.44 | 43 | 97.73 |
| HLA-A*24:02 | NYNYLYRLF | 2 | 9 | 1.01 | 23.4 | 23.17 |
| HLA-A*24:02 | GNYNYLYRLF | 2 | 10 | 0.21 | 103.9 | 494.76 |
| HLA-A*24:02 | KVGGNYNYLYRLF | 2 | 13 | 0.03 | 215 | 7166.67 |
| HLA-A*68:01 | YNYLYRFR | 2 | 9 | 0.59 | 19 | 32.20 |
| HLA-A*24:02 | GYQPYRVVLSF | 6 | 12 | 0.28 | 164.7 | 588.21 |
| HLA-A*24:02 | PYRVVLSF | 6 | 9 | 0.19 | 166.4 | 875.79 |

La tabla muestra la puntuación total relacionada al procesamiento antigénico y el MHC CI50 usado como medida de la afinidad de interacción de un péptido con una molécula del MHC. Los mejores péptidos son aquellos con la puntuación total más alta y la MHC CI50 más baja, por ello se estableció el cociente MHC CI50/Puntuación total que indica que los péptidos con los valores más bajos son los mejores.

ii) Péptidos presentados en moléculas del HLA-B de mexicanos mestizos

Se obtuvieron 4 484 péptidos y se realizó su análisis para identificar a aquellos que pueden ser resultado del procesamiento antigénico de las regiones constantes conocidas del RBD de la proteína S y tienen afinidad por las moléculas del HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos, mismos que se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 31. Péptidos resultantes del procesamiento antigénico de las regiones constantes con afinidad por las moléculas del HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Región constante de la que proviene | Longitud del péptido | Puntuación Total | MHC IC50 | MHC IC50/Puntuación Total |
|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------------|------------------|----------|---------------------------|
| HLA-B*35:01 | NATRFASVY | 1 | 9 | 1.58 | 16.7 | 10.57 |
| HLA-B*35:01 | CVADYSVLY | 1 | 9 | 1.5 | 24.4 | 16.27 |
| HLA-B*35:01 | FPNITNLCPF | 1 | 10 | 1.38 | 3.9 | 2.83 |
| HLA-B*35:01 | FNATRFASVY | 1 | 10 | 0.9 | 69 | 76.67 |
| HLA-B*35:01 | FPNITNLCPFGEVF | 1 | 14 | 0.87 | 48.3 | 55.52 |
| HLA-B*35:01 | RFPNITNLCPF | 1 | 11 | 0.66 | 45.1 | 68.33 |
| HLA-B*35:01 | SVLYNSASF | 1 | 9 | 0.63 | 85.5 | 135.71 |
| HLA-B*35:01 | FTNVYADSF | 1 | 9 | 0.61 | 59.5 | 97.54 |
| HLA-B*35:01 | QPTESIVRF | 1 | 9 | 0.5 | 68.4 | 136.80 |
| HLA-B*35:01 | VRFPNITNLCPF | 1 | 12 | 0.4 | 78.3 | 195.75 |
| HLA-B*35:01 | SPTKLNLCFTNVY | 1 | 14 | 0.33 | 388 | 1175.76 |
| HLA-B*35:01 | SASFSTFKCY | 1 | 10 | 0.22 | 419.7 | 1907.73 |
| HLA-B*35:01 | IVRFPNITNLCPF | 1 | 13 | 0.22 | 105 | 477.27 |
| HLA-B*35:01 | NCVADYSVLY | 1 | 10 | 0.19 | 468 | 2463.16 |
| HLA-B*35:01 | YSVLYNSASF | 1 | 10 | 0.14 | 217.1 | 1550.71 |
| HLA-B*35:01 | SIVRFPNITNLCPF | 1 | 14 | 0.06 | 125.6 | 2093.33 |
| HLA-B*35:03 | FPNITNLCPF | 1 | 10 | 0.05 | 82.1 | 1642.00 |
| HLA-B*39:01 | YQPYRVVVL | 6 | 9 | 0.12 | 125.7 | 1047.50 |

La tabla muestra la puntuación total relacionada al procesamiento antigénico y el MHC IC50 usado como medida de la afinidad de interacción de un péptido con una molécula del MHC. Los mejores péptidos son aquellos con la puntuación total más alta y la MHC IC50 más baja, por ello se estableció el cociente MHC IC50/Puntuación total que indica que los péptidos con los valores más bajos son los mejores.

f) Inmunogenicidad de los complejos pMHC-I

A todos los péptidos asociados a su correspondiente molécula de MHC de clase I se les determinó su inmunogenicidad en ensayos *in silico*. A continuación, se presentan sólo aquellos que tuvieron puntuaciones positivas.

Tabla 32. Predicción de péptidos inmunogénicos con afinidad por moléculas del HLA-A y HLA-B de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Región constante de la que proviene | C1 (MHC IC50 / Puntuación Total) | Puntuación de Inmunogenicidad | C1 / Inmunogenicidad |
|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| HLA-B*35:01 | FPNITNLCPF | 1 | 2.83 | 0.10738 | 26.32 |
| HLA-A*68:01 | FASVYAWNR | 1 | 11.53 | 0.20423 | 56.45 |
| HLA-B*35:01 | NATRFASVY | 1 | 10.57 | 0.10001 | 105.69 |
| HLA-A*68:01 | SVYAWNRKR | 1 | 22.00 | 0.16546 | 132.96 |
| HLA-B*35:01 | FPNITNLCPFGEVF | 1 | 55.52 | 0.35454 | 156.59 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNV | 1 | 27.81 | 0.09988 | 278.46 |
| HLA-A*68:01 | YNYLYRLFR | 2 | 32.20 | 0.0918 | 350.80 |
| HLA-B*35:01 | RFPNITNLCPF | 1 | 68.33 | 0.13407 | 509.68 |
| HLA-A*02:02 | GKIADYNYKL | 2 | 97.73 | 0.09136 | 1069.69 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNV | 1 | 106.92 | 0.09988 | 1070.52 |
| HLA-A*24:02 | RFPNITNLCPF | 1 | 815.29 | 0.14037 | 5808.18 |
| HLA-B*39:01 | YQPYRVVVL | 6 | 1047.50 | 0.1409 | 7434.35 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNVY | 1 | 1152.82 | 0.13158 | 8761.37 |
| HLA-A*24:02 | CFTNVYADSF | 1 | 635.71 | 0.06141 | 10351.97 |
| HLA-A*24:02 | PYRVVLSF | 6 | 875.79 | 0.04074 | 21497.04 |
| HLA-A*24:02 | GNYNLYRLF | 2 | 494.76 | 0.02157 | 22937.50 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNVY | 1 | 3467.00 | 0.13158 | 26348.99 |
| HLA-A*24:02 | KVGGNYNYLYRLF | 2 | 7166.67 | 0.06532 | 109716.27 |
| HLA-A*24:02 | VLYNSASFSTF | 1 | 253.13 | 0.00217 | 116647.47 |

La tabla muestra la puntuación total relacionada al procesamiento antigénico y el MHC CI50 usado como medida de la afinidad de interacción de un péptido con una molécula del MHC. Los mejores péptidos son aquellos con la puntuación total más alta y la MHC CI50 más baja, por ello se estableció el cociente MHC CI50/Puntuación total que indica que los péptidos con los valores más bajos son los mejores.

g) Péptidos de las regiones conservadas del RDB de la proteína S que pueden ser procesados y presentados en moléculas del MHC-II de los mexicanos mestizos

i) Péptidos presentados en las moléculas del HLA-DQB1 de los mexicanos mestizos

Se obtuvieron 55 275 péptidos provenientes de las regiones constantes del RBD de la proteína S que tiene afinidad por moléculas del HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos. Tras realizar los ensayos *in silico* de predicción de procesamiento natural se obtuvieron 208 péptidos provenientes de las regiones constantes 1, 2 y 7 que pueden ser procesados y presentados naturalmente por estas moléculas. (Tablas 33-35).

Tabla 33. Predicción de péptidos de la región conservada 1 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado | Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado |
|---------------------------|-----------------|----------------|---------------------------|-----------------|----------------|
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 56 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 56 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 76.18 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 76.18 | HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:02 | ASFSTFKCYGVSPTK | 46 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 76.18 | HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVY | 60.3 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 77.34 | HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVY | 60.3 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 77.34 | HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVY | 60.3 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 77.34 | HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVY | 60.3 |
| HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 77.34 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:01 | SPTKLNLCFTNVYAD | 83.11 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | ASFSTFKCYGVSPTK | 33 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 35 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 35 | HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:02 | SFSTFKCYGVSPTK | 49.53 |
| HLA-DQA1*03:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 36 | HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 38.09 |
| HLA-DQA1*03:03/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 36 | HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 38.09 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 37 | HLA-DQA1*01:08/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 38.09 |
| HLA-DQA1*03:02/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 35.78 | HLA-DQA1*01:09/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 38.09 |
| HLA-DQA1*03:03/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 35.78 | HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 40.4 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | SPTKLNLCFTNVYAD | 40.4 | | | |

La tabla muestra los péptidos predichos que mejor interactúan con las moléculas HLA-DQB1.

Tabla 34. Predicción de péptidos de la región conservada 2 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado | Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado |
|---------------------------|------------------|----------------|---------------------------|------------------|----------------|
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 40 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 40 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 43 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 43 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 43 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 43 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 71.57 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 12 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 78.49 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 78.49 |
| HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 78.49 |
| HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 78.49 |
| HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 72.72 | HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 84.26 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 15 | HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 86.57 |
| HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 86.57 |
| HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*01:08/DQB1*03:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 86.57 |
| HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:01 | DEVROIAPGQTGKIA | 17 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 | HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:02 | DEVROIAPGQTGKIA | 52 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 19.62 | HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | KPFERDISTEIQAG | 40 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 19.62 | HLA-DQA1*03:02/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 14 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 21.93 | HLA-DQA1*03:03/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 14 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 21.93 | HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 17 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 21.93 | HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 17 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 13 | HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 17 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 13 | HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 17 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 14 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 14 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*03:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 16 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*03:02/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 16 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*03:03/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 16 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 17 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*03:01/DQB1*03:02 | KPFERDISTEIQAG | 12 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 |
| HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 17.31 | | | |

La tabla muestra los péptidos predichos que mejor interactúan con las moléculas HLA-DQB1.

Tabla 35. Predicción de péptidos de la región conservada 7 del RDB de la proteína S que pueden ser presentados por moléculas HLA-DQB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado | Alelo de MHC-I | Péptido | Rango ajustado |
|---------------------------|------------------|----------------|---------------------------|------------------|----------------|
| HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 | HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 72 |
| HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 80 |
| HLA-DQA1*05:10/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 | HLA-DQA1*02:01/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 81 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 45.23 | HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVNF | 83.11 |
| HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 84 |
| HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 84 |
| HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 85 |
| HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 85 |
| HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 56 |
| HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*05:09/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*05:10/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 66.76 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 85 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:08/DQB1*03:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 82 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 55.41 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:03 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*01:08/DQB1*03:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 94 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:04 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*03:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 106.2 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:05 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 109.66 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:06 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 83.11 |
| HLA-DQA1*02:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 111.97 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 47 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 113.12 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 |
| HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 113.12 | HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 113.12 | HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 113.12 | HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 |
| HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 113.12 | HLA-DQA1*05:07/DQB1*03:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 67 |
| HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 94 | HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*02:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 96 | HLA-DQA1*01:02/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*01:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*01:04/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*01:05/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:06/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:07/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*03:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:08/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 97 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 97 | HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 103.37 |
| HLA-DQA1*01:03/DQB1*03:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 94 | HLA-DQA1*03:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 103.37 |
| HLA-DQA1*05:04/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 | HLA-DQA1*02:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 |
| HLA-DQA1*05:05/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 | HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 |
| HLA-DQA1*05:06/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 | HLA-DQA1*05:03/DQB1*03:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 104.45 |

La tabla muestra los péptidos predichos que mejor interactúan con las moléculas HLA-DQB1.

ii) Péptidos presentados en las moléculas del HLA-DRB1 de los mexicanos mestizos

El primer ensayo con “Peptide binding to MHC class II molecules” predijo 2 961 péptidos diferentes, que se sometieron al ensayo de predicción de procesamiento natural. Se obtuvieron 45 péptidos que pueden ser procesados y presentados

naturalmente por las moléculas del HLA-DRB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos. (Tabla 36)

Tabla 36. Predicción de péptidos de las regiones conservadas del RDB de la proteína S presentados por moléculas del HLA-DRB1 de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Región constante de la que proviene | Rango ajustado |
|----------------|------------------|-------------------------------------|----------------|
| HLA-DRB1*04:05 | FPNITNLCPFGEVFN | 1 | 34 |
| HLA-DRB1*04:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 1 | 48 |
| HLA-DRB1*04:05 | SPTKLNDLCFTNVYAD | 1 | 53.1 |
| HLA-DRB1*04:01 | SPTKLNDLCFTNVYAD | 1 | 76.18 |
| HLA-DRB1*04:05 | ASFSTFKCYGVSPK | 1 | 17 |
| HLA-DRB1*04:01 | ASFSTFKCYGVSPK | 1 | 28 |
| HLA-DRB1*04:05 | SPTKLNDLCFTNVY | 1 | 63.53 |
| HLA-DRB1*04:01 | SPTKLNDLCFTNVY | 1 | 74.3 |
| HLA-DRB1*04:05 | SFSTFKCYGVSPK | 1 | 19.38 |
| HLA-DRB1*04:01 | SFSTFKCYGVSPK | 1 | 25.84 |
| HLA-DRB1*08:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 1 | 72 |
| HLA-DRB1*08:02 | SPTKLNDLCFTNVYAD | 1 | 96.96 |
| HLA-DRB1*08:02 | ASFSTFKCYGVSPK | 1 | 37 |
| HLA-DRB1*08:02 | SPTKLNDLCFTNVY | 1 | 93.68 |
| HLA-DRB1*08:02 | SFSTFKCYGVSPK | 1 | 35.53 |
| HLA-DRB1*04:01 | KPFERDISTEIQAG | 2 | 10 |
| HLA-DRB1*04:05 | KPFERDISTEIQAG | 2 | 26 |
| HLA-DRB1*04:05 | LPDDFTGCVIAWNSN | 2 | 39 |
| HLA-DRB1*04:01 | LPDDFTGCVIAWNSN | 2 | 59 |
| HLA-DRB1*04:05 | DSKVGGNYNLYRLFR | 2 | 47.33 |
| HLA-DRB1*04:01 | DSKVGGNYNLYRLFR | 2 | 62.33 |
| HLA-DRB1*04:05 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 2 | 47.33 |
| HLA-DRB1*04:01 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 2 | 70.41 |
| HLA-DRB1*04:01 | DEVQRQIAPGQTGKIA | 2 | 70 |
| HLA-DRB1*04:05 | DEVQRQIAPGQTGKIA | 2 | 75 |
| HLA-DRB1*08:02 | KPFERDISTEIQAG | 2 | 67 |
| HLA-DRB1*08:02 | LPDDFTGCVIAWNSN | 2 | 68 |
| HLA-DRB1*08:02 | DSKVGGNYNLYRLFR | 2 | 90.04 |
| HLA-DRB1*08:02 | LPDDFTGCVIAWNSNN | 2 | 71.57 |
| HLA-DRB1*08:02 | DEVQRQIAPGQTGKIA | 2 | 8.9 |
| HLA-DRB1*04:05 | GPKKSTNLVKNKCVN | 7 | 79 |
| HLA-DRB1*04:01 | GPKKSTNLVKNKCVN | 7 | 86 |
| HLA-DRB1*04:05 | ATVCGPKKSTNLVK | 7 | 90.45 |
| HLA-DRB1*04:01 | ATVCGPKKSTNLVK | 7 | 95.84 |
| HLA-DRB1*04:01 | TVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 81 |
| HLA-DRB1*04:05 | TVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 82 |
| HLA-DRB1*04:01 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 101.58 |
| HLA-DRB1*04:05 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 102.73 |
| HLA-DRB1*04:05 | ATVCGPKKSTNLVKN | 7 | 86 |
| HLA-DRB1*04:01 | ATVCGPKKSTNLVKN | 7 | 87 |
| HLA-DRB1*08:02 | GPKKSTNLVKNKCVN | 7 | 80 |
| HLA-DRB1*08:02 | ATVCGPKKSTNLVK | 7 | 85.07 |
| HLA-DRB1*08:02 | TVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 79 |
| HLA-DRB1*08:02 | ATVCGPKKSTNLVKNK | 7 | 96.96 |
| HLA-DRB1*08:02 | ATVCGPKKSTNLVKN | 7 | 83 |

La tabla muestra los péptidos predichos que mejor interactúan con las moléculas HLA-DQB1. El “Rango ajustado” es un valor numérico calculado por “Peptide binding to MHC class II molecules” de IEDB y permite determinar los péptidos que se asocian de mejor manera a moléculas del MHC-II. Mientras menor sea el rango ajustado, mejor será la interacción del péptido con la molécula del HLA-DRB1.

h) Inmunogenicidad de péptidos que pueden formar complejos pMHC-II

Usando “CD4 T cell immunogenicity prediction” de IEDB se identificaron posibles péptidos inmunogénicos en las regiones constantes del RBD de la proteína

S que podrían asociarse a moléculas del MHC-II. Los péptidos predichos se presentan en la tabla 37.

Tabla 37. Predicción de péptidos inmunogénicos de las regiones constantes del RBD de la proteína S que se asocian a moléculas del MHC-II.

| Péptido | Región constante de la que proviene | Puntuación de inmunogenicidad |
|------------------|--|--------------------------------------|
| SVYAWNRKRISNCVA | 1 | 80.3539 |
| DYSVLYNSASFSTFK | 1 | 84.9558 |
| ATRFASVYAWNRKRI | 1 | 85.3004 |
| NRKRISNCVADYSVL | 1 | 91.9235 |
| YNSASFSTFKCYGVS | 1 | 93.5069 |
| RVQPTEIVRFPNIT | 1 | 94.0946 |
| SNCVADYSVLYNSAS | 1 | 94.2793 |
| ESIVRFPNITNLCPF | 1 | 94.2975 |
| NDLCFTNVYADSFVI | 1 | 94.7285 |
| FSTFKCYGVSPTKLN | 1 | 95.126 |
| NLCPFGEVFNATRFA | 1 | 95.5438 |
| GEVFNATRFASVYAW | 1 | 96.1452 |
| PTKLNDLCFTNVYAD | 1 | 97.4162 |
| FPNITNLCPFGEVFN | 1 | 98.5728 |
| CYGVSPTKLNDLCFT | 1 | 99.2078 |
| YNYLYRLFRKSNLKP | 2 | 67.7729 |
| SNLKPFERDISTEIIY | 2 | 82.7824 |
| KVGGNYNYLYRLFRK | 2 | 90.3274 |
| RLFRKSNLKPFERDI | 2 | 91.9313 |
| FERDISTEIIYQAGST | 2 | 92.0997 |
| FTGCVIAWNSNNLDS | 2 | 92.6739 |
| RDISTEIIYQAGSTPC | 2 | 93.6146 |
| NNLDSKVGGNYNYLY | 2 | 95.5707 |
| IAWNSNNLDSKVGGN | 2 | 96.2653 |
| ADYNYKLPDDFTGCV | 2 | 96.9389 |
| GDEVQRQIAPGQTGKI | 2 | 97.2505 |
| QTGKIADYNYKLPDD | 2 | 98.4382 |
| KLPDDFTGCVIAWNS | 2 | 98.7566 |
| QIAPGQTGKIADYNY | 2 | 98.9678 |
| PKKSTNLVKNKCVNF | 7 | 92.0234 |
| CGPKKSTNLVKNKCV | 7 | 96.5435 |
| APATVCGPKKSTNLV | 7 | 97.7572 |

La puntuación de Inmunogenicidad es la proporcionada por la herramienta “CD4 T cell immunogenicity prediction” de IEDB; mientras mayor sea esta, más inmunogénico será el complejo pMHC.

Conociendo los posibles péptidos inmunogénicos, se buscó cuáles de estos se encontraban entre los que podían ser el resultado del procesamiento antigénico y además se podían asociar a moléculas del MHC de clase de II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

Se identificó un péptido de 15 aminoácidos proveniente de la región conservada 1 que adicionalmente también mostró una puntuación de antigenicidad protectora positiva.

Tabla 38. Predicción del péptido inmunogénico y su interacción con diferentes moléculas del MHC-II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos.

| Alelo de MHC-II | Péptido | Rango ajustado | Puntuación de inmunogenicidad | Antigenicidad protectora (Vaxijen v.2.0) |
|---------------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|--|
| HLA-DRB1*04:05 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 34 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 35 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 35 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*03:02/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 36 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*03:03/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 36 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*05:01/DQB1*03:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 37 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:01/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:02/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*04:04/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 47 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DRB1*04:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 48 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*06:01/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 56 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DQA1*06:02/DQB1*03:01 | FPNITNLCPFGEVFN | 56 | 98.5728 | 0.6487 |
| HLA-DRB1*08:02 | FPNITNLCPFGEVFN | 72 | 98.5728 | 0.6487 |

La puntuación de inmunogenicidad es la proporcionada por la herramienta “T cell class I pMHC immunogenicity predictor” de IEDB; mientras que la puntuación de antigenicidad protectora es proporcionada por VaxiJen v.2.0.

i) Epítomos para células B

Tabla 39. Epítomos lineales y conformacionales predichos en las regiones constantes del RBD de la proteína S del virus SARS-CoV-2.

| Predicción realizada con | Tipo de epítopo | Región constante en la que se encuentra | Inicio | Fin | Residuos |
|--------------------------|-----------------|---|--------|-----|---|
| ElliPro | Lineal | 1 | 327 | 364 | VRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVAD |
| BLEP 2.0 | Lineal | 1 | 329 | 363 | FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVA |
| ElliPro | Lineal | 1 | 329 | 364 | FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVAD |
| ElliPro | Lineal | 1 | 329 | 356 | FPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRK |
| KTA | Lineal | 1 | 333 | 339 | TNLCPFG |
| ESAP | Lineal | 1 | 352 | 357 | AWNRRK |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 352 | 356 | AWNRRK |
| KTA | Lineal | 1 | 359 | 371 | SNCVADYSVLYNS |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 363 | 368 | TRFASV |
| ElliPro | Lineal | 1 | 366 | 376 | SVLYNSASFST |
| BLEP 2.0 | Lineal | 1 | 369 | 393 | YNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFT |
| ElliPro | Lineal | 1 | 370 | 373 | NSAS |
| ElliPro | Lineal | 1 | 370 | 376 | NSASFST |
| ElliPro | Conformacional | 1 | 370 | 372 | NSA |
| KTA | Lineal | 1 | 376 | 385 | TFKCYGVSPT |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 376 | 389 | TFKCYGVSPTKLND |
| BLEP 2.0 | Lineal | 2 | 404 | 426 | GDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLP |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 408 | 415 | RQIAPGQT |
| ESAP | Lineal | 2 | 419 | 428 | ADYNYKLPDD |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 428 | 443 | DFTGCVIAWNSNNLDS |
| KTA | Lineal | 2 | 430 | 435 | TGCVIA |
| ESAP | Lineal | 2 | 437 | 442 | NSNNLD |
| ElliPro | Lineal | 2 | 437 | 452 | NSNNLDSKVGGNYYL |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 449 | 452 | YNYL |
| ESAP | Lineal | 2 | 455 | 468 | LFRKSNLKPFRDI |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 474 | 480 | QAGSTPC |
| ESAP | Lineal | 5 | 495 | 500 | YGFQPT |
| CBTOPE | Conformacional | 7 | 520 | 524 | APATV |

BLEP 2.0: Bepipred Linear Epitope Prediction 2.0. KTA: Kolaskar & Tongaonkar Antigenicity. ESAP: Emini Surface Accessibility Prediction.

DISCUSIÓN

Las investigaciones realizadas indican que las variantes del SARS-CoV-2 pueden presentar mutaciones que le permitan, entre otras cosas, evadir la respuesta inmune y alterar por lo tanto la efectividad de las vacunas, es por ello que con el fin de mitigar este efecto se decidió considerar sólo aquellas regiones del RBD que permanecían inalteradas en las 84 variantes reportadas en México entre enero y junio de 2021 (tabla 28), con la finalidad de tener cierta garantía de que los péptidos inmunogénicos y epítomos para células B encontrados mantuvieran su efectividad sin importar cuál de estas variantes esté causando la infección.

También es importante recordar que el haplotipo del MHC de un individuo contribuye en la respuesta inmune y por ende, en la efectividad de las vacunas, por ello, lo ideal sería diseñar vacunas personalizadas que garanticen el 100 % de efectividad (a nivel individuo), sin embargo, esto es sumamente complicado de conseguir, por lo que, resulta más sencillo trabajar con poblaciones emparentadas; por esta razón, el eje central de esta tesis fue la búsqueda alelos del MHC de clase I y II que se encuentran con mayor frecuencia entre los mexicanos mestizos, dichos alelos son: HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*68, HLA-B*35, HLA-B*39, HLA-B*40:02, HLADQB1*03:01, HLA-DQB1*03:02, HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*08 (tablas 9, 15, 21 y 27).

Analizando los resultados (tablas 4-8, 10-14, 16-20 y 22-26) se observa que, si bien existen diferencias en las frecuencias alélicas entre estados, de manera general, los alelos presentados como de mayor frecuencia en el país, son también los que tienen las mayores frecuencias en cada uno de los estados (HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*68, HLA-B*35, HLA-B*39, HLA-B*40:02, HLA-DQB1*03:01, HLADQB1*03:02, HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*08), por lo que, el usar específicamente a esos alelos

para los ensayos *in silico* permite tener cobertura sobre la mayor parte de la población mexicana.

Además, se consideró la identificación de péptidos inmunogénicos que puedan ser el resultado del procesamiento antigénico de secuencias peptídicas correspondientes a las regiones constantes identificadas en las 84 variantes del virus (tabla 29) y que, se ensamblen en las moléculas del MHC de clase I y II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos, obteniéndose complejos pMHC que pueden ser reconocidos por el TCR de linfocitos T e inducir su activación. Lo que garantizaría la activación de linfocitos T y más tarde, la producción de anticuerpos.

De hecho, son los linfocitos Tc los que se encargan de eliminar a las células infectadas por el virus, para lo cual necesitan de las instrucciones en forma de citocinas secretadas por los linfocitos Th1. Con la participación de estas dos poblaciones celulares se consigue mantener a raya la infección y en muchos casos, es posible que para el momento en el que se sintetizan los anticuerpos ya se haya erradicado por completo al virus.

Además, la misma producción de anticuerpos requiere de un proceso conocido como cooperación T-B en el que participan tanto los linfocitos B como los Tfh, porque, aunque es cierto que los anticuerpos se pueden producir sin la intervención de los linfocitos T, las células que los producen no desarrollan memoria inmunológica y tienen una esperanza de vida media relativamente corta.

Al asegurar la activación de linfocitos T, estos ayudarán a controlar o erradicar la infección viral y permitirán generar respuestas de anticuerpos duraderas, lo que se traduce en una adecuada respuesta inmune adaptativa inducida por la vacuna.

Para que se consiga esta activación de linfocitos T se requiere que primero los complejos pMHC que le son presentados sean inmunogénicos. Tras realizar los

ensayos *in silico* se identificaron 19 péptidos inmunogénicos que se asocian a moléculas del MHC-I de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos (tabla 32) y 1 péptido inmunogénico con afinidad por diversas moléculas del MHC-II de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos (tabla 38).

Ahora bien, como se mencionó en la metodología, se desea que la IC50 sea lo más pequeña posible, mientras que, la puntuación total y la puntuación de inmunogenicidad deben ser lo más grandes posibles, por ello, para buscar a los péptidos que mejor se ajusten a estas características se establecieron dos valores arbitrarios.

El primer valor arbitrario llamado C1 permite relacionar IC50 y la puntuación total a través de una división y cuyo valor indica (mientras más pequeño sea) que el péptido tiene una mayor probabilidad de ser generado por el procesamiento antigénico natural y se une con buena afinidad a la molécula del MHC-I correspondiente. El segundo valor, es resultado de una segunda división, pero entre C1 y la puntuación de inmunogenicidad, siendo nuevamente los mejores péptidos aquellos que tengan el resultado más pequeño, que nos indica que además de ser altamente probables de ser generados naturalmente y ensamblados en moléculas del MHC-I, producirán complejos pMHC con inmunogenicidades relativas altas.

Tomando en cuenta estos dos cálculos, en la tabla 32 se encuentran ordenados de manera descendente los péptidos inmunogénicos predichos para las moléculas del MHC-I de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos, comenzando con el que mejor se ajusta a las características descritas.

En cuanto al péptido para moléculas del MHC-II (tabla 38), se corroboró su inmunogenicidad mediante la plataforma bioinformática VaxiJen v.2.0., que predice inmunogenicidades bajo el nombre de “antigenicidad protectora”, observándose que

efectivamente, el péptido es inmunogénico. En la tabla 38 se presentan las moléculas del MHC-II con las que se predice que puede formar complejos pMHC, siendo la asociación más probable, mientras menor sea el valor del rango ajustado.

Si bien la predicción *in silico* establece que el péptido FPNITNLCPFGEVFN es el único inmunogénico, es factible suponer que *in vivo* se generen más péptidos inmunogénicos.

También hay que señalar que, los análisis realizados permitieron identificar un mayor número de epítomos y péptidos inmunogénicos en la región constante 1 del RBD (aminoácidos 319-402) en comparación con las otras regiones estudiadas. Más aún, el fragmento localizado entre las posiciones 327 y 364 presenta 6 epítomos lineales y 1 epítomo conformacional para células B, 8 péptidos inmunogénicos que se asocian con moléculas del MHC-I y 1 péptido inmunogénico que se une a moléculas del MHC-II, siendo esta la porción más rica en epítomos para células B y péptidos inmunogénicos, por lo que, esta región es de gran importancia para la realización de una posible vacuna (tablas 40 y 41).

Tabla 40. Posibles péptidos inmunogénicos y epítomos para células B predichos para las regiones constantes del RBD.

| Fragmento del RBD | Región constante de la que proviene | Epítomos lineales de células B | Epítomos conformacionales de células B | Péptidos inmunogénicos de clase I | Péptidos inmunogénicos de clase II |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| 327-364 | 1 | 6 | 1 | 8 | 1 |
| 366-396 | 1 | 5 | 2 | 4 | 0 |
| 404-428 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 416-428 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 449-474 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 |

Tabla 41. Fragmentos de las regiones constantes del RBD con mayor número de péptidos inmunogénicos y epítomos para células B predichos.

| Región constante | Epítomos lineales de células B | Epítomos conformacionales de células B | Péptidos inmunogénicos de clase I | Péptidos inmunogénicos de clase II |
|------------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 12 | 4 | 11 | 1 |
| 2 | 6 | 4 | 4 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 7 | 0 | 1 | 0 | 0 |

Finalmente, en el presente proyecto se consideraron los tres genomas reportados de la variante Delta entre enero y junio de 2021 (tabla 28), pero no se trabajó con la variante Omicron pues su aparición fue posterior al periodo de tiempo analizado, no obstante, conociendo las mutaciones que tiene esta variante en el RBD, es posible identificar si estas modifican alguno de los péptidos o epítomos aquí presentados.

Las mutaciones en el RBD de la variante Omicron son 15 y corresponden a G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y y Y505H. [71] Tras comparar estas mutaciones con la información de las tablas 32, 38 y 39 se encontró que, la mayoría de los péptidos inmunogénicos y casi la mitad de los epítomos para las células B no presentan ninguna de las mutaciones de esta variante y sólo 5 péptidos inmunogénicos con afinidad por moléculas del MHC-I, 1 péptido inmunogénico con afinidad por moléculas del MHC-II y 16 epítomos para células B presentan alguna de las mutaciones, pero se desconoce si estos cambios pueden afectar o no la inmunogenicidad de los péptidos, habría que continuar con los ensayos *in silico*. A continuación, se muestran los péptidos y epítomos predichos en el presente trabajo que no se ven afectados por las mutaciones de Omicron (tablas 42 y 43).

Tabla 42. Péptidos inmunogénicos predichos *in silico* que no se ven afectados por las mutaciones de la variante Omicron.

| Alelo de MHC-I | Péptido | Región constante de la que proviene | Inicio | Fin |
|----------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----|
| HLA-B*35:01 | RFPNITNLCPF | 1 | 328 | 338 |
| HLA-A*24:02 | RFPNITNLCPF | 1 | 328 | 338 |
| HLA-B*35:01 | FPNITNLCPF | 1 | 329 | 338 |
| HLA-B*35:01 | NATRFASVY | 1 | 343 | 351 |
| HLA-A*68:01 | FASVYAWNR | 1 | 347 | 355 |
| HLA-A*68:01 | SVYAWNRKR | 1 | 349 | 357 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNV | 1 | 386 | 395 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNV | 1 | 386 | 395 |
| HLA-A*02:02 | KLNDLCFTNVY | 1 | 386 | 396 |
| HLA-A*02:01 | KLNDLCFTNVY | 1 | 386 | 396 |
| HLA-A*24:02 | CFTNVYADSF | 1 | 391 | 400 |
| HLA-A*24:02 | GNYNYLYRLF | 2 | 447 | 456 |
| HLA-A*68:01 | YNYLYRLFR | 2 | 449 | 457 |
| HLA-A*24:02 | PYRVVVLSF | 6 | 507 | 515 |

Tabla 43. Epítomos para células B predichos *in silico* que no se ven afectados por las mutaciones de la variante Omicron.

| Predicción realizada con | Tipo de epítomo | Región constante en la que se encuentra | Inicio | Fin | Residuos |
|--------------------------|-----------------|---|--------|-----|-----------------|
| ESAP | Lineal | 1 | 352 | 357 | AWNRRKR |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 352 | 356 | AWNRRK |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 363 | 368 | TRFASV |
| KTA | Lineal | 1 | 376 | 385 | TFKCYGVSPT |
| CBTOPE | Conformacional | 1 | 376 | 389 | TFKCYGVSPTKLND |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 408 | 415 | RQIAPGQT |
| ESAP | Lineal | 2 | 419 | 428 | ADYNYKLPDD |
| KTA | Lineal | 2 | 430 | 435 | TGCVIA |
| ElliPro | Lineal | 2 | 437 | 452 | NSNNLDSKVGGNYYL |
| CBTOPE | Conformacional | 2 | 449 | 452 | YNYL |
| ESAP | Lineal | 2 | 455 | 468 | LFRKSNLKPFERDI |
| CBTOPE | Conformacional | 7 | 520 | 524 | APATV |

CONCLUSIONES

Mediante diversos ensayos *in silico* se encontraron: 19 péptidos inmunogénicos de clase I y 1 de clase II, que pueden ser presentados en las moléculas clásicas del MHC de mayor frecuencia en los mexicanos mestizos y 28 posibles epítomos para células B, 19 lineales y 9 conformacionales. Todos estos péptidos inmunogénicos y epítomos para células B se hallaron en 5 regiones del RBD de la proteína S del SARS-CoV-2 que permanecieron idénticas en las 84 variantes reportadas en México entre enero y junio de 2021; estas mismas regiones permanecen casi idénticas en las variantes que aparecieron a partir de julio de 2021 y hasta la fecha, por lo que, tras evaluar la secuencia peptídica de la variante BA.1 (Omicron), se encontró que 14 de los péptidos inmunogénicos y 12 de los epítomos para células B reportados en el presente trabajo aún se encontraban en el RBD de la proteína S de esta variante. Por ende, es factible continuar con el desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en las 5 regiones conservadas halladas, que sea específica para la población mexicana y que brinde protección contra las 84 variantes del virus citadas y contra las nuevas variantes que han surgido, disminuyendo la evasión inmune del virus y optimizando la respuesta celular y humoral montada contra él.

Finalmente, cabe señalar que, si llega a ser necesario actualizar las vacunas, se puede emplear esta misma metodología, pero con las variantes circulantes en el momento.

REFERENCIAS

1. Hernández, M., López, M. y Ortiz, V. (2021). COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD. En L. Pavón, M. C. Jiménez, M. E. Garcés y J. L. Maldonado (Ed.), *INMUNOLOGÍA MOLECULAR, CELULAR Y TRASLACIONAL* (2ª ed., pp. 139-150). Wolters Kluwer.
2. Kelly, A., & Trowsdale, J. (2019). Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics*, *71*(3), 161–170. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1082-2>
3. Trowsdale, J., & Knight, J. C. (2013). Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual review of genomics and human genetics*, *14*, 301–323. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212153455>
4. Rock, K. L., Reits, E., & Neefjes, J. (2016). Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends in immunology*, *37*(11), 724–737. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010>
5. Anthony Nolan Research Institute. (20 de septiembre de 2019). *Nomenclature for Factors of the HLA System*. Nomenclature. Recuperado el 11 de noviembre de 2021 de <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>
6. Becar, M., & Kasi, A. (2021). Physiology, MHC Class I. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
7. Wieczorek, M., Abualrous, E. T., Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Stolzenberg, S., Noé, F., & Freund, C. (2017). Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Frontiers in immunology*, *8*, 292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292>
8. Carlson, J. M., Listgarten, J., Pfeifer, N., Tan, V., Kadie, C., Walker, B. D., Ndung'u, T., Shapiro, R., Frater, J., Brumme, Z. L., Goulder, P. J., & Heckerman, D. (2012). Widespread impact of HLA restriction on immune control and escape pathways of HIV-1. *Journal of virology*, *86*(9), 5230–5243. <https://doi.org/10.1128/JVI.06728-11>
9. Shah, V. K., Firmal, P., Alam, A., Ganguly, D., & Chattopadhyay, S. (2020). Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Frontiers in immunology*, *11*, 1949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01949>

10. Tavasolian, F., Rashidi, M., Hatam, G. R., Jeddi, M., Hosseini, A. Z., Mosawi, S. H., Abdollahi, E., & Inman, R. D. (2021). HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19. *Frontiers in immunology*, *11*, 601886. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.601886>
11. Sanchez-Mazas A. (2020). HLA studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss medical weekly*, *150*, w20248. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20248>
12. Nguyen, A., David, J. K., Maden, S. K., Wood, M. A., Weeder, B. R., Nellore, A., & Thompson, R. F. (2020). Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of virology*, *94*(13), e00510-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20>
13. Novelli, A., Andreani, M., Biancolella, M., Liberatoscioli, L., Passarelli, C., Colona, V. L., Rogliani, P., Leonardis, F., Campana, A., Carsetti, R., Andreoni, M., Bernardini, S., Novelli, G., & Locatelli, F. (2020). HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA*, *96*(5), 610–614. <https://doi.org/10.1111/tan.14047>
14. Robledo, F., Ruiz, J. y Partida, S. (2021). EL SISTEMA INMUNOLÓGICO. En L. Pavón, M. C. Jiménez, M. E. Garcés y J. L. Maldonado (Ed.), *INMUNOLOGÍA MOLECULAR, CELULAR Y TRASLACIONAL* (2ª ed., pp. 139-150). Wolters Kluwer.
15. Chávez, A., Castro, O. y Bonifaz, L. (2021). LINFOCITOS T. En L. Pavón, M. C. Jiménez, M. E. Garcés y J. L. Maldonado (Ed.), *INMUNOLOGÍA MOLECULAR, CELULAR Y TRASLACIONAL* (2ª ed., pp. 139-150). Wolters Kluwer.
16. Abbas, A., Lichtman, A. y Pillai, S. (2012). *Inmunología celular y molecular*. ELSEVIER.
17. Cerban, F y Stempin, C. (2021). FAGOCITOSIS. En L. Pavón, M. C. Jiménez, M. E. Garcés y J. L. Maldonado (Ed.), *INMUNOLOGÍA MOLECULAR, CELULAR Y TRASLACIONAL* (2ª ed., pp. 139-150). Wolters Kluwer.
18. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-20127>

19. Gorbalenya, A., Baker, S., Baric, R., de Groot, R., Drosten, C., Gulyaeva, A., Haagmans, B., Lauber, C., Leontovich, A., Neuman, B., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L., Samborskiy, D., Sidorov, I., Sola, I. y Ziebuhr, J. (11 de febrero de 2020). *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group*. bioRxiv The Preprint Server for Biology.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1.full>
20. World Health Organization. (11 de febrero de 2020). *WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*. Recuperado el 21 de noviembre de 2021 de:
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
21. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192.
<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
22. Baltimore, D. (1971). Expression of animal virus genomes. *Bacteriological reviews*, 35(3), 235–241. <https://doi.org/10.1128/br.35.3.235-241.1971>
23. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y., & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*, 24(6), 490–502.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
24. Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M., & Sironi, M. (2017). Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends in microbiology*, 25(1), 35–48.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001>
25. Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202.
<https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>
26. Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J. J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R. A., Wu, Y. J., Peng, S. M., Huang, M., Xie, W. J., ... Shen, Y. (2020). Isolation of SARSCoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 286–

289. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x>
27. Li, X., Zhang, L., Chen, S., Ji, W., Li, C., & Ren, L. (2021). Recent progress on the mutations of SARS-CoV-2 spike protein and suggestions for prevention and controlling of the pandemic. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 93, 104971. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104971>
28. Organización Mundial de la Salud. (26 de noviembre de 2021). *Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2*. Recuperado el 1 de diciembre de 2021 de: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
29. Minskaia, E., Hertzog, T., Gorbalenya, A. E., Campanacci, V., Cambillau, C., Canard, B., & Ziebuhr, J. (2006). Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(13), 5108–5113. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508200103>
30. PANGO NETWORK. (s.f.). *What are Pango lineages?*. <https://www.pango.network/how-does-the-system-work/what-are-pangolineages/>
31. Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARSCoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*, 5(11), 1403–1407. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0770-5>
32. Hamed, S. M., Elkhatib, W. F., Khairalla, A. S., & Noreddin, A. M. (2021). Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology. *Scientific reports*, 11(1), 8435. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87713-x>
33. GISAID. (03 de diciembre de 2021). *Timecourse of clade distribution in collected sequences 2021-12-03*. Recuperado el 03 de diciembre de 2021 de <https://www.epicov.org/epi3/frontend#lightbox-1988303508>
34. Focosi, D., & Maggi, F. (2021). Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: Risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccines. *Reviews in medical virology*, 31(6), e2231. <https://doi.org/10.1002/rmv.2231>
35. Organización Mundial de la Salud. (26 de noviembre de 2021). *Clasificación de la variante ómicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 como variante*

preocupante. Recuperado el 1 de diciembre de 2021 de: [https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/es/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)

36. Weissman, D., Alameh, M. G., de Silva, T., Collini, P., Hornsby, H., Brown, R., LaBranche, C. C., Edwards, R. J., Sutherland, L., Santra, S., Mansouri, K., Gobeil, S., McDanal, C., Pardi, N., Hengartner, N., Lin, P., Tam, Y., Shaw, P. A., Lewis, M. G., Boesler, C., ... Montefiori, D. C. (2021). D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. *Cell host & microbe*, 29(1), 23–31.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.012>
37. NCBI. (s.f.). *Conserved Protein Domain Family SARS-CoV-2_Spike_S1_RBD*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cddsrv.cgi?uid=394827>
38. Yi, C., Sun, X., Ye, J., Ding, L., Liu, M., Yang, Z., Lu, X., Zhang, Y., Ma, L., Gu, W., Qu, A., Xu, J., Shi, Z., Ling, Z., & Sun, B. (2020). Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cellular & molecular immunology*, 17(6), 621–630. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0458-z>
39. Khan, A., Zia, T., Suleman, M., Khan, T., Ali, S. S., Abbasi, A. A., Mohammad, A., & Wei, D. Q. (2021). Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *Journal of cellular physiology*, 236(10), 7045–7057. <https://doi.org/10.1002/jcp.30367>
40. Castro, A., Carter, H. y Zanetti, M. (03 de febrero de 2021). *Potential global impact of the N501Y mutation on MHC-II presentation and immune escape*. bioRxiv The Preprint Server for Biology. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.02.429431v1.full>
41. Thomson, E. C., Rosen, L. E., Shepherd, J. G., Spreafico, R., da Silva Filipe, A., Wojcechowskyj, J. A., Davis, C., Piccoli, L., Pascall, D. J., Dillen, J., Lytras, S., Czudnochowski, N., Shah, R., Meury, M., Jesudason, N., De Marco, A., Li, K., Bassi, J., O'Toole, A., Pinto, D., ... Snell, G. (2021). Circulating SARS-CoV2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell*, 184(5), 1171–1187.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037>

42. Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C. O., Finkin, S., Schaefer-Babajew, D., Cipolla, M., Gaebler, C., Lieberman, J. A., Oliveira, T. Y., Yang, Z., Abernathy, M. E., Huey-Tubman, K. E., Hurley, A., Turroja, M., West, K. A., Gordon, K., Millard, K. G., Ramos, V., ... Nussenzweig, M. C. (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2021.01.15.426911. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>
43. Gonzalez-Galarza, F. F., McCabe, A., Santos, E., Jones, J., Takeshita, L., Ortega-Rivera, N. D., Cid-Pavon, G., Ramsbottom, K., Ghattaoraya, G., Alfirovic, A., Middleton, D., & Jones, A. R. (2020). Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic acids research*, 48(D1), D783–D788. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1029>
44. Shu, Y., & McCauley, J. (2017). GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 22(13), 30494. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494>
45. Elbe, S., & Buckland-Merrett, G. (2017). Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global challenges (Hoboken, NJ)*, 1(1), 33–46. <https://doi.org/10.1002/gch2.1018>
46. GISAID. (s.f.). *History*. About us. <https://www.gisaid.org/about-us/history/>
47. GISAID. (s.f.). *Acknowledgements*. About us. <https://www.gisaid.org/about-us/acknowledgements/>
48. GISAID. (s.f.). *Official Reference Sequence*. Official GISAID reference sequence. <https://www.epicov.org/epi3/frontend#149172>
49. Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., & Tamura, K. (2018). MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Molecular biology and evolution*, 35(6), 1547–1549. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
50. Edgar R. C. (2004). MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic acids research*, 32(5), 1792–1797. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh340>
51. Vita, R., Mahajan, S., Overton, J. A., Dhanda, S. K., Martini, S., Cantrell, J. R.,

- Wheeler, D. K., Sette, A., & Peters, B. (2019). The Immune Epitope Database (IEDB): 2018 update. *Nucleic acids research*, 47(D1), D339–D343. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1006>
52. Kim, Y., Ponomarenko, J., Zhu, Z., Tamang, D., Wang, P., Greenbaum, J., Lundegaard, C., Sette, A., Lund, O., Bourne, P. E., Nielsen, M., & Peters, B. (2012). Immune epitope database analysis resource. *Nucleic acids research*, 40(Web Server issue), W525–W530. <https://doi.org/10.1093/nar/gks438>
53. Nielsen, M., Lundegaard, C., Worning, P., Lauemøller, S. L., Lamberth, K., Buus, S., Brunak, S., & Lund, O. (2003). Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 12(5), 1007–1017. <https://doi.org/10.1110/ps.0239403>
54. Lundegaard, C., Lamberth, K., Harndahl, M., Buus, S., Lund, O., & Nielsen, M. (2008). NetMHC-3.0: accurate web accessible predictions of human, mouse and monkey MHC class I affinities for peptides of length 8-11. *Nucleic acids research*, 36(Web Server issue), W509–W512. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn202>
55. Andreatta, M., & Nielsen, M. (2016). Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 32(4), 511–517. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv639>
56. Peters, B., & Sette, A. (2005). Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method. *BMC bioinformatics*, 6, 132. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-6-132>
57. Sidney, J., Assarsson, E., Moore, C., Ngo, S., Pinilla, C., Sette, A., & Peters, B. (2008). Quantitative peptide binding motifs for 19 human and mouse MHC class I molecules derived using positional scanning combinatorial peptide libraries. *Immune research*, 4, 2. <https://doi.org/10.1186/1745-7580-4-2>
58. Calis, J. J., Maybeno, M., Greenbaum, J. A., Weiskopf, D., De Silva, A. D., Sette, A., Keşmir, C., & Peters, B. (2013). Properties of MHC class I presented peptides that enhance immunogenicity. *PLoS computational biology*, 9(10), e1003266. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003266>

59. Wang, P., Sidney, J., Kim, Y., Sette, A., Lund, O., Nielsen, M., & Peters, B. (2010). Peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. *BMC bioinformatics*, *11*, 568. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-568>
60. Wang, P., Sidney, J., Dow, C., Mothé, B., Sette, A., & Peters, B. (2008). A systematic assessment of MHC class II peptide binding predictions and evaluation of a consensus approach. *PLoS computational biology*, *4*(4), e1000048. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000048>
61. Sturniolo, T., Bono, E., Ding, J., Raddrizzani, L., Tuereci, O., Sahin, U., Braxenthaler, M., Gallazzi, F., Protti, M. P., Sinigaglia, F., & Hammer, J. (1999). Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA class II matrices. *Nature biotechnology*, *17*(6), 555–561. <https://doi.org/10.1038/9858>
62. Paul, S., Karosiene, E., Dhanda, S. K., Jurtz, V., Edwards, L., Nielsen, M., Sette, A., & Peters, B. (2018). Determination of a Predictive Cleavage Motif for Eluted Major Histocompatibility Complex Class II Ligands. *Frontiers in immunology*, *9*, 1795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01795>
63. Dhanda, S. K., Karosiene, E., Edwards, L., Grifoni, A., Paul, S., Andreatta, M., Weiskopf, D., Sidney, J., Nielsen, M., Peters, B., & Sette, A. (2018). Predicting HLA CD4 Immunogenicity in Human Populations. *Frontiers in immunology*, *9*, 1369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01369>
64. Doytchinova, I. A., & Flower, D. R. (2007). Identifying candidate subunit vaccines using an alignment-independent method based on principal amino acid properties. *Vaccine*, *25*(5), 856–866. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.09.032>
65. Doytchinova, I. A., & Flower, D. R. (2007). VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. *BMC bioinformatics*, *8*, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-4>
66. Jespersen, M. C., Peters, B., Nielsen, M., & Marcatili, P. (2017). BepiPred-2.0: improving sequence-based B-cell epitope prediction using conformational epitopes. *Nucleic acids research*, *45*(W1), W24–W29. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx346>
67. Emini, E. A., Hughes, J. V., Perlow, D. S., & Boger, J. (1985). Induction of hepatitis A virus-neutralizing antibody by a virus-specific synthetic peptide.

Journal of virology, 55(3), 836–839.
<https://doi.org/10.1128/JVI.55.3.836839.1985>

68. Kolaskar, A. S., & Tongaonkar, P. C. (1990). A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens. *FEBS letters*, 276(1-2), 172–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80535-q](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80535-q)
69. Ponomarenko, J., Bui, H. H., Li, W., Füsseder, N., Bourne, P. E., Sette, A., & Peters, B. (2008). ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. *BMC bioinformatics*, 9, 514. <https://doi.org/10.1186/14712105-9-514>
70. Ansari, H. R., & Raghava, G. P. (2010). Identification of conformational B-cell Epitopes in an antigen from its primary sequence. *Immunome research*, 6, 6. <https://doi.org/10.1186/1745-7580-6-6>
71. He, X., Hong, W., Pan, X., Lu, G., & Wei, X. (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*, 2(4), 838–845. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/mco2.110>

ANEXOS

Instituciones encargadas de recibir, procesar y/o depositar en GISAID la información de las variantes consultadas:

- Arión Genética en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica
- El Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- La Unidad de Investigación Médica de Yucatán (UIMY) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- La Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas (UIBZ) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- El Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- El Laboratorio Central de Epidemiología (LCE) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- Biomédicos de Mérida
- El Laboratorio de Infectología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en colaboración con el Centro de Investigación e Innovación en Virología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
- El Laboratorio de Biología Molecular del Centro Médico Naval SEMAR
- El Laboratorio de Inmunología del Centro de Investigación en Alimentación y

Desarrollo (CIAD), perteneciente al Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)

- El Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE)
- El Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina (CICSaB) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en colaboración con el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE)
- El laboratorio Central ADN de la Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva y Bioinformática
- El Centro Médico ABC
- El Centro de Diagnóstico “COVID-19-UABC-Tijuana”
- El Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina
- El Laboratorio de Secuenciación-Centro de Instrumentos perteneciente a la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
- Genolife
- Genomica Lab Molecular, Mexico
- El Hospital Fátima S.A. de C.V. en colaboración con el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- La Unidad de Medicina Genómica del Hospital General de México
- El Hospital Margarita Maza de Juárez
- El Hospital Sharp en colaboración con Microbial Genomics Laboratory y el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex)
- El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica

- El Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE)
- El laboratorio “Imágenes Diagnósticas de Mazatlán” en colaboración con Microbial Genomics Laboratory
- El Instituto Nacional de Cancerología en colaboración con el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
- Instituto Nacional de Cardiología (INC) en colaboración con el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)
- El Instituto de Biotecnología de la UNAM
- Salud Digna