



Universidad de la República
Facultad de Medicina
Escuela de Graduados
Programa para la Investigación Biomédica (Pro.In.Bio)

ASOCIACIÓN ENTRE EL HLA-C*06:02 Y RESPUESTA A TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-TNF α EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-SEVERA QUE SE ASISTEN EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS.

Autor: Asist. Dr. Diego López Da Motta.

Directora académica: Prof. Adj. Dra. Magdalena Vola
Tutora de especialidad: Ex. Asist. Dra. Patricia Levrero.

Montevideo, 20 de Diciembre 2024.

Tabla de contenido

Agradecimientos.....	3
Abreviaturas.....	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
Etiopatogenia de la psoriasis.....	9
Genética	9
Alteraciones inmunológicas en la psoriasis.....	16
Evaluación y seguimiento clínico de la psoriasis	19
Tratamientos de la psoriasis.....	19
Tratamientos sistémicos convencionales y pequeñas moléculas	20
Terapias biológicas	20
Farmacogenómica en psoriasis.....	24
Técnicas genéticas de tipificación.....	29
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	34
Hipótesis.....	34
Objetivos	34
1. Objetivo general:	34
2. Objetivos específicos:	34
MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
Diseño metodológico	35
Definiciones	36
Genotipificación de HLA-C*06:02	36
Extracción de ADN.....	37
Análisis cuantitativo y cualitativo de ADN	37
Análisis de secuencias de ADN	38
Análisis estadístico.....	40
Consideraciones éticas	40
Instituciones donde se desarrolló el proyecto	40
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN.....	58
CONCLUSIÓN	66
PERSPECTIVAS A FUTURO	68
BIBLIOGRAFÍA.....	69
ANEXOS.....	81
Anexo 1: Tablas para el cálculo de scores PASI y BSA.....	81

Anexo 2: Cuestionario DLQI.....	82
Anexo 3: Formularios Fondo Nacional de Recursos	84
Anexo 4: Carta de aprobación de Comité de Ética del Hospital de Clínicas.....	87
Anexo 5: Carta de información para pacientes y consentimiento informado	88
Anexo 6: Interpretación de resultados de los métodos de secuenciación.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 7: Secuenciaciones SNP	91
Anexo 8: Secuenciaciones PCR-SSO	100
Anexo 9: Secuenciaciones NGS.	117

Agradecimientos

- En primer lugar A la Prof. Adj. Dra María Ana Duhagon por su ayuda invaluable en el área de Genética, su apoyo incondicional y co-tutoría crucial en la realización de este proyecto.
- A la Asist. Dra. Cecilia Mathó por su imprescindible colaboración en el área de laboratorio, que me ayudó en todo momento a adquirir habilidades y conocimientos en el día a día, además de su disponibilidad ante los desafíos a los que me enfrenté en este período en un área nueva para mi.
- A la Prof. Adj. Magdalena Vola por poner a mi disposición sus conocimientos no solo del área clínica sino de investigación que fueron tan importantes en el desarrollo de la monografía.
- A la Ex. Asist. Dra. Patricia Levrero, fundadora de la Unidad de Psoriasis por su aporte en mi formación en el área de psoriasis y ayudarme en el inicio del proyecto en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes.
- A las Prof. Dra. Milka Bengochea, Prof. Agda. Dra. Adriana Tiscornia y Prof. Adj. Mariana Lorenzo por su apoyo desde el INDT fundamental en la corroboración del status genético de los pacientes y brindar su conocimiento también muy importante en mi formación en el trascurso de esta maestría.
- A los pacientes que de manera desinteresada se han prestado a colaborar en este proyecto y sin los cuales no hubiese sido posible.
- Finalmente a mis padres y a Marcos por siempre apoyarme en todos mis proyectos.

A todos ellos, gracias.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADNg: ADN genómico.

ARN: Ácido ribonucleico.

BSA: Body Surface Area (área de superficie corporal).

CDd: Células dendríticas dérmicas.

CDp: Células dendríticas plasmocitoides.

DLQI: Dermatology Life Quality Index (índice de calidad de vida en dermatología).

FNR: Fondo Nacional de Recursos.

Fracción Fab: Fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo.

Fracción Fc: Fragmento cristizable de un anticuerpo.

HLA: Sistema del antígeno leucocitario humano.

IFN: Interferón.

IL: Interleucina.

INDT: Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos.

Kb: Kilobases.

KIR: Killer cell immunoglobulin-like receptors (receptores tipo inmunoglobulina de las células NK).

Linfocitos TH: Linfocitos T helper (linfocitos T cooperadores).

MHC: Major histocompatibility complex (Complejo mayor de histocompatibilidad).

NGS: Next Generation Sequencing (Secuenciación de Próxima Generación).

Células NK: Natural killer cells (células asesinas naturales).

PASI: Psoriasis Area Severity Index (índice de la severidad del área de psoriasis).

pb: Pares de base.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PCR SBT: PCR Sequencing-based typing (tipaje HLA basado en la secuenciación sanger).

PCR SSO: PCR Sequence Specific Oligonucleotide probes (oligonucleótidos de secuencia específica).

PCR SSP: PCR Sequence Specific Primer (oligonucleótidos específicos de secuencia).

PGA: Physician Global Assessment (evaluación global del médico).

PUVA: Psoraleno con radiación ultravioleta UVA.

s/c: Subcutáneo

SA-PE: Estreptavidina R-ficoeritrina.

SNP: Single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido único).

TAE: Tris, Acetato y EDTA

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

UVB-be: Radiación ultravioleta B de banda estrecha.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta entre el 0,5 y el 11,5% de la población produciendo gran afectación de la calidad de vida. Dentro de los tratamientos existentes se destacan los biológicos que han revolucionado el tratamiento de la psoriasis pero hasta la fecha no se utilizan en la práctica clínica biomarcadores que pronostiquen el efecto de dichos fármacos sobre la enfermedad. Estudios en varias poblaciones sugieren que el alelo HLA-C*06:02, el alelo más importante en psoriasis, es marcador de mala respuesta a los anti-TNF α , sin embargo, hay estudios con resultados discordantes.

En este trabajo nos proponemos determinar la relación entre la presencia del alelo HLA-C*06:02 y la respuesta a los anti-TNF α en los pacientes que se asisten en la Unidad de Psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas.

Para lograr nuestro objetivo se realizó seguimiento de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con un fármaco anti-TNF α entre enero de 2020 y mayo 2022. A estos pacientes se les evaluó su respuesta clínica mediante los scores clínicos PASI, BSA y DLQI a la semana 0, 12, 24, 36 y 48. Se evaluaron datos antropométricos a la semana 0, 12, 24 y 48. Se extrajo ADN genómico de saliva para determinar si los pacientes poseen el alelo HLA-C*06:02. Esto se hizo mediante la detección del SNP rs4406273 subrogado al alelo HLA-C*06:02. Luego utilizamos la técnica PCR-SSO para detectar directamente el genotipo de HLA-C y confirmar la asociación con el SNP. También realizamos NGS de los pacientes positivos para corroborar el alelo de forma precisa. Finalmente mediante análisis estadístico, analizamos la asociación entre el alelo y la respuesta al tratamiento.

Se enrolaron 17 pacientes de los cuales 16 tienen psoriasis vulgar y 1 psoriasis pustulosa generalizada. De ellos todos iniciaron tratamiento con adalimumab. Del total de pacientes se observó que el 65% (11/17) tenían además artritis psoriásica.

De los 16 pacientes con psoriasis vulgar se encontraron 4 pacientes con el alelo HLA-C*06:02 y 12 sin el alelo. Se observó una respuesta PASI 75 en 50% (2/4) de los positivos y en el 83,3% (10/12) de los negativos ($p=0,0632$).

El alelo HLA-C*06:02 es el biomarcador más estudiado en farmacogenómica en psoriasis sobre todo con anti-TNF α . En nuestro estudio contamos con una población con una frecuencia alélica para dicho alelo de 23,5% (4/17), cifra menor a la esperada para pacientes con psoriasis que ronda un 50%. A su vez se encontró una fuerte asociación entre el SNP rs4406273 y el HLA*06:02 encontrando que 94,1% de los pacientes con el alelo tenían el SNP ($p= 0,0059$) lo que coincide con la literatura. En nuestro trabajo se observó una tendencia a una peor respuesta entre los positivos para el alelo HLA-C*06:02 pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Aún faltan estudios de mayor envergadura y datos a largo plazo para sacar mayores conclusiones con respecto al uso del HLA-C*06:02 como posible biomarcador en los pacientes con psoriasis en tratamiento con Anti-TNF α .

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y frecuente, afectando al 2% de la población mundial aproximadamente [1]. Sin embargo, dependiendo de la población y sus características este número varía del 0.51% al 11.43% [2-3]. Es más frecuente en cáucasicos y menos frecuente en asiáticos y africanos. La psoriasis puede aparecer a cualquier edad pero tiene dos picos de incidencia, uno entre los 20 y 30 años y otro entre los 50 y 60 años, y en 75% aparece antes de los 40 años y en el 35-50% antes de los 20 años [4].

Es una enfermedad que evoluciona en empujes y remisiones con un porcentaje de remisiones que varía de paciente a paciente [5].

La psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta sobre todo la piel y las faneras (cuero cabelludo y uñas) pero también puede estar asociada a artritis psoriásica en un 25-30% de los pacientes. Esta patología articular suele aparecer aproximadamente a los 10 años del diagnóstico de la psoriasis cutánea pero en un 10-15% se inicia antes. El diagnóstico es mediante criterios diagnósticos y siempre debe ser realizado por un reumatólogo que evaluará la clínica y solicitará la paraclínica correspondiente. Puede afectar las articulaciones (artritis), tendones (tendinitis), sus inserciones en los huesos (entesitis) y/o manifestarse como tumefacción de los dedos (dactilitis). La afectación ungueal es un sólido factor predictivo de artritis. Es fundamental el diagnóstico para evitar pérdida de función y destrucción articular que es irreversible [6].

A su vez puede asociarse a enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Ya desde hace varios años la psoriasis se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente, encontrando un riesgo 3 veces más alto de infarto de miocardio y una esperanza de vida de 3-5 años menor [7-8].

Otras comorbilidades son el hígado graso no alcohólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, fibrilación auricular, entre otras [9]. Es importante destacar las patologías psiquiátricas (depresión, ansiedad) asociadas a la psoriasis que juegan un rol fundamental en el desarrollo de la enfermedad pero también son consecuencia de presentar esta patología. Estas comorbilidades afectan muchísimo la calidad de vida de los pacientes [3; 10].

El diagnóstico de psoriasis es clínico, no requiriéndose de ninguna paraclínica para confirmarlo. Existen múltiples clasificaciones de la psoriasis. Según su morfología la presentación clínica más frecuente es la psoriasis vulgar que se caracteriza por placas eritematoescamosas con escama blanco-nacarada que no sobrepasa el eritema (**Figura 1A**). Esta dermatosis se localiza clásicamente en áreas electivas como codos, rodillas, cuero cabelludo y región presacra, pero cualquier área de la piel puede estar comprometida (**Figura 1B**). Otras formas clínicas según morfología son la eritrodérmica que compromete más del 90% de la superficie corporal y se caracteriza por eritema y descamación más o menos gruesa,

la psoriasis pustulosa generalizada que se caracteriza por pústulas diseminadas (**Figura 1C**), la localizada en palmas y plantas que se manifiesta con pústulas palmoplantares sobre base eritematosa y la psoriasis guttata que se caracteriza por pequeñas pápulas y placas eritematoescamosas diseminadas secundarias a una infección estreptocócica. Otra forma de clasificar a la psoriasis es según su localización existiendo la psoriasis de cuero cabelludo que se caracteriza por eritema y descamación del cuero cabelludo cuyo eritema no sobrepasa el borde de implantación del pelo. Otra es la psoriasis ungueal que ocurre en el 10-80% de los pacientes y se caracteriza por onicodistrofia sobre todo de las uñas de las manos y menos frecuente de los pies con algunas manifestaciones características como los pits ungueales y las manchas en aceite, entre otras. La psoriasis palmoplantar es otra variante que puede ser pustulosa o no pustulosa y es frecuente que sea la única manifestación de la psoriasis, siendo una forma clínica con gran afectación en la calidad de vida a pesar de su escaso porcentaje de compromiso corporal. La psoriasis inversa se localiza en áreas intertriginosas justamente contrarias a las localizaciones clásicas de la psoriasis (**Figura 1D**), la psoriasis genital que puede ser la única manifestación de la patología y finalmente la psoriasis mucosa que siendo muy infrecuente se localiza sobre todo en la lengua y se caracteriza por lengua geográfica. La mayoría de los casos de psoriasis son leves (70-80% aproximadamente) pero hay formas moderadas a severas. La presentación de estas formas clínicas difiere, al menos en parte, por su genética [2; 10-11].

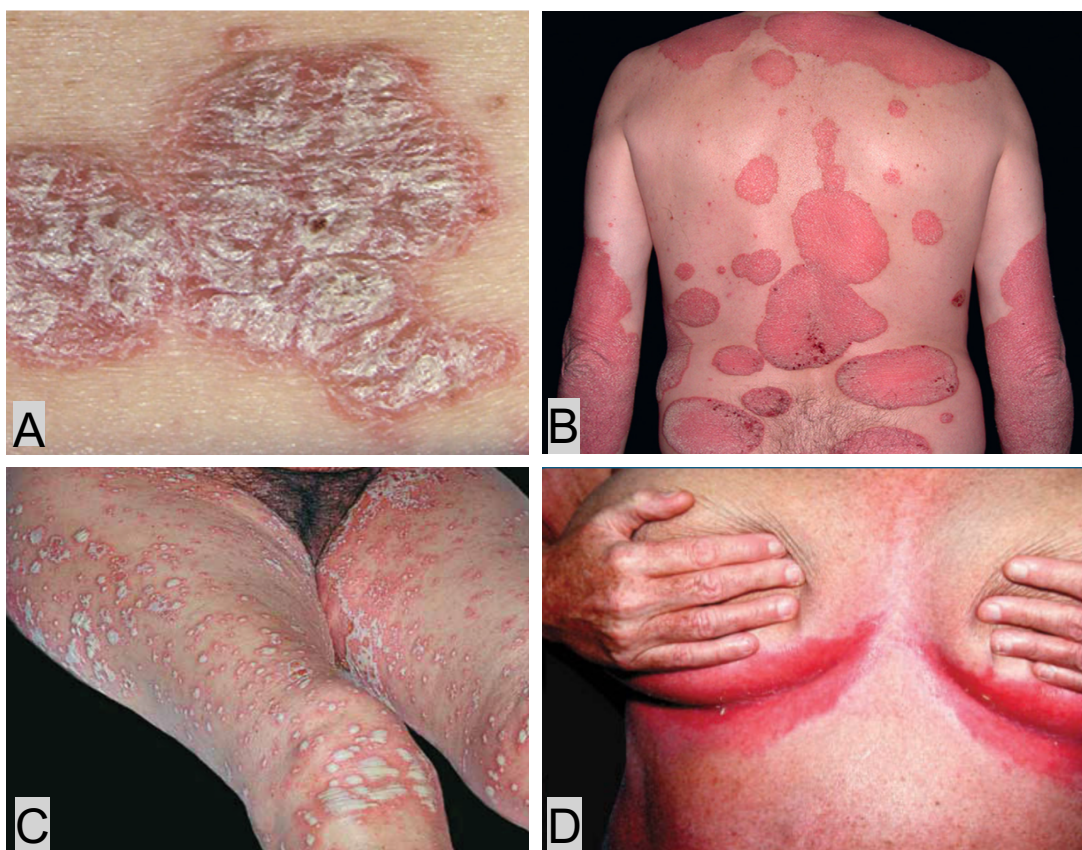


Figura 1. Formas clínicas de la psoriasis. A. Lesión elemental de la psoriasis vulgar. B. Psoriasis vulgar. C. Psoriasis pustulosa generalizada. D. Psoriasis invertida.

Figuras A y B obtenidas de Van de Kerkhof PCM, ét al [11].

Figura C obtenida de Van de Kerkhof PCM, ét al [11].

Figura D obtenida de: Wolff K, ét al[12].

Etiotopatogenia de la psoriasis.

Genética

La etiología de la psoriasis sigue siendo desconocida, pero se sabe que tiene una base genética poligénica. Es bien conocido que entre el 35-90% de los pacientes con psoriasis tienen antecedentes familiares de la patología; si ambos padres tienen psoriasis existe un riesgo alto (~50%) de que el hijo también la presente. La influencia genética es clara cuando se ve que existe el doble o triple de riesgo de padecer psoriasis en gemelos monocigóticos en comparación con dicigóticos. A su vez se puede observar que entre gemelos el fenotipo de psoriasis es similar apoyando que la genética no solo es importante en la predisposición sino también en el tipo de manifestación clínica de la patología [6].

Se han estudiado múltiples genes como factores de riesgo potenciales de psoriasis, dentro de los cuales se encuentran genes del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC), genes que codifican citoquinas inflamatorias y sus receptores, entre otros, creciendo año a año el número de genes implicados en la psoriasis [9; 13].

El MHC se divide en tres regiones: MHC de clase I, MHC de clase II y MHC de clase III. Los MHC de clase I y II codifican para las proteínas heterodiméricas transmembrana HLA clase I y II respectivamente, que son los antígenos de histocompatibilidad ubicados en la superficie de las células humanas [14].

La región MHC de clase I comprende diversos genes entre los cuales se destacan HLA-A, HLA-B y HLA-C que codifican las cadenas pesadas de las proteínas HLA-A, HLA-B y HLA-C respectivamente. Las proteínas clase I están formadas por una cadena pesada con 3 dominios globulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$) muy polimórficos unidos de forma no covalente a la beta 2 microglobulina ($\beta 2m$) monomórfica. La región MHC de clase II contiene la familia de genes DP, DQ y DR que codifican las cadenas alfa y beta del MHC clase II. Este está formado por 2 cadenas pesadas (una cadena alfa y otra beta) cada una con 2 dominios globulares ($\alpha 1$ y $\alpha 2$ o $\beta 1$ y $\beta 2$) (**Figura 2**). Las moléculas HLA de clase I y II son las encargadas de la presentación de los antígenos peptídicos, las clase I mediante los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ y las clase II mediante los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ [15].

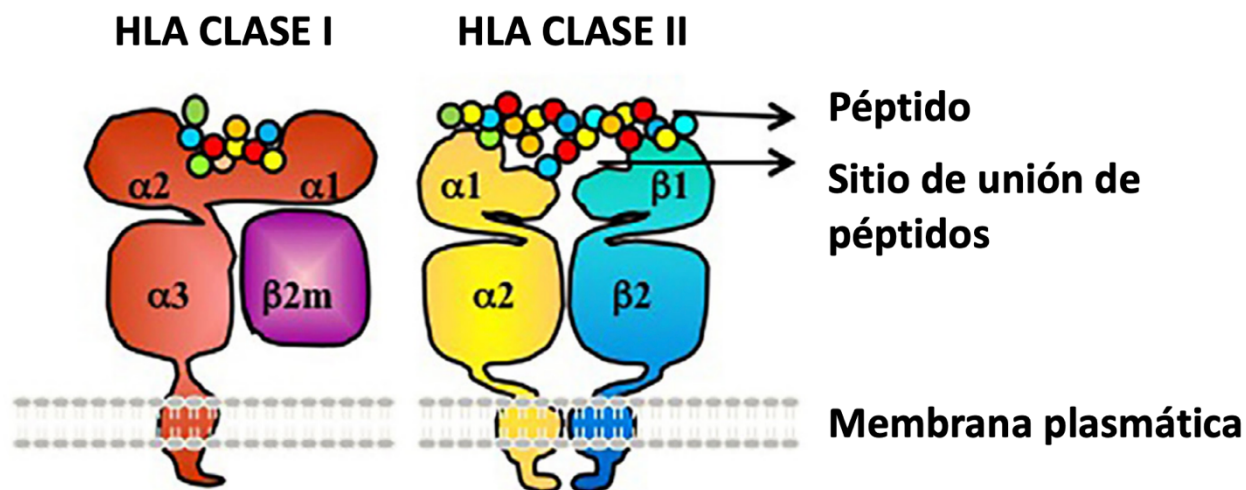


Figura 2. Configuración de moléculas HLA clase I y clase II.

Figura obtenida y adaptada de: Hickey MJ, et al [15].

Las moléculas de la región MHC de clase III no codifican moléculas HLA, pero contienen genes que codifican componentes del complemento, factor de necrosis tumoral α (TNF α), 21-hidroxilasa, entre otros factores. El rol biológico fundamental de las moléculas HLA es la regulación de la respuesta inmune y de ahí que mutaciones en estos genes están asociados a patologías de filiación inmunológica como la psoriasis. Es conocido que la mayoría de los genes asociados con la psoriasis codifican proteínas que participan de la función del sistema inmune innato y adaptativo como el TNF α , interferón (IFN), interleucina 23 (IL-23), interleucina 17 (IL-17), etc [16].

Se han implicado más de 1300 genes en la psoriasis destacándose los pertenecientes al MHC y dentro de estos los genes HLA [17]; los genes HLA son los más polimórficos en humanos existiendo 42 genes centrales y pseudogenes y 39627 alelos compilados hasta julio de 2024 en la base de datos HLA IPD-IMGT/HLA (release 3.57 julio 2024) [18].

Los genes HLA están localizados en el cromosoma 6p (brazo corto del cromosoma 6) (**Figura 3**), abarcando 3600 kilobases (Kb) de ADN. Estudios de asociación genética o ligamiento genético en la década de los 90 mostraron asociación entre la psoriasis y algunas regiones del genoma, que se denominaron PSORS. Dentro del cromosoma 6p se encuentra el *locus* PSORS1, el principal *locus* de susceptibilidad para el desarrollo de la psoriasis vulgar (30-50%) y se encuentra dentro de un segmento de 200 kb del MHC [19]. Dentro de este *locus* es que se encuentra el gen HLA-C, gen más importante en la patogenia de la psoriasis. Además del *locus* PSORS1 existen muchas otras regiones cromosómicas de predisposición a la psoriasis, algunas de ellas se describen en la **Tabla 1** [19-20].

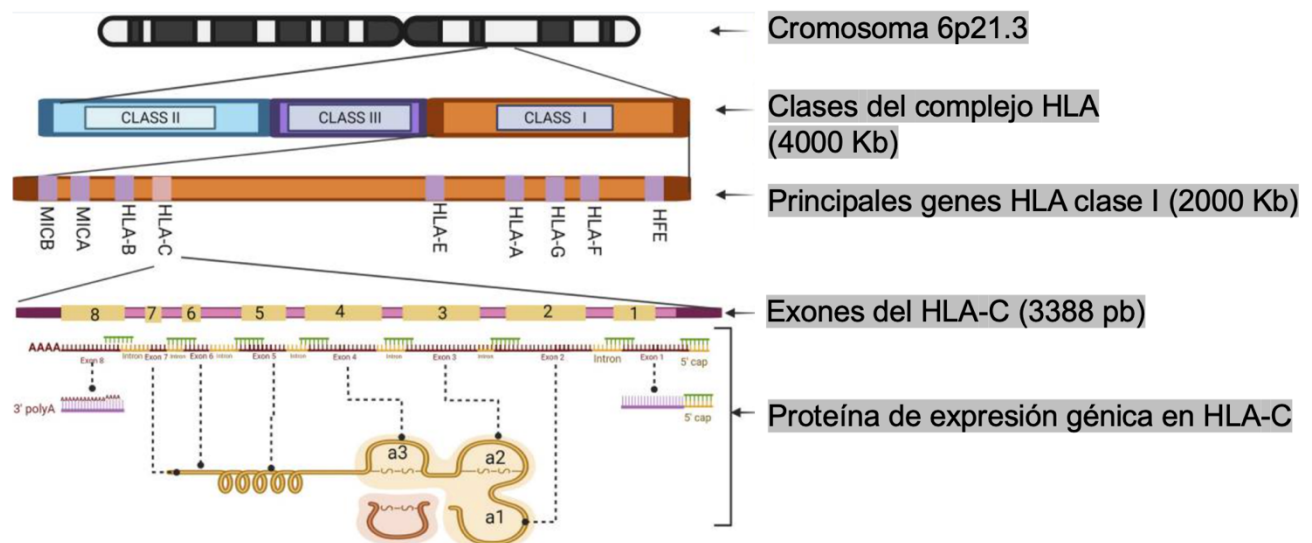


Figura 3. Localización exacta del gen HLA-C.

Figura obtenida y modificada de Velastegui E, et al [21].

Tabla 1. Loci más reconocidos de susceptibilidad en psoriasis. Tabla modificada de Bowcock AM, *ét al* [20] y Puig L, *ét al* [22].

PSORS	Localización en cromosoma	Genes asociados
PSORS1	6p21	Genes MHC clase I como el HLA-C
PSORS 2	17q25	SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR, CARD14
PSORS 3	4q34	IRF-2
PSORS 4	1q21	Dentro del complejo de diferenciación epidérmica (loricrina, filagrina, S100, late cornified envelope, Pglyrp3,4)
PSORS 5	3q21	SLC12A8, cistatina A, proteína con dedo de zinc 148
PSORS 6	19p13	JunB
PSORS 7	1p	PTPN22, IL23R
PSORS 8	16q12	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31-4q34	IL15
PSORS10	18p11	No determinado
PSORS11	5q31-5q33	IL12B
PSORS12	20q13	ZNF313/RNF114, ligasa de ubiquitina
PSORS13	6q21	TRAF3IP2

Gen HLA-C

El gen HLA-C presenta 8 exones distribuidos en 3388 pares de base (pb) con 18,3% de islas CpG y 66,1% de Guanina-Citosina haciendo al HLA-C susceptible al silenciamiento epigenético como la metilación [21; 23-24] (**Figura 3**). Esto explicaría al menos en parte como diferentes desencadenantes ambientales podrían iniciar o alterar la evolución de la psoriasis [25].

En primera instancia es importante conocer la nomenclatura del sistema HLA. En la **Figura 4** podemos decodificar el significado de cada carácter de este sistema. Los sufijos adicionales que se encuentran al final nos indican la forma de expresión de los genes. El sufijo N (*null*) indica genes que no codifican proteínas, el L (*low*) indica que el gen codifica una proteína de baja expresión; S (*secreted*) que codifica moléculas que no se expresan en la superficie celular, C (*cytoplasm*) que codifica un producto expresado en el citoplasma; A (*aberrant*) cuando no se conoce donde ocurre la expresión y Q (*questionable*) cuando aún no se sabe si la mutación genera modificación en la expresión [26]. Los conceptos de nomenclatura se discuten y actualizan periódicamente por parte de un comité en la base de datos HLA Nomenclature (<https://hla.alleles.org/>).

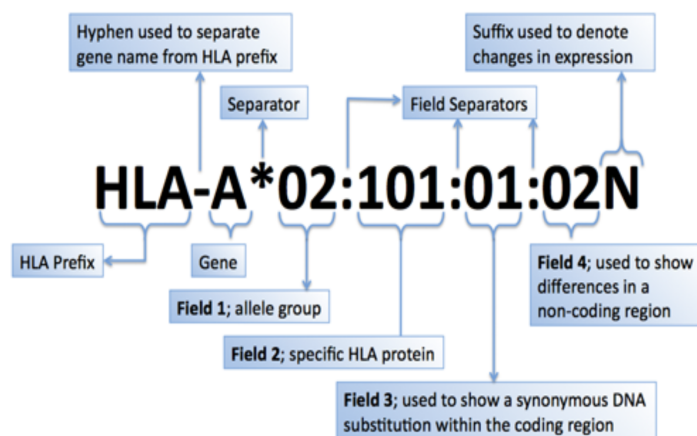


Figura 4. Nomenclatura del sistema HLA. En la figura se ejemplifica la nomenclatura HLA; en este caso el gen HLA-A contiene el grupo alélico 02 que codifica al antígeno. Los siguientes dígitos corresponden a la proteína 101 y los últimos dígitos a regiones codificantes sinónimas y no codificantes. *Figura obtenida de:* <https://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>.

El HLA-C presenta 8454 alelos (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>, compilados hasta julio 2024). Dentro de este gen se encuentra el grupo alélico HLA Cw6 (por tipificación serológica) que presenta a su vez 627 variantes alélicas y dentro de ellas ubicamos a nivel molecular al alelo HLA-C*06:02 (resultado de búsqueda con término C*06, <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>), principal alelo de susceptibilidad genética de la psoriasis. Existen otras variantes genéticas importantes asociadas a la psoriasis como son los polimorfismos de genes como el del TNF α , IL-12, IL-23, entre otros [9; 18].

El HLA-C*06:02 aumenta el riesgo de presentar psoriasis entre 13 y 25 veces. Este alelo está asociado a su vez a una psoriasis de inicio precoz y a pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad por lo que algunos médicos la llaman psoriasis tipo I cuando los pacientes cumplen estas características. La psoriasis tipo II se la llama clásicamente a la que inicia entre los 50 y 60 años, sin antecedentes familiares y que no presenta la mutación en este grupo alélico [27-28].

Se ha relacionado la presencia del alelo HLA-C*06:02 a una mayor remisión de la patología durante el embarazo en pacientes con psoriasis. Sin embargo, la evidencia aún es escasa para confirmar esta afirmación [29].

Existe evidencia suficiente para afirmar la asociación de la psoriasis con el tabaquismo y los eventos vitales estresantes, pero pocos estudios han estudiado su interacción con el genotipo del paciente. Algunos estudios han encontrado que los pacientes con el alelo HLA-C*06:02 presentaban mayor riesgo de desarrollar psoriasis si eran tabaquistas intensos o si

presentaban un evento vital estresante en comparación con los que no lo poseían, pero estos resultados no se han podido replicar en otros estudios [30].

Es bien conocida la asociación entre la psoriasis y la patología cardiovascular (hipertensión, sobrepeso/obesidad, diabetes) [31]. Algunos estudios como el de Queiro *et al* han investigado su posible conexión con el HLA-C*06:02; ellos realizaron un estudio observacional en 400 pacientes y compararon las patologías cardiovasculares de los pacientes con el alelo y sin el alelo mutado encontrando un mejor perfil cardiometabólico en los pacientes con el alelo, observando una menor frecuencia de hipertensión, un menor índice de masa corporal y cintura abdominal [32].

Otros estudios han encontrado sinergismo entre la presencia del HLA-C*06:02 y el sobrepeso con el riesgo de desarrollar psoriasis en comparación a los pacientes sin el alelo. Este mayor riesgo podría ser secundario a un efecto proinflamatorio sinérgico entre el alelo y la adiposidad [30]. A pesar de estas afirmaciones aún son necesarios más estudios para aclarar el rol real de este alelo con el perfil cardiovascular de los pacientes con psoriasis.

Con respecto a las infecciones faríngeas estreptocócicas se ha podido encontrar que los pacientes con psoriasis que tienen el alelo mutado presentan mayor número de episodios de estas infecciones durante la vida y mayores empujes de su enfermedad psoriática asociados a éstas [33].

Dentro de los fenotipos de la psoriasis se ha podido confirmar una fuerte asociación entre el alelo HLA-C*06:02 y la psoriasis guttata pudiéndose encontrar en algunas series en hasta el 100% de los pacientes con esta forma clínica de psoriasis. Por otro lado la psoriasis pustulosa palmoplantar presenta el alelo mutado en la minoría de los pacientes lo que apoya el concepto cada vez más arraigado que la psoriasis pustulosa palmoplantar o llamada en los últimos años pustulosis palmoplantar es una patología diferente de la psoriasis [34].

Una característica infrecuente en la psoriasis es la fotosensibilidad observándose en pocos pacientes y se ha asociado a la presencia del alelo HLA-C*06:02 [35].

Se ha observado que los pacientes con el alelo mutado presentan un compromiso más extenso de tronco y miembros y mayor frecuencia de fenómeno de koebner (reproducción de las lesiones tras traumatismos). A su vez en estos pacientes se ha observado menor compromiso ungueal y de cuero cabelludo en comparación con los HLA-C*06:02 negativos [33].

Los pacientes con psoriasis presentan artritis psoriática en un tercio de los casos aproximadamente. Como ocurre con la psoriasis cutánea se ha asociado el alelo HLA-C*06:02 a la artritis aunque este alelo confiere mayor riesgo de psoriasis cutánea que de artritis. A su vez se ha asociado a artritis de comienzo más temprano, con marcados antecedentes familiares y mayor latencia entre la aparición de la psoriasis cutánea y artritis [36]. Sin embargo, hay otros autores que encontraron al alelo como protector para el desarrollo de

artritis psoriática [37] . Los resultados de los diferentes estudios son mixtos por lo que no se ha podido demostrar la asociación entre este alelo y la artritis psoriática [34].

La relación del alelo HLA-C*06:02 con el VIH aún está por dilucidarse, pero en algunos estudios se ha observado que hasta un 80% de los individuos con psoriasis y VIH tenían el alelo mutado en contrapartida con un 24,5% de los pacientes VIH sin psoriasis. A su vez se ha reportado que este alelo mutado podría controlar la infección por VIH a largo plazo [34].

El locus de susceptibilidad a la psoriasis PSORS1 es el que muestra una asociación más fuerte con la psoriasis [38-39] y se conoce que el 60% aproximadamente de los pacientes con psoriasis presentan un alelo HLA-C*0602 en PSORS1 variando estos porcentajes de acuerdo a diferentes poblaciones, siendo esto más frecuente en caucásicos. La presencia de este alelo es aún mayor entre individuos con psoriasis moderada-severa [40]. En contrapartida con esto en población no psoriática el porcentaje de pacientes con el alelo ronda en el 10% aproximadamente [41].

El riesgo relativo de padecer la enfermedad es 2,5 veces superior en pacientes homocigotos para este alelo que en pacientes heterocigotos [42-44].

Existen varias teorías de la conexión existente entre polimorfismos del gen HLA-C y la psoriasis y otras enfermedades inmunomediadas. Una de las más estudiadas y relevantes es la interacción entre el HLA-C y los receptores KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*) de las células NK (*natural killer*). La función principal del HLA-C es la de presentar péptidos a linfocitos T citotóxicos pero también funciona como ligando para los receptores KIR con la consiguiente activación o inhibición del sistema inmune innato dependiendo del tipo de unión con los receptores. Las células NK no reconocen la proteína que presentan las moléculas HLA-C pero sí a un aminoácido en la posición 80 de la molécula de HLA-C [45]. Si este aminoácido es aspartato se lo clasifica al HLA-C como C1 y si es lisina como C2. Las moléculas HLA-C1 son capaces de estimular a algunos receptores KIR y las C2 a otros, y existen a su vez receptores KIR activadores y otros inhibitorios. No obstante, la fuerza de ese estímulo no siempre es la misma, pudiendo esta unión llevar a un efecto inhibidor o activador del sistema inmune. En el caso del HLA-C*06:02 es un C2 que si se une a un receptor KIR2DL1 tiene una función inhibitoria y si se une al receptor KIR2DS1 tiene una función activadora que normalmente esta última es una unión más débil (**Figura 5**). Se cree que si lo que predomina es una interacción HLA-C/KIR activadora habría mayor probabilidad del desarrollo de patologías inmunomediadas como la psoriasis. Esto explicaría al menos en parte la intrincada relación entre la activación del sistema inmune innato (autoinflamación) y adaptativo (autoinmunidad) en la psoriasis cuando existe mutación del HLA-C [21; 46-51].

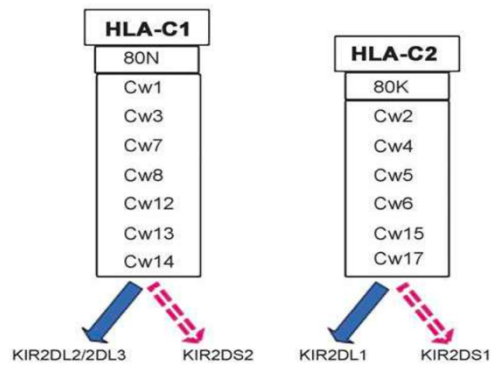


Figura 5. Unión de HLA-C a receptores KIR. En esta figura destacamos que el receptor KIR inhibitorio KIR2DL1 reconoce a los HLA-C2 con lisina en la posición 80 incluyendo estos al HLA-C*06 (Cw6). El receptor KIR activador KIR2DS1 reconoce los mismos HLA-C pero mediante una unión más débil (representado por una flecha más fina y cortada)

Figura obtenida de: Sabouri Ghannad M, et al [52].

Alteraciones inmunológicas en la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada que involucra alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo destacándose el rol de los linfocitos T cutáneos, las células dendríticas, queratinocitos y melanocitos con la liberación subsecuente de una variedad de citoquinas y otros mediadores solubles [53-54]. Todavía no se considera una enfermedad autoinmune porque no se ha encontrado un autoantígeno específico pero se sabe que sobre una base genética (ya comentada anteriormente) actuarían ciertos desencadenantes (estrés, traumatismos, infecciones, hipocalcemia, embarazo, fármacos, alcoholismo, tabaquismo, aumento de peso corporal) que estimularían la hiperproliferación de los queratinocitos y contribuirían al aumento de la inflamación tanto cutánea como sistémica implicada en sus asociaciones tales como son el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y artritis psoriásica [2].

Se cree que estos diferentes desencadenantes llevarían a que se libere ADN y ARN de los queratinocitos, que estos se unirían a la catelicidina LL37 y ADAMTSL5 de los queratinocitos y melanocitos respectivamente y así estos actuarían de antígenos, se unirían a las células dendríticas plasmocitoides (CDp) y a las células dendríticas dérmicas (CDd) en la evolución y estas presentarían los antígenos a linfocitos TH0 que frente a diferentes estímulos se diferenciarían a un perfil TH1, TH17 o TH22 [55-56]. Los linfocitos TH1 liberarían $\text{TNF}\alpha$, IFN e IL-2 frente al estímulo de la IL-12, los TH17 liberarían IL-17 e IL-22 cuando son estimulados por la IL-23 y los TH22 liberarían IL-22 [57-58].

Las moléculas TH1 estimulan a los queratinocitos para que liberen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) lo que se traduce clínicamente en eritema y participan a su vez a

la amplificación de la respuesta inmunológica TH17 y TH22. Los TH17 llevan a la migración de linfocitos, neutrófilos y macrófagos a la piel produciendo infiltración y los TH22 estimulan la proliferación epidérmica disminuyendo a su vez su diferenciación traduciéndose esto como escama. La etiopatogenia de la psoriasis se resume en la **Figura 6** [59-61].

También están involucrados linfocitos T no convencionales como los linfocitos NK, linfocitos T $\gamma\delta$ y las células linfoides innatas y existen alteraciones de la vía JAK-STAT [59; 62].

Para inhibir la inflamación subyacente en la psoriasis existen múltiples tratamientos tanto tópicos (lociones, espumas, champús, cremas o ungüentos), físicos (fototerapia o láser) o sistémicos (comprimidos o inyectables) con diferentes niveles de eficacia [2].

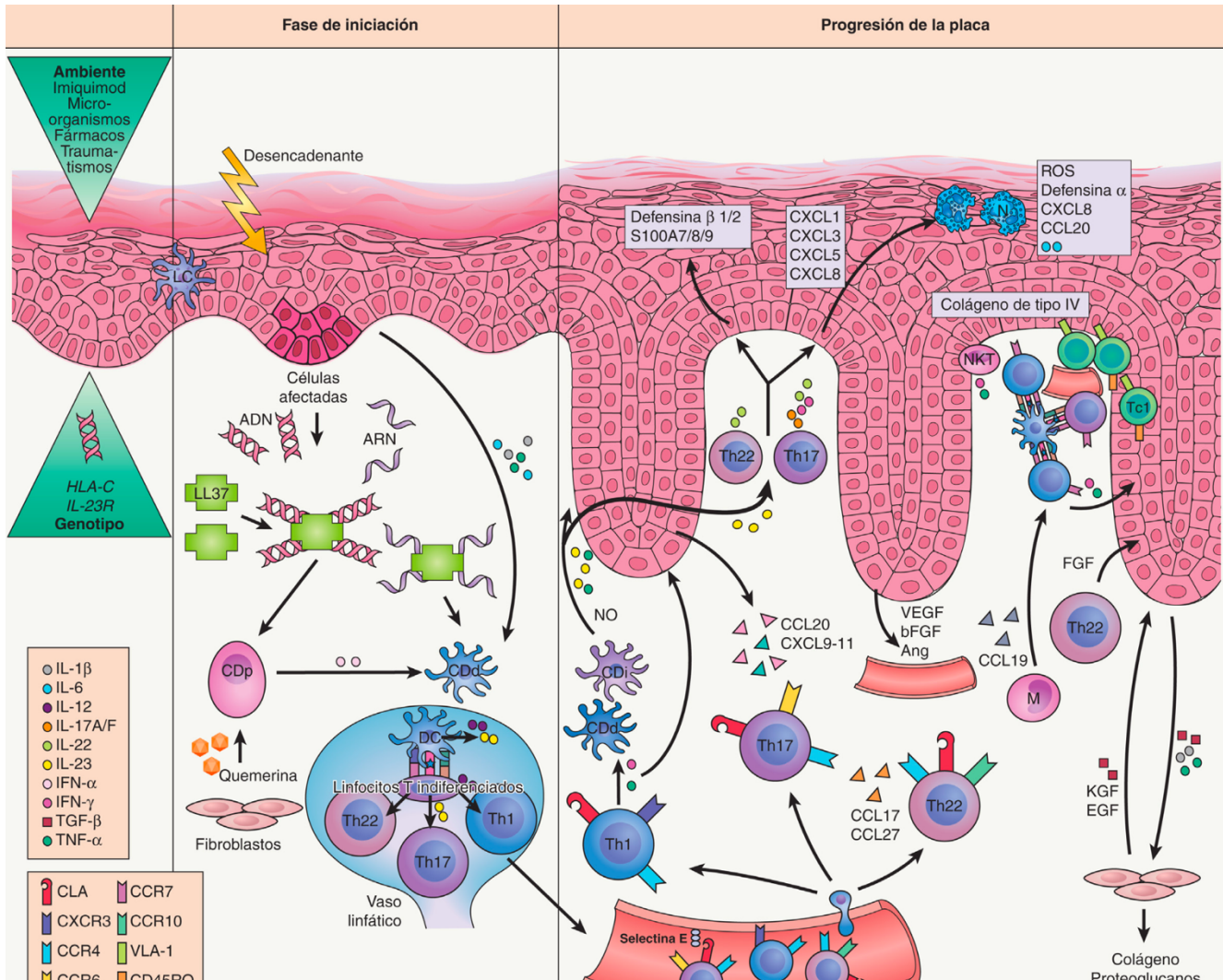


Figura 6. Etiopatogenia de la psoriasis.

interferón α (IFN- α); células dendríticas plasmocitoides (CDp); CD dérmicas (CDd); interleucina 1 (IL-1); el factor de necrosis tumoral α (TNF α); linfocitos T cooperadores 1 (Th1); antígeno de linfocito cutáneo [CLA]; el receptor 3 de CXC-quimiocina [CXCR3]; el receptor 4 de CC-quimiocina [CCR4]; neutrófilos (N); especies reactivas del oxígeno (ROS), CD inflamatorias (CDi), radicales de óxido nítrico (NO), linfocitos T citolíticos naturales (NKT), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); angiopoyetina (Ang); macrófagos (M); linfocitos T citotóxicos CD8+ de memoria (Tc1); antígeno 1 muy tardío (VLA-1); factor de crecimiento transformador β (TGF- β); factor de crecimiento de queratinocitos (KGF); factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Figura obtenida de: Van de Kerkhof PCM, et al [11].

Evaluación y seguimiento clínico de la psoriasis

En la psoriasis cutánea, la elección del tipo de tratamiento dependerá entre otras cosas de la severidad de la enfermedad, definida por varios scores, siendo los más utilizados: *Body Surface Area* (BSA), *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) y *Dermatology Quality of life Index* (DLQI). El BSA considera el área corporal comprometida, cuando es menor a 10% se considera una psoriasis leve y cuando es mayor a 10% moderada-severa. El PASI es una medida más específica para cuantificar la extensión y severidad de la psoriasis; no solo incluye el BSA sino que también considera el eritema, la escama y el grosor de las placas de psoriasis, generando un score de 0 a 72. Cuando este score es mayor a 10 se considera una psoriasis moderada-severa. El PASI es la herramienta más utilizada para seguir la respuesta a los tratamientos. Dependiendo del tipo de tratamiento se define como paciente respondedor a una terapia a aquel que alcance una respuesta PASI 50, 75 o 90 entre las semanas 12 a 16 que se define como una mejoría del 50, 75 o 90% del valor inicial del PASI respectivamente. El BSA y el PASI son scores que se determinan con la evaluación de ciertos signos y ponderaciones de los mismos detallados en el **Anexo 1**. Actualmente estos scores se calculan mediante el uso de calculadoras web o el uso de aplicaciones para celulares móviles tales como psoriasiscalc (<https://aedv.es/recursos-aedv/calculadoras/>). El DLQI es un índice que evalúa la afectación en la calidad de vida de los pacientes con psoriasis. Incluye 10 preguntas clasificadas en 6 dominios (síntomas y sentimientos, actividades diarias, actividades recreativas, trabajo y estudio, relaciones personales y tratamiento). Los pacientes deben responder cada una de ellas según el grado de afectación de la enfermedad en su vida en la última semana, pudiendo puntuar de 0 a 3 cada pregunta (**Anexo 2**). El score total varía de 0 a 30, considerándose una psoriasis severa cuando éste es mayor a 10 [2; 44; 63].

Tratamientos de la psoriasis

La mayoría de los pacientes con psoriasis leve-moderada logran controlar la enfermedad con tratamientos tópicos. Estos tratamientos incluyen los corticoides tópicos, inhibidores de calcineurina, análogos de la vitamina D y retinoides tópicos, entre otros que pueden ser formulados en forma de crema, champú, loción, ungüento, etc. Sin embargo, los pacientes con psoriasis moderada-severa requieren tratamiento físico o sistémico. Dentro del tratamiento físicos se encuentra la fototerapia UVB-be o PUVA que puede aplicarse de forma localizada o generalizada de acuerdo a la extensión de la enfermedad, este tipo de tratamientos emiten radiación ultravioleta de forma controlada con su consiguiente efecto antiinflamatorio. Han demostrado seguridad y eficacia por lo que son una excelente opción terapéutica aún hoy en día [64]. Otro tipo de terapia lumínica es el láser excímer que se utiliza ya hace más de 20 años sobre todo en casos de psoriasis leve-moderadas resistentes a los tratamientos tópicos [65]. Dentro de los sistémicos los más novedosos y eficaces son los llamados tratamientos biológicos que son anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión que

bloquean citoquinas específicas o receptores de citoquinas, críticos en la cascada inflamatoria característica de esta enfermedad [2]. Dentro de los algoritmos terapéuticos más conservadores, estos fármacos son utilizados en pacientes que no responden a las terapias sistémicas clásicas o si éstas están contraindicadas. Se pueden utilizar en monoterapia o combinados con otros tratamientos y tienen en general una respuesta más mantenida en el tiempo que los tratamientos sistémicos estándar o convencionales (metotrexato, ciclosporina A, acitretin) y también mayor seguridad [2-3; 66-67].

Tratamientos sistémicos convencionales y pequeñas moléculas

El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico, inhibidor de la dihidrofolato reductasa lo que inhibe finalmente pasos esenciales en la síntesis del ADN y ARN. Posee efecto citostático sobre células T y queratinocitos activados, con la consiguiente acción antiproliferativa e inmunomoduladora/inmunosupresora. Está aprobado por la FDA para psoriasis desde 1972 [68].

La ciclosporina Inhibe fundamentalmente la activación del linfocito B y linfocitos T a través de la expresión de IL-2 y también la expresión de proteínas antiapoptóticas. Tiene un importante uso dada su rapidez de acción, pero no debe mantenerse por tiempo prolongado (máximo 1-2 años) dada su toxicidad. No se aconseja su combinación por tiempos prolongados con otros tratamientos sistémicos. Está aprobado por la FDA para la psoriasis desde 1993 [69].

El acitretin es un retinoide de corta vida media, tiene la gran ventaja de ser uno de los pocos fármacos no inmunosupresores, pero tiene eficacia moderada, no es útil para el compromiso articular y es teratogénico durante su uso y al menos 3 años de suspendido. Es de utilidad en las psoriasis pustulosas o palmoplantares. Su aprobación por la FDA para psoriasis fue en 1986 [70].

Dentro de las nuevas pequeñas moléculas no biológicas se encuentra el apremilast, un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 que ejerce una acción inmunomoduladora. Posee un perfil de seguridad excelente pero frecuentemente es mal tolerado sobre todo por sus efectos a nivel gastrointestinal. Su aprobación por la FDA para psoriasis fue en el 2014 [71].

El deucravacitinib es otro tratamiento sistémico novedoso vía oral. Es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa 2 (TYK2), miembro de la familia de las JAK quinasas. Tiene aprobación por la FDA para psoriasis en placas moderada-severa en adultos desde 2022 [72].

Terapias biológicas

Una terapia biológica es un tratamiento que utiliza sustancias de organismos vivos. El término se refiere a anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión que se producen en laboratorios y realizan su efecto terapéutico bloqueando citoquinas específicas o sus receptores críticos en la inflamación.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son glicoproteínas que forman parte del sistema inmune humoral y son producidas por los linfocitos B en respuesta a diferentes antígenos. La respuesta inmunológica se desarrolla cuando una persona se expone a uno o varios antígenos dando lugar a una respuesta policlonal (producción de anticuerpos contra múltiples antígenos). Por el contrario, una respuesta monoclonal se da por la selección de un solo clon de linfocitos B activados que producen un único anticuerpo para un solo antígeno dando lugar a los anticuerpos monoclonales que son creados en laboratorios, un ejemplo de ellos es el adalimumab [73]. Las proteínas de fusión son aquellas formadas a partir de dos o más proteínas independientes que se unen por proceso natural o artificial en el laboratorio, un ejemplo de estas es el etanercept [74]. En la **Figura 7** podemos observar cómo se ve y conforma un anticuerpo monoclonal y en la **Figura 8** su nomenclatura según el origen de dichos anticuerpos [2].

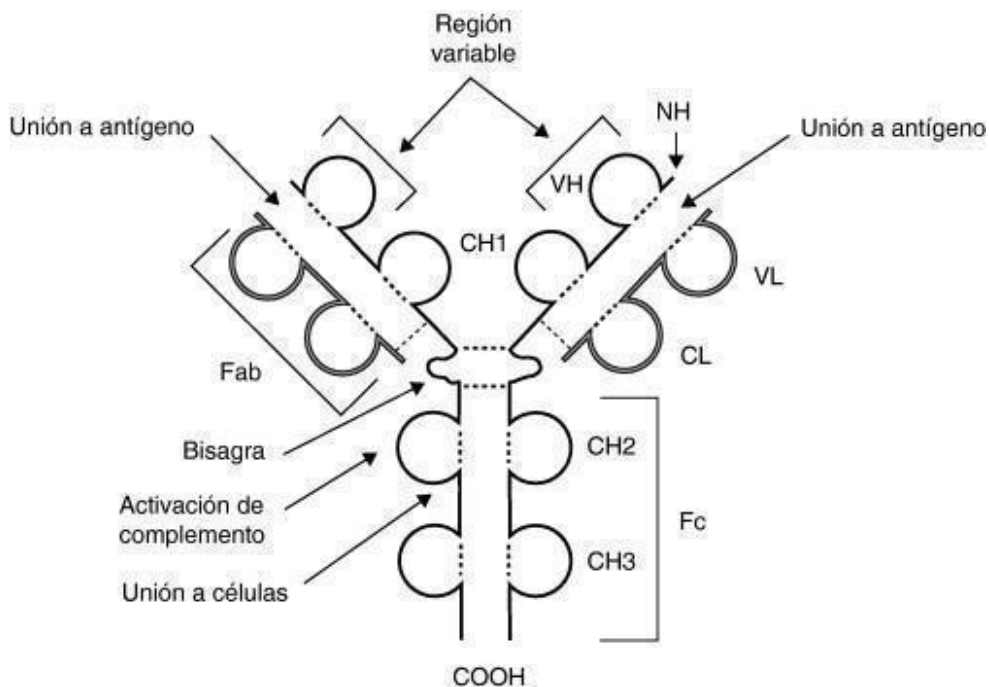


Figura 7. Configuración de un anticuerpo monoclonal.

Podemos observar una molécula de inmunoglobulina con sus cadenas pesadas en negro y las ligeras en gris claro. CH: dominios de la región constante de la cadena pesada; CL: dominio constante de la cadena ligera; COOH: extremo carboxiterminal; Fab y Fc: fragmentos resultantes de proteólisis; NH: extremo aminoterminal; VH: dominio variable de la cadena pesada; VL: dominio variable de la cadena ligera; ---:puentes disulfuro.

imagen obtenida de: García Merino A [75].

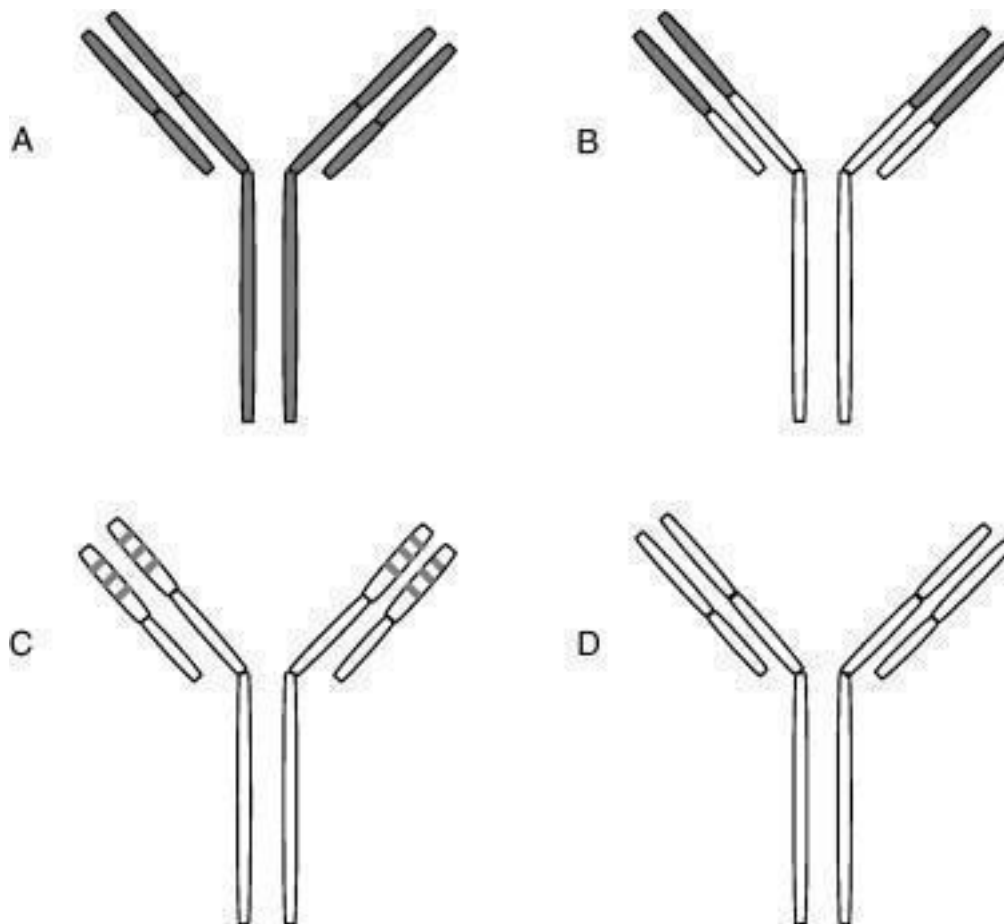


Figura 8. Nomenclatura de los anticuerpos monoclonales.

A. Anticuerpo monoclonal murino. **B.** Monoclonal quimérico (regiones variables murinas y el resto de las cadenas humanas) **C.** Monoclonal humanizado: solo sectores hipervariables murinos. **D.** Monoclonal humano.

imagen obtenida de: García Merino A [75].

El uso de fármacos biológicos del tipo anticuerpos para el tratamiento de la psoriasis comenzó a principios del año 2000. Han surgido desde esa fecha diferentes anticuerpos: anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab), anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab), anti IL-12/IL-23 (ustekinumab) y finalmente los anti IL-23 (risankizumab, tildrakizumab, guselkumab) [2; 76] . En Uruguay, hace varios años que se utilizan los anti-TNF α para patologías no dermatológicas como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis articular, entre otras. El Ministerio de Salud Pública tiene aprobados para psoriasis cutánea el etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab y risankizumab, mientras que el Fondo Nacional de Recursos (FNR) de nuestro país desde abril del 2019 financia únicamente el tratamiento con adalimumab para los pacientes con psoriasis severa resistente a tratamiento convencional. (https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_trat_psoriasis_sev.pdf)

A pesar de que existen diversas terapias biológicas en Uruguay, profundizaremos en los anti-TNF α dado que son los evaluaremos en este trabajo.

Terapias Anti-TNF α

El TNF α es una citoquina inflamatoria fundamental en la regulación inmunológica en el ser humano y para cumplir su función se une a sus receptores llevando a la supervivencia, proliferación y diferenciación celular de diferentes células que participan del sistema inmune. Sin embargo, la activación excesiva del TNF α genera inflamación crónica y termina en el desarrollo de patologías inmunomediadas como la psoriasis. Los anti-TNF α son tratamientos biológicos que bloquean el TNF α y se han utilizado ampliamente en estas últimas dos décadas para el tratamiento de la psoriasis y otras patologías inmunomediadas [77].

El etanercept es una proteína de fusión de origen humano. Esta molécula es un dímero constituido por dos moléculas: la subunidad p75 del receptor soluble del TNF α unido a un fragmento Fc de inmunoglobulina humana G1. Este se une a la porción transmembrana y soluble del TNF α y al TNF β . Su dosis es 25 mg s/c (subcutáneo) 2 veces por semana o 50 mg 1 vez por semana [78]. Presenta una respuesta PASI 75 a la semana 12 del 49% y a las 24 semanas del 59% [79].

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1 que se une tanto a la subunidad soluble del TNF α como al precursor transmembrana. Presenta una región variable que consta de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, de origen murino, mientras que la fracción constante del anticuerpo y CH1 (fragmento de la cadena pesada capaz del reconocimiento antigénico) son de origen humano. Su posología es inicialmente de 5 mg/kg/dosis i/v a la semana 0, 2 y 6 y posteriormente 5 mg/kg/dosis cada 8 semanas. Debe administrarse en conjunto con metotrexato por su alta inmunogenicidad. Presenta una respuesta PASI 75 del 80% a las 12 semanas y PASI 75 a la semana 50 del 61% en monoterapia. Sin embargo se alcanzan resultados por encima del 90% si se utiliza en conjunto con metotrexato (25). La desventajas de este tratamiento son su vía de administración intravenosa que requiere monitorización durante su infusión y sus efectos adversos que son más frecuentes que con otros anti-TNF α [80].

El certolizumab pegol es un fármaco anti-TNF α formado por el fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante. El no contar con fragmento Fc le confiere ventajas farmacocinéticas destacándose su mínima transferencia a la placenta o concentración en leche materna. Se administra primero una dosis de 400 mg s/c en la semana 0, 2 y 4 continuando posteriormente con dosis de 200 mg s/c cada 2 semanas. Presenta una respuesta PASI 75 del 83% a la semana 12 y del 88% a la semana 48 [81-82].

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra la citoquina proinflamatoria TNF α , que está involucrada en el desarrollo de la psoriasis. Se compone de una región variable compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras y una región constante. En este caso la molécula es de origen completamente humano. El isotipo IgG, fracción de Fc que gobierna las funciones efectoras es IgG1. Se administra primero una dosis de inducción de 80 mg s/c, seguido por una dosis de 40 mg s/c a la semana y se continúa con una dosis de 40mg cada 2 semanas como mantenimiento. Un bajo porcentaje de pacientes desarrollan anticuerpos durante el tratamiento con adalimumab. Presenta una respuesta PASI 75 del 71% a la semana 16 y del 67% a la semana 40 [2-3; 42; 83-84].

Los anti-TNF α son terapias seguras en general. Los efectos adversos más frecuentes son leves tales como infecciones respiratorias altas o reacciones en el sitio de inyección. Sin embargo, hay reportes de efectos adversos más severos tales como: tuberculosis diseminada, esclerosis múltiple, hepatotoxicidad, reacción lupus-like, citopenias y aparición o exacerbación de insuficiencia cardíaca [2]. Aunque poco frecuente también se ha reportado un mayor aumento de neoplasias con el uso de anti-TNF α , hay autores que encontraron un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin y cáncer de piel no melanoma pero no del resto de los cánceres [57; 85] . Sin embargo, hasta la fecha sigue siendo un asunto de debate si es que realmente los anti-TNF α aumentan este riesgo de carcinogénesis o no [86].

Un factor a tener en cuenta es que los anti-TNF α a mediano-largo plazo generan resistencia en hasta el 60% de los casos, un factor no menor teniendo en cuenta que la psoriasis es una enfermedad crónica. Esta resistencia se cree que se da al menos en parte por la formación de anticuerpos anti anti-TNF α que ocurre sobre todo con los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados [87-88]. Otros mecanismos de resistencia incluyen: niveles bajos del fármaco en plasma (como ocurre en pacientes obesos), utilización de dosis bajas o tratamiento intermitente, fármacos que interaccionan, comorbilidades inflamatorias, pérdida por las heces, digestión por proteasas locales, entre otros [89-90].

El tabaquismo y el uso de antibióticos se ha reportado como posible causa de falla secundaria a anti-TNF α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los mecanismos exactos de la resistencia a anti-TNF α todavía no se conocen del todo [91].

Se ha reportado a su vez que los anti-TNF α tienen un efecto en el índice de masa corporal de los pacientes en el 10% de los casos aproximadamente, aumentando un promedio de 5.5 kg durante el primer año de tratamiento en una serie de pacientes, aspecto no menor si recordamos que con frecuencia la psoriasis se asocia a obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular [92].

Farmacogenómica en psoriasis

A pesar que los anti-TNF α y otras terapias biológicas han demostrado gran eficacia en el tratamiento de la psoriasis, la respuesta puede variar individualmente. Existen pacientes que

presentan una falla primaria al tratamiento ya que no responden inicialmente y otros que luego de un tiempo pierden eficacia habiendo presentado una buena respuesta inicial (falla secundaria). A su vez se ha visto cómo los pacientes tienen diferentes perfiles de efectos adversos a los diferentes fármacos [19].

No se conocen las causas exactas de por qué determinados pacientes fallan a los tratamientos biológicos y otros no y por qué algunos pacientes tienen ciertos efectos adversos y otros tienen otros. Sin embargo, la genética, al menos en parte, podría explicar estas diferencias interindividuales. En este punto cobra un rol fundamental la farmacogenómica, rama de la ciencia que estudia la relación entre la genética y la respuesta a fármacos. Existen múltiples estudios farmacogenómicos realizados en pacientes con psoriasis pero los resultados de los mismos no han sido extensamente replicados [42; 93]. Más importante aún, no existen en Uruguay este tipo de estudios actualmente, según nuestro conocimiento. Los biomarcadores genéticos predictivos podrían ayudar a la elección de un fármaco biológico sobre otro, mejorando a su vez la relación costo-beneficio para cada paciente y para el sistema de salud teniendo en cuenta sobre todo la gran variedad de tratamientos que existen hoy en día [3; 43-44; 94].

El primer estudio de farmacogenética en psoriasis realizado por Vasilopoulos *et al* mostró una asociación entre la presencia del polimorfismo rs1799724C y una respuesta favorable a etanercept tras 6 meses de tratamiento [95]. Luego de este estudio piloto se realizaron múltiples estudios farmacogenómicos con diferentes genes y fármacos como un estudio que encontró en pacientes HLA-C*06:02 negativos una mejor respuesta al metotrexato pero más efectos adversos [96]. Sin embargo, en la bibliografía se destaca la cantidad de estudios sobre las terapias biológicas anti-TNF α y el HLA-C*06:02 [28; 97].

Se han hecho estudios de asociación del HLA-C*06:02 con la respuesta a diversas terapias anti-TNF α . Los resultados de estos estudios indican diferencias pequeñas (muchos no son estadísticamente significativos) y discordantes (dado que en algunos parece ser un predictor positivo de respuesta al tratamiento y en otros negativo). En la **Tabla 2** se resumen los resultados de algunos de estos estudios [43-44; 98-106].

A continuación se destacan los trabajos cuyos resultados fueron estadísticamente significativos. Se realizó un estudio italiano dirigido por Burlando *et al* en el que incluyeron 101 pacientes con psoriasis moderada-severa con indicación de terapia biológica que se siguieron por 1 año entre setiembre-diciembre de 2017 y setiembre-diciembre del 2018. Se excluyeron pacientes con artritis psoriática de manera de hacer la muestra lo más homogénea posible. A los pacientes con PASI mayor a 15 o con tuberculosis latente se les indicó anti IL-17 por su mayor rapidez de acción y menor probabilidad de reactivación de tuberculosis. A los pacientes jóvenes, viajeros o con fobia a las agujas se les indicó ustekinumab por su posología más espaciada en el tiempo y al resto de los pacientes se les indicó anti-TNF α . Se utilizaron las posologías conocidas y los pacientes no tenían permitido utilizar otros tratamientos tópicos

ni sistémicos más allá de emolientes. En este estudio se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 90 a la semana 16. Del total de pacientes solo el 23% tenían el alelo mutado lo que coincide con la literatura en la población italiana. De los 101 pacientes solo 41 recibieron anti-TNF α y de ellos 11 tenían la mutación. No se observaron diferencias en la respuesta PASI 90 a la semana 16 en los pacientes bajo tratamiento con anti-TNF α tuvieran estos el alelo mutado o no. Sin embargo, a las 48 semanas se pudo apreciar mejor respuesta al tratamiento en los pacientes sin la mutación, observándose que un 69% de los pacientes sin la mutación alcanzaron una respuesta PASI 90 mientras los que la presentaban sólo un 50% alcanzó esta mejoría [97].

Ovejero-Benito *ét al* realizaron un estudio en España en el que se incluyeron 144 pacientes entre octubre del 2007 y diciembre del 2012. Todos los pacientes eran pacientes con psoriasis moderada-severa mayores de 18 años con indicación de tratamiento biológico y fueron tratados con anti-TNF α . En este estudio se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 75 a la semana 12, 24 y 48. Por diferentes razones solo se pudieron evaluar 133 pacientes a los 6 meses y 113 al año de tratamiento. Estos autores encontraron el polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs12191877 ligado al alelo HLA-C*06:02 en el 70,8% de los respondedores y en el 52,8% de los no respondedores a los 3 meses del tratamiento teniendo los pacientes con el SNP 3,33 más de posibilidades de responder al tratamiento en el tiempo nombrado [10].

En una cohorte de 169 pacientes españoles estudiada por Queiro *ét al* se estudió la eficacia del tratamiento con adalimumab según la presencia del alelo en cuestión. Se incluyeron pacientes con psoriasis moderada-severa mayores de 18 años que nunca hayan recibido tratamientos biológicos y que hayan cumplido 2 años de tratamiento y se evaluó la respuesta al tratamiento de acuerdo a su genotipo. En este estudio se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 75 a la semana 12 y 24. Del total 120 respondieron y 49 no lo hicieron encontrándose que el alelo HLA-CW6 era más frecuente (46%) entre los pacientes respondedores que entre los no respondedores (34%). En este estudio a su vez se encontró que la presencia del alelo HLA-CW6 y la delección *NFKB1Z* a la misma vez eran mejor predictor de buena respuesta al tratamiento que únicamente la mutación del HLA [32].

Zorlu *ét al* realizaron un estudio en Turquía con 180 pacientes con psoriasis moderada-severa bajo tratamiento biológico (anti-TNF α y ustekinumab) que fueron seguidos entre enero de 2005 y diciembre de 2017. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: el primero (grupo A) estaba constituido por pacientes que utilizaron al menos 2 biológicos habiéndose tratado con el primer biológico menos de 12 meses y el segundo (grupo B) que recibió únicamente un biológico más de 12 meses. El grupo A presentaba un 37,3% de pacientes con el alelo mutado y el B un 52,8%. En este estudio se encontró que los pacientes negativos para el HLA-CW6 del grupo A tenían una peor respuesta al tratamiento y que ambos grupos tenían una respuesta más mantenida en el tiempo si presentaban el alelo mutado [103].

Un trabajo español realizado por Batalla *ét al* buscó encontrar asociación entre el HLA-CW6 y polimorfismos de la envoltura cornificada tardía (ECT) con la respuesta al tratamiento anti-TNF α . Los autores incluyeron 116 pacientes con psoriasis. En este estudio se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 75 a la semana 24. Se encontró cierta mejor respuesta entre los pacientes con el alelo HLA-CW6 mutado que mejoraba si los pacientes tenían a su vez el polimorfismo de la ECT [105].

A pesar que los datos son divergentes, en 2019 Dand *ét al* realizaron uno de los estudios más grandes hasta la fecha con respecto al HLA-C*06:02 y la respuesta al adalimumab y encontraron que los pacientes negativos para el alelo tenían una mejor respuesta al tratamiento. Este estudio basado en el *English national psoriasis registry* planteó como objetivo evaluar la relación entre el alelo HLA-C*06:02 y la respuesta al tratamiento con adalimumab y ustekinumab. Utilizando bases de datos y mediante diferentes criterios de selección se obtuvo una población de 1326 pacientes de Inglaterra de la que contaban con información genómica. En este estudio se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 90 a la semana 12, 24 y 48. Del total de pacientes 53,4% eran positivos para el alelo y 46,6% negativos. 829 recibieron adalimumab y 487 ustekinumab. En el grupo de adalimumab en los pacientes con el alelo mutado se observó una respuesta PASI 90 en el 42,7%, 42,4% y 45,8% en los 3 tiempos estudiados respectivamente. En el grupo sin la mutación se observó un porcentaje de respondedores de 41%, 58,1% y 54,7% en los 3 tiempos estudiados. De esta manera se pudo evidenciar una mejor respuesta a adalimumab entre los pacientes sin el alelo HLA-C*06:02 mutado y esta fue aún mayor en los pacientes con artritis psoriática concomitante siendo ellos respondedores en un 50%, 62% y 55,7% en los 3 tiempos estudiados [44].

Finalmente en un estudio inglés retrospectivo del 2023 conducido por Alabas *ét al* basado en 3094 pacientes ingleses con psoriasis moderada-severa se analizó la asociación del alelo HLA-C*06:02 con la respuesta a diferentes tratamientos biológicos. Ellos encontraron 1603 pacientes positivos (52%) y 1491 negativos (48%) para el alelo. Del total de pacientes 1597 recibieron adalimumab siendo 776 positivos y 821 negativos para el alelo. En esta cohorte no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del alelo y la respuesta al tratamiento con adalimumab. Sin embargo, sí se encontró una mejor respuesta al tratamiento con ustekinumab en pacientes con el alelo, resultado replicado en otros estudios [107].

Tabla 2. Asociación del HLA-C*06:02 con la respuesta a los tratamientos anti-TNF α .

Tratamiento anti-TNFα	N total	Pacientes con mutación	Pacientes sin mutación	Respuesta PASI observada	Valor estadístico	Ref.
Diferentes anti-TNF α	41	11 (26,8%)	27	PASI 90 a la semana 16: Mutados: 47,8% No mutados: 65,8%	P 0,610	Burlando <i>ét al</i> [3]
Etanercept	96	42 (43,7%)	54	PASI 75 a la semana 12: Mutados: 54,8% No mutados: 66,7%	P >0,05	Caldarola <i>ét al</i> [101]
Adalimumab	169	72 (43%)	97	PASI 75 a la semana 24: Mutados: 48% No mutados: 52%	P=0,018	Coto Segura <i>ét al</i> [100]
Adalimumab	122	46 (37,7%)	76	PASI 75 a la semana 12: Mutados: 63% No mutados: 59,2%	P=0,67	Talamonti <i>ét al</i> [102]
Adalimumab	30	15 (50%)	15	PASI 75 a la semana 12: Mutados: 53,3%	P=0,245	Temel <i>ét al</i> [104]

				No mutados: 80%		
Adalimumab Etanercept Infliximab	94	45 (47,9%)	49	PASI 75 a la semana 12: Mutados: 53,3% No mutados: 80%	P=0,780	Gallo <i>ét al</i> [106]
Adalimumab	586	321 (54,8%)	265	PASI 90 a la semana 24: Mutados: 42,4% No mutados: 58,1%	P <0,05	Dand <i>ét al</i> [106]

Técnicas genéticas de tipificación

La genotipificación HLA es el proceso de determinar los polimorfismos de los genes HLA clase I y II de un individuo. Este es un sistema complejo debido al alto polimorfismo en varias de estas regiones genómicas. Para la tipificación de los alelos HLA y dentro de estos el estudiado en este trabajo HLA-C*06:02 existen diferentes técnicas con diferente capacidad de resolución [108].

Los primeros métodos de genotipificación fueron los basados en **serología** que se utilizaron durante muchos años, sobre todo entre 1960 y 1980. En ellos analizaron el suero de los pacientes mediante anticuerpos. Sin embargo, esta técnica permitía distinguir solo moléculas lo suficientemente diferentes en su secuencia aminoacídica en la proteína HLA como para ser diferenciadas por los anticuerpos otorgándole esta técnica una baja sensibilidad [109].

Las técnicas moleculares de mediana resolución basadas en la secuenciación de ADN han reemplazado las técnicas de serología. Estas técnicas utilizan cebadores basados en antígenos y se utilizan en combinación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para aumentar su precisión [110].

Inicialmente se realizó la secuenciación de primera generación utilizando el método de **Sanger** (secuenciación de terminación de cadena). Esta es una técnica clásica de secuenciación creada en la década de 1970 que utiliza la síntesis enzimática de cadenas de ADN complementarias a partir de un oligonucleótido con la secuencia de la región de interés. Para la secuenciación de Sanger se requiere de nucleótidos (A, T, C, G) y dideoxinucleótidos (ddNTPs). Los ddNTPs están marcados con fluoróforos de diferentes colores para

distinguirlos. Luego se añade una enzima llamada ADN polimerasa que incorpora los nucleótidos de manera regular pero cuando incorpora un ddNTP la elongación de la cadena se detiene porque los ddNTPs no tienen el grupo hidroxilo en el carbono 3' para formar el siguiente enlace fosfodiéster. Luego de la extensión de la cadena se separan los fragmentos de ADN generados por electroforesis en un gel de poliacrilamida o electroforesis capilar. A medida que los fragmentos se mueven se detectan y se identifican los nucleótidos en función al color del fluoróforo unido a cada ddNTP permitiendo identificar la secuencia de nucleótidos de la cadena de ADN original. Fue una de las primeras desarrolladas y sigue utilizándose en la actualidad sobre todo para secuenciación de genes específicos o si se requiere secuenciación de ADN de baja escala [111].

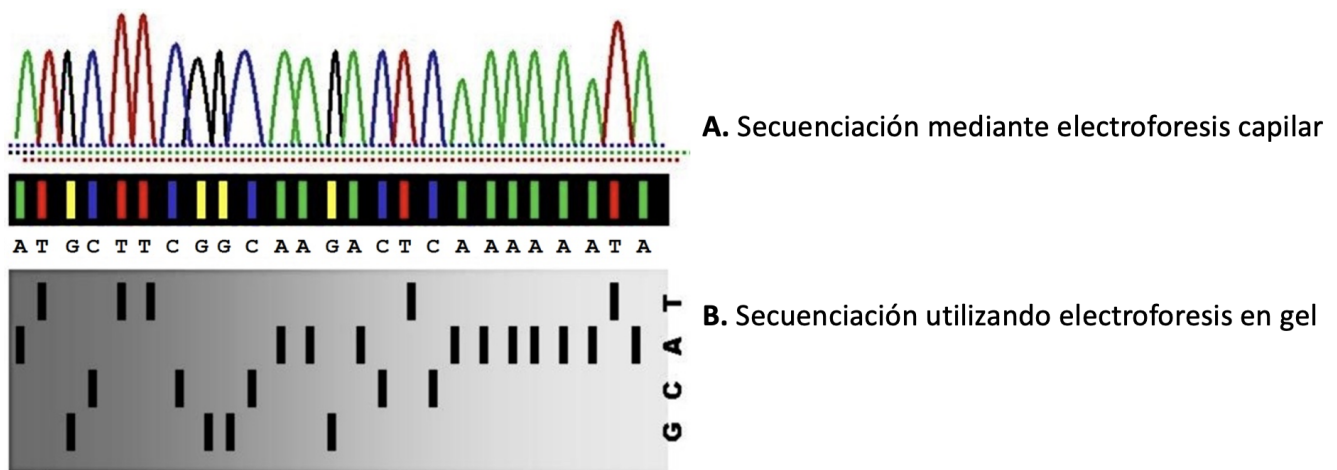


Figura 9: Secuenciación de Sanger. A. Secuenciación mediante electroforesis capilar y marcado fluorescente. B. Secuenciación utilizando electroforesis en gel y marcado radiactivo.

Imagen obtenida y modificada de: Applied Biosystems [support site](#).

Otra técnica que se utilizó fue la PCR, técnica de biología molecular que se utiliza para amplificar secuencias específicas de ADN. Fue desarrollada en la década de los 80 y ha sido fundamental para la comunidad científica. Con esta técnica se puede amplificar una región específica de ADN a partir de una muestra pequeña. La técnica implica ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento en un termociclador donde se llevan a cabo 3 pasos principales: desnaturalización, anillamiento (annealing) y extensión. En la desnaturalización la doble cadena de ADN se separa en 2 hebras individuales al elevar la temperatura, en el anillamiento se reduce la temperatura para permitir que los cebadores (primers) específicos se unan a las secuencias de ADN complementarias y en la extensión la enzima ADN polimerasa sintetiza nuevas cadenas de ADN complementarias a partir de cebadores utilizando nucleótidos presentes en la muestra. Después de varios ciclos de PCR se obtiene una cantidad considerable de la secuencia de ADN amplificada que luego es analizada y se puede utilizar para secuenciación, identificación de genes, etc [112].

Con el advenimiento de la técnica de PCR surgieron diferentes estrategias para la tipificación HLA por métodos moleculares; dentro de ellas destacamos la *PCR Sequence Specific Primer* (PCR-SSP), *PCR Sequence Specific Oligonucleotide probes* (PCR-SSO), *PCR Sequencing-based typing* (PCR-SBT) y *Next Generation Sequencing* (NGS).

En la **PCR-SSP** se utilizan múltiples cebadores específicos diseñados para amplificar secuencias de ADN específicas que representan polimorfismos genéticos de interés. Estos cebadores se diseñan para que sean específicos para una variante genética particular. Luego de la amplificación por PCR la detección de productos se realiza mediante electroforesis en gel para identificar la presencia o ausencia de fragmentos amplificados lo que permite la determinación del genotipo del individuo para el polimorfismo en estudio. Esta técnica se considera de baja-mediana resolución [113].

La **PCR-SSO** es una técnica de baja-mediana resolución que logra tipificar hasta el grupo alélico pero no la proteína HLA [114]. En esta técnica se utilizan cebadores generales para amplificar la región de ADN que contiene el polimorfismo de interés. Estos cebadores no son específicos para ninguna variante genética en particular a diferencia de la PCR-SSP. La detección de los productos de PCR-SSO se realiza utilizando sondas oligonucleotídicas específicas para las variantes marcadas con fluoróforos que se unen de manera complementaria a la secuencia de ADN amplificada. Esto permite identificar qué alelo está presente en la muestra [115]. Para su uso en HLA se utilizan kits específicos de locus; el ADN genómico objetivo se amplifica con PCR usando cebadores del exón 2 u exón 2 y 3 dependiendo si se desea amplificar HLA clase II y I respectivamente. El producto de PCR es biotinilado permitiendo su detección con estreptavidina R-ficoeritrina (SA-PE). El producto de PCR es desnaturalizado y se hibrida con diferentes sondas de ADN complementarias conjugadas cada una con uno de los 100 tipos de perlas de poliestireno teñidas con ciertas proporciones de fluoróforos. Se utiliza un analizador de flujo para identificar la intensidad de fluorescencia de las perlas pasando a través de un láser rojo que excita los tintes internos para distinguir el conjunto de microesferas y luego uno verde que excita la SA-PE en la molécula (**Figura 10**). La asignación del genotipo HLA se basa en el patrón de reacción en comparación con los patrones asociados con las secuencias del gen HLA reportadas [116].

La **PCR-SBT** a diferencia de las anteriormente mencionadas es una técnica de alta resolución que secuencia directamente fragmentos de ADN sin necesidad de primers o sondas permitiendo la secuenciación exacta de nucleótidos [117].

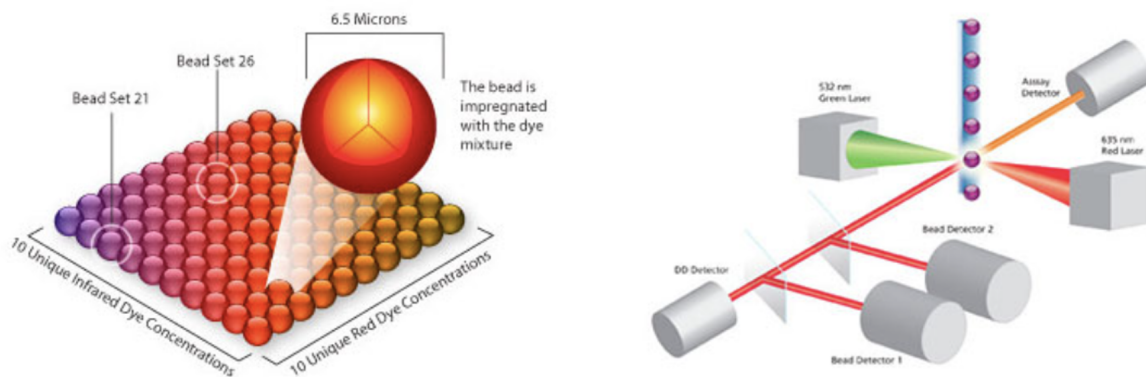
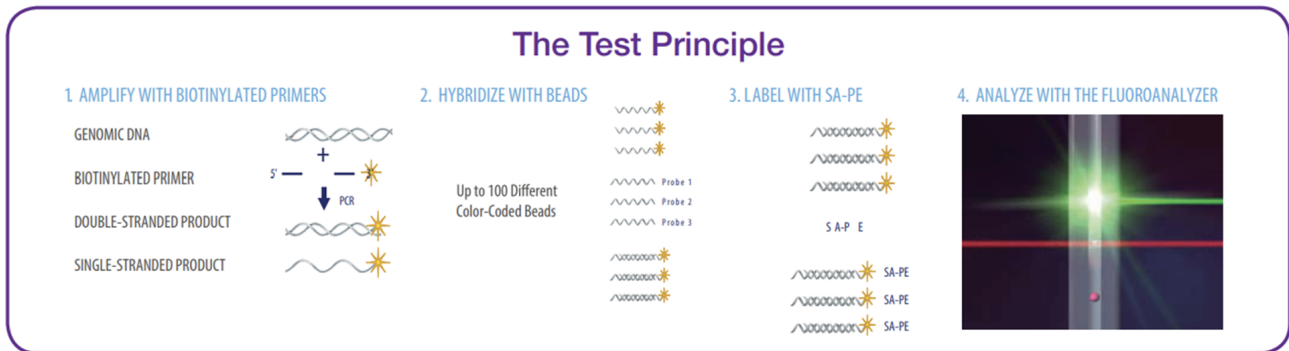


Figura 10: Técnica PCR SSO.

imagen obtenida de: <https://www.dlongwood.com/productos/tipaje-lifecodes-hla-ssn/>

Luego de las técnicas de primera generación la introducción en los años 2000 de la secuenciación de segunda generación o NGS o secuenciación masiva fue la que ha cambiado el panorama del genotipado ya que son técnicas de alta resolución que permiten un análisis confiable, simple, de alta calidad y alto rendimiento (en una sola corrida se pueden estudiar varios pacientes y dentro de ellos varios locus a la vez) con datos de al menos 6 dígitos. Es una técnica que permite secuenciar millones de fragmentos de ADN de forma simultánea a diferencia de la técnica de Sanger que permite secuenciar un fragmento de ADN por vez. NGS es ampliamente utilizada actualmente [118].

A partir del 2010 se empezaron a utilizar técnicas de tercera generación que se enfocan en secuenciar moléculas únicas de ADN o la secuenciación de nanoporos. Son técnicas novedosas útiles en secuenciar regiones del genoma muy complejas, distinguir variantes estructurales y detectar cambios epigenéticos [119]. Actualmente están en estudio técnicas de secuenciación de cuarta generación [120].

Con respecto al alelo en estudio en primera instancia se buscó estudiar un SNP en lugar del alelo de forma directa dado que su tipificación suele ser más económica y sencilla. El SNP rs 4406273 se encuentra a 28,73 kb del HLA-C y está subrogado al HLA-C*06:02 en más del 95% de los casos por lo que es un sustituto casi perfecto para estudiar la presencia de este

alelo en una muestra [121]. Que el SNP está subrogado significa que existe desequilibrio de ligamiento en la región comprendida entre el SNP y el gen HLA-C estando tan cerca en el genoma que son raros los eventos de recombinación y suelen heredarse juntos [122]. La asociación entre el SNP rs 4406273 y el alelo varía según las diferentes poblaciones. Se han encontrado concordancias del 98-100% para pacientes europeos y asiáticos. Sin embargo, en africanos se ha reportado una asociación entre el SNP y el alelo de casi el 93% y para procedentes de américa del norte, central y del sur (Estados Unidos, Puerto rico y Colombia específicamente) de aproximadamente 90% [13; 16; 37; 40; 121].

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

Hipótesis

Los pacientes con psoriasis moderada-severa en tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF α tendrán una peor respuesta clínica si presentan el alelo HLA-C*06:02.

Objetivos

1. Objetivo general:

Determinar la asociación entre la presencia del alelo HLA-C*06:02 y la respuesta al tratamiento con biológicos anti-TNF α .

2. Objetivos específicos:

- Reclutar pacientes para formar una cohorte con psoriasis moderada-severa en tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF α .
- Recabar las características clínicas y realizar el seguimiento clínico de los pacientes mediante:
 - PASI
 - BSA
 - DLQI
 - Cambios antropométricos (peso, talla, IMC, cintura abdominal).
 - Descripción efectos adversos
- Determinar el estatus genético de los pacientes en cuando a presencia/ausencia del alelo HLA-C*06:02 en homo o heterocigosis en su genoma y la frecuencia de portadores del alelo en nuestra muestra.
- Determinar la asociación entre la presencia de este alelo y la respuesta al tratamiento con anti-TNF α .
- Determinar la relación entre las características clínicas de los pacientes con respecto a su estatus de positivo o negativo para el alelo en cuestión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico

La población objetivo de este trabajo fue todo paciente con psoriasis moderada-severa que recibiera tratamiento con anti-TNF α desde enero 2020 a mayo 2022 indicado por dermatología en el Hospital de Clínicas, hospital universitario de referencia en Montevideo, Uruguay.

La **muestra** con que se trabaja es por conveniencia, no probabilística. Sabemos que se atienden 150 pacientes cada 6 meses aproximadamente en la Unidad de Psoriasis del Hospital de Clínicas por datos registrados en la oficina de citas. A su vez según el trabajo de monografía de postgrado no publicado de Arciniegas *et al* conocemos que se inició anti-TNF α en el 25% del total de su cohorte. Teniendo estos datos presentes se ha definido como población a estudiar todo paciente con psoriasis moderada-severa bajo tratamiento con anti-TNF α y se les solicitó consentimiento informado para su participación en el proyecto desde su aprobación por comité de ética el 5 de mayo de 2021. Con esta definición de pacientes a estudiar se busca, en una población objetivo pequeña, dada la prevalencia y condiciones pautadas del estudio, enrolar el mayor número posible de pacientes.

Para constituir la muestra de este estudio se tienen en cuenta los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:** mayores de 18 años con psoriasis cutánea moderada-severa, que iniciaron tratamiento con anti-TNF α en el período desde enero 2020 a mayo 2022.
- **Criterios de exclusión:** pacientes emparentados, otras formas clínicas de psoriasis diferentes de la vulgar para el análisis de la respuesta al tratamiento.

Este es un estudio analítico, observacional, longitudinal bidireccional (retrospectivo y prospectivo) de cohorte única. El período para enrolar pacientes fue de enero 2020 hasta mayo 2022. Se evaluaron de forma retrospectiva aquellos pacientes que iniciaron tratamiento entre enero del 2020 hasta mayo 2021 (fecha de aprobación del comité de ética) y el resto se evaluó de forma prospectiva. A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado oral y escrito previo a su participación.

Se evaluó en el tiempo la respuesta clínica, la modificación de la calidad de vida y la variación de los datos antropométricos de los pacientes en tratamiento con anti-TNF α , datos con los que contamos de los pacientes que estudiamos de manera retrospectiva ya que son los controles que se les realizan a todos los pacientes de la Unidad de Psoriasis. Se evaluó la respuesta clínica con los scores PASI, BSA y DLQI al inicio (semana 0) y cada 12 semanas por 48 semanas. A su vez se registraron los datos antropométricos de los pacientes (peso, talla, cintura abdominal, IMC) al inicio, a la semana 12, 24 y 48.

Para recolectar los datos se completaron dos formularios, suministrados por la página web del FNR los cuales tienen todos los datos necesarios del paciente previo al inicio del tratamiento (**Anexo 3**). La evaluación del PASI y BSA se realizó mediante el uso de una aplicación de telefonía celular PsoriasisCalc (Abbvie®) y el DLQI mediante el uso de un cuestionario de calidad de vida que el paciente llena de forma escrita (**Anexo 2**).

Se tomó como respondedor a todo paciente con una respuesta PASI 75 o mayor a la semana 12; se elige este punto de corte dado que es la respuesta PASI que se suele evaluar en los tratamientos anti-TNF α y la que los diferentes artículos suelen tomar para considerar a un paciente respondedor.

Se habla de falla de respuesta primaria cuando el PASI se mantiene sin cambios o mayor al inicial a las 12 semanas de comenzado el tratamiento.

También se evaluó la respuesta mantenida a la semana 24, 36 y 48. Si el paciente no cumple con la definición de respondedor ni presentó falla primaria presenta una respuesta subóptima. Se define como falla de respuesta secundaria si el paciente luego de haber sido respondedor en la evolución presenta PASI iguales o mayores a los iniciales.

También se analizaron las respuestas PASI 90 a la semana 12, 24, 36 y 48 ya que algunos artículos utilizan este valor de respuesta PASI lo cual facilita la comparación.

Definiciones

- **Respondedor:** paciente que logra una respuesta PASI 75 a las 12 semanas (mejoría del 75% con respecto al PASI basal)
- **No respondedor:** paciente que no alcanza una respuesta PASI 75.
- **Falla primaria:** paciente no respondedor que mantiene valores de PASI o los aumenta a la semana 12.
- **Respuesta subóptima:** paciente no respondedor que presenta cierta mejoría con respecto al PASI inicial a las 12 semanas.
- **Falla secundaria:** paciente que inicialmente respondió a las 12 semanas pero luego pierde esa respuesta en los controles posteriores.

Genotipificación de HLA-C*06:02

Para poder realizar los diferentes métodos de genotipificación el investigador principal debió aprender las técnicas de extracción y manejo de ADN bajo tutoría de las docentes de la Unidad Académica de Genética.

Se establecieron las condiciones de concentración, temperatura y ciclado para la amplificación específica de la región que contiene al SNP 4406273 a partir de muestras obtenidas por el sistema de purificación de saliva utilizado.

A su vez participó de las diferentes técnicas que se realizaron en el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos (INDT) bajo la supervisión de docentes

de dicho Instituto y debió aprender la interpretación de los resultados de los diferentes métodos de secuenciación.

Extracción de ADN

Para poder realizar el estudio genético inicialmente se tomaron muestras de 2 ml de saliva de los pacientes en el consultorio. La muestra de saliva reduce la invasibilidad, el costo y la necesidad de coordinación médica en relación con la extracción de sangre. La saliva es recogida en tubos especialmente diseñados para la bioseguridad y simplicidad (saliva collection kit de Biotrading, Citoswab®). La saliva se mezcla con una solución estabilizadora incluida en el kit para preservarla y es compatible con técnicas de detección de ADN como la PCR cuantitativa y la secuenciación masiva.

De la muestra de saliva se **extrajo ADN genómico (ADNg)** utilizando el reactivo Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit (Catalog Nos. D4068 de Zymo Research) según protocolo. La purificación del ADNg y los controles de su calidad se realizaron en la Unidad Académica de Genética de la Facultad de Medicina. Las muestras fueron procesadas en grupos teniendo en cuenta el ritmo de reclutamiento de pacientes ya que la saliva con las soluciones estabilizadoras puede guardarse a -20 °C por meses.

Análisis cuantitativo y cualitativo de ADN

Espectrofotométrico

El ADNg obtenido es analizado en un espectrómetro de gota (Nanodrop®) para determinar su cantidad y su pureza (relación DO 260/280nm de aproximadamente 1.8) y su integridad se estima por su perfil de migración electroforética en geles de agarosa teñidos con Gel Red Nucleic Acid Stain (#41003, Biotium).

Electroforético

La calidad del ADNg se evalúa también por PCR en tiempo final pero antes de utilizar el ADN de los pacientes amplificamos un ADN control comercial con los oligonucleótidos específicos diseñados por *Stuart et al* con condiciones de PCR ya establecidas en el laboratorio. Para lograr esto previamente se debió encontrar la temperatura de annealing que fue de 57,3 °C. Los amplicones se analizaron en un gel de agarosa que fue preparado en laboratorio con diferentes componentes: agarosa, TAE1x, Gel Red Nucleic Acid Stain (#41003, Biotium) formandose así un gel de agarosa al 2%. En este gel se sembraron las muestras de ADN con buffer de carga de color azul (azul de carga ADN 6x). Como marcador de peso molecular utilizamos Kappa Express Ladder Kit (número de catálogo KK6304, Kapa Biosystems, Inc). Los productos amplificados se visualizaron en un transiluminador de UV y se tomaron fotografías del gel con una cámara (ImageQuant™ LAS 500).

Tipificación del SNP rs4406273

Para la tipificación del SNP rs4406273 subrogado al alelo HLA-C*06:02 se amplificó por PCR la región de 237 pb que contiene el SNP utilizando los oligonucleótidos descritos por Stuart *et al*: *forward* (5-CTGGAAAGGGTGAGGAAACA-3) y *reverse* (5-TGACCTCCCTACTGCAGCTT-3).

Para evitar la contaminación se alicuotaron los reactivos, los ADNg extraídos y los productos de PCR (amplicones). A su vez para evitarla se trabajó con la PCR en la cabina UV y con el ADN en otro sector del laboratorio.

Antes de realizar la mezcla de reactivos (*mastermix*) para la PCR tuvimos que diluir los oligonucleótidos y los ADNg de los pacientes para llevarlos a todos a una misma concentración. Una vez diluidos realizamos la mezcla de reactivos en un tubo eppendorf en la cabina UV. Esta consiste en una mezcla de agua (212,5 µl), buffer 10x (34 µl), dNTPs (6,8 µl), oligonucleótido forward (17 µl), oligonucleótido reverse (17 µl) y enzima Taq polimerasa (1,7 µl) según cálculos realizados previamente. A continuación, fuera de la cabina UV, se les agregó el ADNg de los pacientes a cada tubo. Finalmente se colocó en una termocicladora (Termociclado SimpliAmp™, Applied Biosystems™) los tubos con los ADNg y los diferentes componentes de la mezcla para realizar la PCR. Se seleccionó un programa previamente calculado según la temperatura de hibridación de los oligonucleótidos diseñados. Este programa se basa en un ciclo de 2 minutos a 94 °C que corresponde a la desnaturalización inicial del ADN, seguido de 35 ciclos de 10 segundos a 94 °C, tiempo necesario para completar la desnaturalización del ADN, 35 ciclos de 20 segundos a 57,3 °C la cual corresponde a la temperatura de hibridación (*annealing*), 35 ciclos de 30 segundos a 72 °C que es la etapa de extensión por la ADN polimerasa y 1 ciclo de 5 minutos a 72 °C correspondiendo a la extensión final. Finalmente las muestras ya amplificadas se guardan a 4 °C hasta que se utilicen para la secuenciación. Se comprobó la amplificación de los productos mediante otra electroforesis en gel de agarosa.

Una vez amplificadas las muestras se secuenciaron mediante la técnica de secuenciación de Sanger la cual a nuestro entender no fue descrita para el SNP rs4406273 en la literatura. Enviamos a MacroGen® las muestras de ADNg amplificadas en calidad y cantidad suficiente para secuenciar mediante Sanger. Para la lectura de estas secuenciaciones utilizamos el programa informático Chromas® con el que pudimos establecer el status de heterocigoto u homocigoto para el SNP subrogado al alelo HLA-C*06:02 o su ausencia.

Tipificación de alelo HLA-C*06 mediante PCR-SSO

Para la tipificación del alelo HLA-C*06:02 utilizamos el método de PCR-SSO. En primer lugar, se utilizó un kit específico de locus C (kit HLA-C 628921 LIFECODES HLA-C eRES SSO Typing) para amplificar por PCR las regiones de ADN de interés (las más polimórficas) en una multiplex (varias regiones del locus a la vez). El termociclado se realiza de acuerdo a las indicaciones del fabricante con las fases de desnaturalización, annealing y extensión correspondientes con diferentes tiempos y temperaturas. Los productos de PCR biotinilados fueron hibridados a sondas complementarias conjugadas a microesferas. Una vez que ocurría la hibridación entre estas dos secuencias complementarias se cargó el producto hibridado en la plataforma Luminex® que contiene un citómetro para identificar por un láser las perlas y con otro láser al producto hibridado (conjugado con estreptavidina-PE). El software de análisis MATCHIT analiza el patrón de reactividad de cada perla y brinda un resultado que contiene la tipificación HLA en resolución intermedia, es decir el grupo de alelos posibles para cada antígeno HLA del locus C en este caso.

Esta técnica la realizamos en el Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad del INDT del Hospital de Clínicas, quienes colaboraron con este proyecto (<https://www.indt.gub.uy/?S=laboratorio>). El análisis de los perfiles de fluorescencia se realizó en el software del equipo, que tiene módulos específicos para la asignación de alelos de HLA. Se consideró HLA-C*06 negativo si el paciente no tenía el alelo y positivo si tenía una o dos copias del alelo (hetero u homocigota respectivamente). Con esta técnica, que es de resolución intermedia, se logra identificar el grupo alélico.

Tipificación de alelo HLA-C*06:02 mediante NGS

Los 4 pacientes portadores del alelo HLA-C*06:02 se analizaron por NGS en el equipo Illumina modelo MiSeq, con el kit de amplificación GENDX NGSgo AmpX v2 HLA C Amplification y el kit GENDX NGSgo Library Full Kit para la construcción de la librería. Los reactivos para la secuenciación están contenidos en el MiSeq Reagent Nano Kit v2 de Illumina para 300 ciclos. Se realizó la preparación de la biblioteca ligando adaptadores a los extremos de los fragmentos y amplificando por PCR las secuencias. Después se hizo un control de calidad y cuantificación de la biblioteca seguido de desnaturalización y dilución. La biblioteca se cargó en el secuenciador MiSeq, conectado a los reactivos de secuenciación que fluyen sobre la celda de secuenciación. Las señales fluorescentes emitidas se tradujeron a bases por el software para generar los datos de secuenciación. Las secuencias finalmente se analizaron eliminando los adaptadores, sacando las secuencias de baja calidad y alineando las lecturas al genoma de referencia, y llamando las variantes de HLA con el software de análisis (GENDX NGSengine).

Análisis estadístico

Se consignaron como **variables** cualitativas la respuesta al tratamiento, no respuesta al tratamiento (tanto inicial como mantenida a las semanas 12, 24, 36, 48), presencia y ausencia del alelo HLA-C*06:02, presencia y ausencia del SNP rs 4406273, sexo, presencia y ausencia de artritis psoriásica, las diferentes comorbilidades, formas clínicas, uso biológico previo, optimización de tratamiento.

Como variables cuantitativas: edad, edad de inicio de la psoriasis, altura, peso, IMC, cintura abdominal, rendimiento del ADNg, calidad del ADNg.

Se describen las variables **cualitativas** en frecuencias relativas (%) y absolutas (n). El estudio de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante test de Fisher.

Se describen las variables **cuantitativas** con medidas de resumen con sus respectivos desvíos estándar.

Se trabajó con un nivel de significación de 0,05.

Los datos fueron recabados e ingresados en el programa estadístico software Prism 8-GraphPad®.

Consideraciones éticas

El protocolo de trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Investigación Científica del Hospital de Clínicas, de la Facultad de Medicina, UdelaR (**Anexo 4**).

A los pacientes se les solicitó consentimiento informado y se les brindó una carta informativa (**Anexo 5**) para participar del estudio. Se les explicó de antemano que el no participar no afectará en nada la calidad de la asistencia y en el caso de aceptar la participación que esta no le generará más citas ni otros inconvenientes exceptuando la muestra de saliva en una oportunidad, el resto serán los controles médicos pertinentes o los requeridos para renovaciones trimestrales del FNR. Se les explicó a su vez que podían abandonar el proyecto si así lo deseasen en cualquier instancia y sin detrimento en su asistencia.

Instituciones donde se desarrolló el proyecto

El proyecto cuenta con financiación por parte de la Unidad Académica de Dermatología, que ha permitido la adquisición de reactivos para realizar la toma de muestra de saliva de los pacientes, la extracción de ADN de la saliva, analizar el rendimiento y calidad del ADN purificado y la tipificación del SNP. La realización de las técnicas de secuenciación en el INDT en las muestras de saliva fue subvencionada por dicha institución.

Este trabajo se desarrolló en la Policlínica especializada en psoriasis de la Unidad Académica de Dermatología del Hospital de Clínicas coordinada por la ex Asist. Dra. Levrero donde se

asisten aproximadamente 60 pacientes mensuales desde el año 2008. Es una policlínica de referencia a nivel nacional con tareas asistenciales y académicas.

El procesamiento de las muestras y su análisis genético se realizó junto con el Unidad Académica de Genética de la Facultad de Medicina por el investigador principal y el equipo coordinado por la Prof. Adj. Dra. María Ana Duhagon con el apoyo de la Asist. Dra. Cecilia Mathó.

A su vez colaboraron en el proyecto la Prof. Dra. Milka Bengochea y la Prof. Agda. Dra. Adriana Tiscornia del INDT donde se llevaron a cabo las tipificaciones de mediana y alta resolución del alelo.

RESULTADOS

Este es el primer estudio realizado en Uruguay que investiga la posible asociación entre variantes genéticas de pacientes con psoriasis y la respuesta a tratamientos biológicos. Se enrolaron 17 pacientes y todos iniciaron tratamiento con adalimumab.

En la **Tabla 3** se registran los datos de los pacientes. Contamos con 9 pacientes de sexo masculino y 8 de femenino. La media de edad es de 44,76 años $\pm$ 10,75 desvío estándar. 16 son pacientes con psoriasis en placas y 1 con psoriasis pustulosa generalizada. La edad de inicio de la enfermedad es de una mediana de 20,94 años $\pm$ 13,13 desvío estándar. Con respecto a las comorbilidades se destaca que 8 pacientes padecen obesidad, 7 sobrepeso siendo únicamente 2 pacientes normopeso. Contamos con 4 tabaquistas, 3 diabéticos no insulino requirientes (diabetes tipo 2), 6 hipertensos, 5 pacientes con dislipemia, 2 con esteatosis hepática, 3 con depresión, 2 con trastorno de ansiedad diagnosticado por psiquiatra, 1 con cardiopatía isquémica, 1 paciente VIH positivo, 1 con hipotiroidismo y 1 con enfermedad de Von Willebrand. Del total de pacientes se observa que la mayoría (11/17) tienen artritis psoriática. Solo una paciente recibió previamente tratamiento biológico (adalimumab indicado por reumatólogo y secukinumab).

Tabla 3. Datos patronímicos y clínicos de los pacientes enrolados.

Paciente	Sexo	Edad	Forma clínica	Edad de inicio	Comorbilidades	Artritis	Biológico previo
1	F	30	Pustulosa generalizada	12	Depresión, sobrepeso.	Sí	No
2	M	45	En placas	20	Tabaquismo	No	No
3	F	41	En placas	16	Obesidad, cardiopatía isquémica, hipertensión	Sí	Sí
4	M	36	En placas	12	Sobrepeso Ansiedad y depresión.	Sí	No
5	M	42	En placas	8	Sobrepeso	No	No
6	F	54	En placas	8	Obesidad	Sí	No
7	F	48	En placas	19	Depresión, tabaquismo, sobrepeso.	No	No
8	M	52	En placas	23	Hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad.	Sí	No
9	F	63	En placas	37	Ansiedad, obesidad, diabetes, dislipemia, insuficiencia renal	Sí	No
10	M	56	En placas	45	Tabaquismo, dislipemia, hipertensión	No	No
11	M	41	En placas	14	Esteatosis hepática, dislipemia, obesidad	No	No
12	F	28	En placas	3	Hipotiroidismo, enfermedad de Von Willebrand,	Sí	No

					hipertensión, obesidad.		
13	M	58	En placas	48	Diabetes, dislipemia, obesidad, esteatosis hepática.	No	No
14	F	53	En placas	11	Diabetes, obesidad, hipertensión	Sí	No
15	M	37	En placas	19	VIH	Sí	No
16	M	52	En placas	40	Hipertensión, depresión, sobrepeso	Sí	No
17	F	25	En placas	21	Obesidad	Sí	No

En la **Tabla 4** se registra el seguimiento clínico de los pacientes mediante los scores PASI, BSA y DLQI. La evaluación de respuesta en la paciente con psoriasis pustulosa generalizada se evaluó únicamente con DLQI ya que no es posible evaluarla con los scores PASI y BSA. Del total de pacientes uno suspendió el tratamiento antes de llegar a la semana 24 debido a falla primaria con el tratamiento anti-TNF α alcanzando solo a realizar el primer control de las 12 semanas.

En el transcurso de este estudio a las 12 semanas se encontraron 2 respuestas subóptimas y 2 fallas primarias (de las fallas primarias a un paciente se le suspendió el tratamiento y a otro no); a la semana 24 se encontraron 2 respuestas subóptimas y 1 falla secundaria; a la semana 36 se encontraron 2 respuestas subóptimas y 2 fallas secundarias y finalmente en la semana 48 se encontraron 1 respuesta subóptima y 3 fallas secundarias. En los pacientes con respuesta subóptima o falla secundaria se optimizó el tratamiento ya sea agregando tratamiento físico (fototerapia), un tratamiento sistémico convencional (acitretín o metotrexato) o ajustando la dosis de adalimumab a 1 vez por semana en vez del esquema de inicio que se realiza cada 2 semanas.

Entre los efectos adversos destacamos: 3 reacciones en sitio de inyección, 13 eventos infecciosos (1 pielonefritis, 1 prostatitis, 1 infección urinaria baja, 1 herpes zoster y 7 infecciones respiratorias, 1 gastroenteritis, 1 sífilis), una enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica), una trombosis venosa profunda y un cáncer de mama. No se detectaron casos de tuberculosis. Dentro de estos solo se suspendió y no se re introdujo el fármaco en el caso del cáncer de mama.

Tabla 4. Seguimiento clínico de pacientes. Se evalúa respuesta PASI, BSA y DLQI a las semanas 12, 24, 36 y 48.

Pacientes	Semana 0	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48	Optimización	Efectos adversos
1	PASI x BSA x DLQI 29	PASI x BSA x DLQI 15	PASI x BSA x DLQI 8	PASI x BSA x DLQI 4	PASI x BSA x DLQI 1	No	Infección respiratoria alta Colitis ulcerosa crónica
2	PASI 28.8 BSA 31 DLQI 4	PASI 2 BSA 2 DLQI 0	PASI 2.8 BSA 1 DLQI 0	PASI 3.6 BSA 3 DLQI 0	PASI 7.5 BSA 4 DLQI 0	No	Herpes zoster
3	PASI 30.4 BSA 52 DLQI 21	PASI 30 BSA 76 DLQI 27	PASI 10 BSA 23 DLQI 6	PASI 17 BSA 33 DLQI 17	PASI 22.2 BSA 51 DLQI 21	Metotrexato Adalimumab dosis doble	Falla primaria Infección respiratoria alta Pielonefritis Trombosis venosa profunda Gastroenteritis
4	PASI 30.4 BSA 80 DLQI 2	PASI 25 BSA 75 DLQI 6	x	x	X	Metotrexato	Falla primaria
5	PASI 26 BSA 20 DLQI 2	PASI 4,5 BSA 6 DLQI 0	PASI 21.3 BSA 21 DLQI 1	PASI 16.3 BSA 34 DLQI 0	PASI 5.6 BSA 4 DLQI 0	Acitretín Metotrexato Adalimumab dosis doble	Falla secundaria
6	PASI 6.6 BSA 7 DLQI 21	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 2.7 BSA 0.7 DLQI 0	PASI 1.8 BSA 1 DLQI 0	No	Reacción en sitio de inyección Cáncer de mama
7	PASI 11.6 BSA 11.1 DLQI 30	PASI 8.8 BSA 6 DLQI 16	PASI 11.8 BSA 22 DLQI 30	PASI 7.3 BSA 16 DLQI 23	PASI 2.4 BSA 2 DLQI 10	Metotrexato Adalimumab dosis doble	Infección respiratoria alta Cefalea

							Respuesta subóptima
8	PASI 16.2 BSA 14.3 DLQI 16	PASI 4.4 BSA 7.4 DLQI 1	PASI 9.3 BSA 5 DLQI 8	PASI 6 BSA 5.2 DLQI 2	PASI 5.3 BSA 6 DLQI 3	Metotrexato	Infección respiratoria alta
9	PASI 17 BSA 36 DLQI 28	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 1.4 BSA 1.4 DLQI 4	PASI 9.3 BSA 6 DLQI 3	PASI 9.6 BSA 11 DLQI 15	No	Infección respiratoria alta Falla secundaria
10	PASI 27.1 BSA 48 DLQI 7	PASI 7.5 BSA 10 DLQI 3	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	No	Prostatitis Infección respiratoria alta
11	PASI 10.1 BSA 6 DLQI 8	PASI 4.2 BSA 4.6 DLQI 4	PASI 1 BSA 0.5 DLQI 2	PASI 2.4 BSA 1 DLQI 0	PASI 6.8 BSA 4 DLQI 8	Acitretín	Falla secundaria
12	PASI 11.1 BSA 5 DLQI 14	PASI 1.8 BSA 2 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 4.2 BSA 1 DLQI 1	PASI 6.4 BSA 4 DLQI 1	No	Infección urinaria Infección respiratoria alta Reacción en sitio de inyección
13	PASI 11.2 BSA 13 DLQI 6	PASI 8.8 BSA 5.3 DLQI 2	PASI 6.4 BSA 5 DLQI 3	PASI 10.6 BSA 9.8 DLQI 8	PASI 19.2 BSA 23 DLQI 9	Fototerapia Acitretín Adalimumab dosis doble	Respuesta subóptima Falla secundaria Cefalea Reacción en sitio de inyección
14	PASI 10.6 BSA 9 DLQI 1	PASI 4.8 BSA 4 DLQI 0	PASI 2.4 BSA 2.5 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	Metotrexato	No

15	PASI 16.2 BSA 27 DLQI 20	PASI 2.5 BSA 2 DLQI 1	PASI 1 BSA 1 DLQI 0	PASI 0,5 BSA 0,5 DLQI 0	PASI 0,5 BSA 0,5 DLQI 1	No	No
16	PASI 8.9 BSA 13 DLQI 14	PASI 2.2 BSA 3 DLQI 8	PASI 1,6 BSA 0,5 DLQI 3	PASI 4,4 BSA 2,3 DLQI 0	PASI 3,5 BSA 2,6 DLQI 6	Fototerapia	No
17	PASI 11.7 BSA 7 DLQI 18	PASI 3 BSA 1,7 DLQI 13	PASI 1,4 BSA 1 DLQI 0	PASI 0,5 BSA 0,5 DLQI 0	PASI 0 BSA 0 DLQI 0	Metotrexato	No

x: no se pudo evaluar

Se registró una respuesta PASI 75 en el 75% (12/16) de los pacientes a la semana 12, 80% (12/15) a la 24 y 73,3% (11/15) a la 36 y 48 (**Tabla 5**).

Tabla 5. Respuesta PASI 75 al adalimumab.

Semanas de tratamiento	12 semanas	24 semanas	36 semanas	48 semanas
Respondedores	12	12	11	11
No respondedores	4	3	4	4
Total	16	15	15	15

Se registró una respuesta PASI 90 a la semana 12 de 18,75% (3/16), a la semana 24 de 46,66% (7/15), a la semana 36 y 48 del 20% (4/15) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Respuesta PASI 90 al adalimumab.

Semanas de tratamiento	12 semanas	24 semanas	36 semanas	48 semanas
Respondedores	3	7	4	4
No respondedores	12	8	11	11
Total	16	15	15	15

Entre los pacientes que cumplieron 1 año de seguimiento se observó un aumento de peso en 11 de los 16 pacientes con un promedio de aumento de 1,475 kg $\pm$ 3,88 desvío estándar. Se observó a su vez que la media de IMC aumentó de 29,79 $\pm$ 4,98 desvío estándar a 30,38 kg $\pm$ 4,45 desvío estándar en el año de tratamiento. Sin embargo, la media de cintura abdominal bajó de 102,63 cm $\pm$ 13,46 desvío estándar a 101,63 cm $\pm$ 12,75 desvío estándar (**Tabla 7**).

Tabla 7. Datos antropométricos.

Pacientes	Semana 0	Semana 12	Semana 24	Semana 48
1	Altura 1.55 Peso 64 C. abdominal 94 IMC 26.6	Altura 1.55 Peso 70 C. abdominal 100 IMC 29.1	Altura 1.55 Peso 74 C. abdominal 102 IMC 30.8	Altura 1.55 Peso 75 C. abdominal 105 IMC 31.2
2	Altura 1.80 Peso 67.2 C.abdominal 80 IMC 20.7	Altura 1.80 Peso 75 C. abdominal 82 IMC 23.1	Altura 1.80 Peso 67.5 C. abdominal 82 IMC 20.8	Altura 1.80 Peso 67.4 C. abdominal 78 IMC 20.8
3	Altura 1.55 Peso 96 C. abdominal 125 IMC 40	Altura 1.55 Peso 100 C. abdominal 125 IMC 41.6	Altura 1.55 Peso 94 C. abdominal 126 IMC 39.1	Altura 1.55 Peso 89 C. abdominal 110 IMC 37
4	Altura 1.70 Peso 86 C. abdominal 100 IMC 29.8	Altura 1.70 Peso 84.8 C. abdominal 94 IMC 29.3	-----	-----
5	Altura 1.75 Peso 83 C. abdominal 93 IMC 27.1	Altura 1.75 Peso 84 C. abdominal 94 IMC 27.4	Altura 1.75 Peso 82 C. abdominal 91 IMC 26.8	Altura 1.75 Peso 82.5 C. abdominal 87 IMC 26.9
6	Altura 1.58 Peso 82 C. abdominal 94 IMC 32.8	Altura 1.58 Peso 84.7 C. abdominal 94 IMC 33.9	Altura 1.58 Peso 88 C. abdominal 104 IMC 35.3	Altura 1.58 Peso 86 C. abdominal 105 IMC 34.4
7	Altura 1.59 Peso 66.6 C.abdominal 102 IMC 26.3	Altura 1.59 Peso 69.2 C. abdominal 103 IMC 27.4	Altura 1.59 Peso 68.8 C. abdominal 98 IMC 27.2	Altura 1.59 Peso 67.9 C. abdominal 94 IMC 26.9
8	Altura 1.80 Peso 113 C. abdominal 136 IMC 34.9	Altura 1.80 Peso 106 C. abdominal 128 IMC 32.7	Altura 1.80 Peso 101 C. abdominal 120 IMC 31.2	Altura 1.80 Peso 111 C. abdominal 130 IMC 34.3

9	Altura 1.55 Peso 62.5 C. abdominal 99 IMC 26	Altura 1.55 Peso 64.7 C. abdominal 96 IMC 26.9	Altura 1.55 Peso 66.3 C. abdominal 94 IMC 27.6	Altura 1.55 Peso 68.3 C. abdominal 101 IMC 28.4
10	Altura 1.65 Peso 75.7 C. abdominal 102 IMC 27.8	Altura 1.65 Peso 78.2 C. abdominal 100 IMC 28.7	Altura 1.65 Peso 79.5 C. abdominal 105 IMC 29.2	Altura 1.65 Peso 78.9 C. abdominal 101 IMC 29
11	Altura 1.78 Peso 103 C. abdominal 109 IMC 32.5	Altura 1.78 Peso 106 C. abdominal 112 IMC 33.5	Altura 1.78 Peso 103.2 C. abdominal 106 IMC 32.6	Altura 1.78 Peso 103.9 C. abdominal 107 IMC 32.8
12	Altura 1.56 Peso 74 C. abdominal 98 IMC 30.4	Altura 1.56 Peso 75 C. abdominal 87 IMC 30.8	Altura 1.56 Peso 72.4 C. abdominal 85 IMC 29.8	Altura 1.56 Peso 73.6 C. abdominal 91 IMC 30.2
13	Altura 1.65 Peso 87 C. abdominal 112 IMC 32	Altura 1.65 Peso 90.5 C. abdominal 109 IMC 33.2	Altura 1.65 Peso 90 C. abdominal 113 IMC 33.1	Altura 1.65 Peso 90.9 C. abdominal 114 IMC 33.4
14	Altura 1.53 Peso 81.6 C. abdominal 115 IMC 34.9	Altura 1.53 Peso 82.6 C. abdominal 114 IMC 35.3	Altura 1.53 Peso 86.2 C. abdominal 119 IMC 36.8	Altura 1,53 Peso 84,3 C. abdominal 121 IMC 36
15	Altura 1.76 Peso 71.9 C. abdominal 92 IMC 23.2	Altura 1.76 Peso 71.4 C. abdominal 88.5 IMC 23,1	Altura 1.76 Peso 71.3 C. abdominal 89 IMC 23,07	Altura 1.76 Peso 73 C. abdominal 93 IMC 23,6
16	Altura 1.66 Peso 71.9 C. abdominal 96 IMC 26.1	Altura 1.66 Peso 71.6 C. abdominal 95 IMC 26	Altura 1.66 Peso 72.7 C. abdominal 98 IMC 26.4	Altura 1.66 Peso 74.3 C. abdominal 98 IMC 27
17	Altura 1.65 Peso 96 C. abdominal 95 IMC 35.3	Altura 1.65 Peso 94.2 C. abdominal 89 IMC 34.6	Altura 1.65 Peso 96 C. abdominal 90 IMC 35.3	Altura 1.65 Peso 93 C. abdominal 91 IMC 34.2

Concomitantemente al seguimiento clínico se recogió la saliva de todos los pacientes reclutados y se realizó la extracción de ADN genómico de dichas muestras como está descrito detalladamente en Materiales y Métodos. Se obtuvo ADN genómico en cantidad (rendimiento promedio $5.7 \text{ ug} \pm 3$ desvío estándar) y calidad suficiente (relación A260/280 nm=1.99 promedio y 0,176 de desvío estándar) para los análisis genéticos posteriores. Dichas concentraciones se detallan en la **Tabla 8**. Una relación de absorbancia a A260/280 entre 1,8 y 2 es considerada adecuada para el análisis de ADN por técnica de biología molecular. A su vez la calidad del ADNg extraído también se confirma por su capacidad de amplificar una región específica en una reacción de PCR como se muestra en la **Figura 11**.

Tabla 8. Cantidad y calidad del ADN medida con Nanodrop.

Número ADN	concentración (ng/ul)	A260/280
1	125,6	1,95
2	165,3	1,97
3	144,1	1,98
4	51	1,9
5	113	1,93
6	243,5	1,85
7	63,7	1,85
8	166,1	1,91
9	42,6	2
10	50,1	2,62
11	126,6	1,91
12	55,1	1,96
13	229,7	1,92
14	54,9	1,9
15	128	2
16	114,6	2,21
17	58,2	2,03

A partir del ADNg extraído genotipamos el SNP rs 4406273. Para esto amplificamos la región que contiene el SNP rs 4406273 utilizando oligonucleótidos flanqueantes descritos previamente que producen un fragmento de 237 pb que fue analizado por electroforesis en gel de agarosa como se muestra en la **Figura 11**. Todas las muestras produjeron un fragmento único del tamaño esperado lo que sugiere que la reacción fue específica. Por otro lado, el control negativo, no amplificó, lo que sugiere que no hay contaminación de los reactivos. Se utilizó como marcador de peso molecular Kappa Express Ladder Kit™.

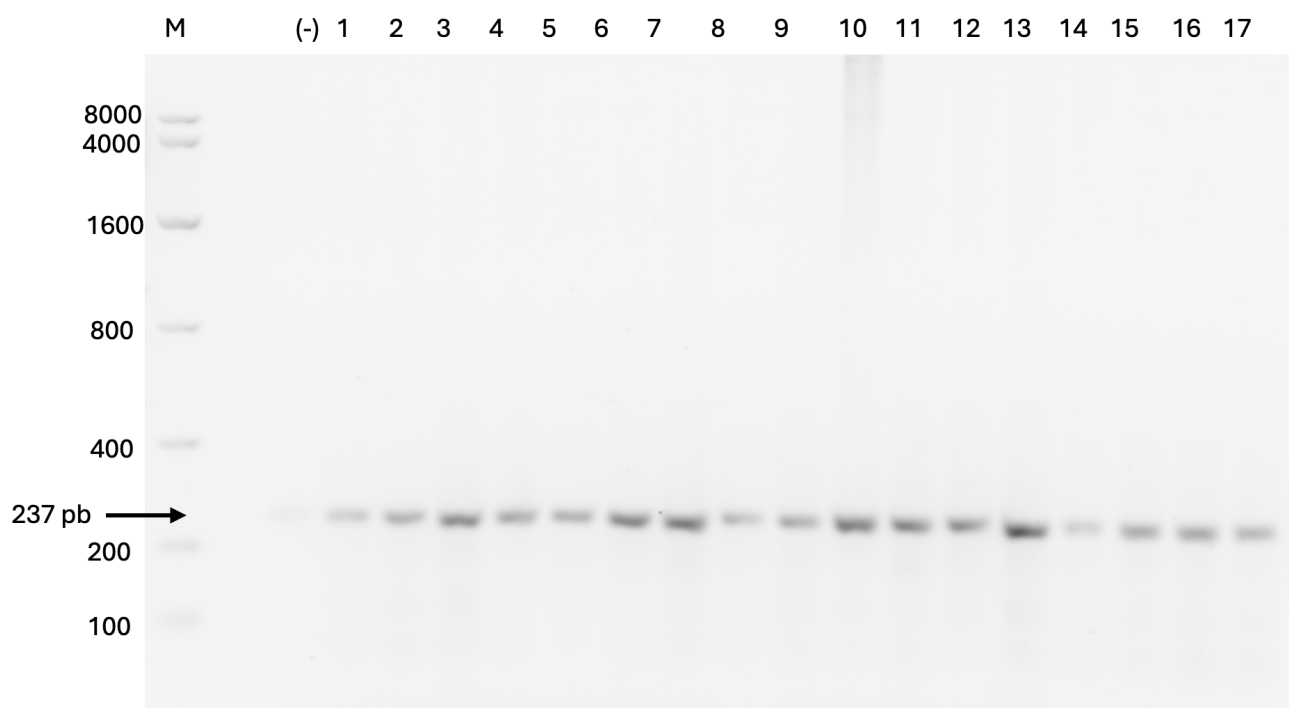


Figura 11. Amplificación de la región del SNP rs 4406273 a partir de ADNg de los pacientes. Se muestra una foto de un gel de agarosa 2% teñido con Gel Red con el producto de PCR del ADN de los 17 pacientes obtenido usando los oligonucleótidos complementarios a la región del SNP rs 4406273. M denota el marcador de peso molecular utilizado, (-) el control negativo, y los números del 1 al 17 los productos de PCR obtenidos a partir del ADN de los pacientes del 1 al 17.

Posteriormente se enviaron los productos de PCR de los 17 pacientes a secuenciar a la empresa MacroGen® por la técnica de Sanger. El resultado de la secuenciación se observa en el electroferograma de la **Figura 12** mediante el programa Chromas®. Podemos observar en la misma los picos de fluorescencia correspondiendo cada uno a una base nucleotídica diferenciando así los pacientes con el SNP en hetero u homocigosis de los que no lo tienen. El SNP rs 4406273 corresponde a un cambio de G por A en la posición chr6:31298313 (del genoma de referencia GRCh38.p14). Los resultados de la secuenciación de 2 individuos de ejemplo se observan en la **Figura 12**. Si el paciente es negativo para el SNP (alelo ancestral) veríamos un pico con una G; en caso que el individuo sea positivo homocigoto observaríamos una A y finalmente si fuera heterocigoto para el SNP identificaríamos una A y una G en la posición correspondiente. La secuenciación por Sanger de cada paciente se adjunta en el **Anexo 6**.

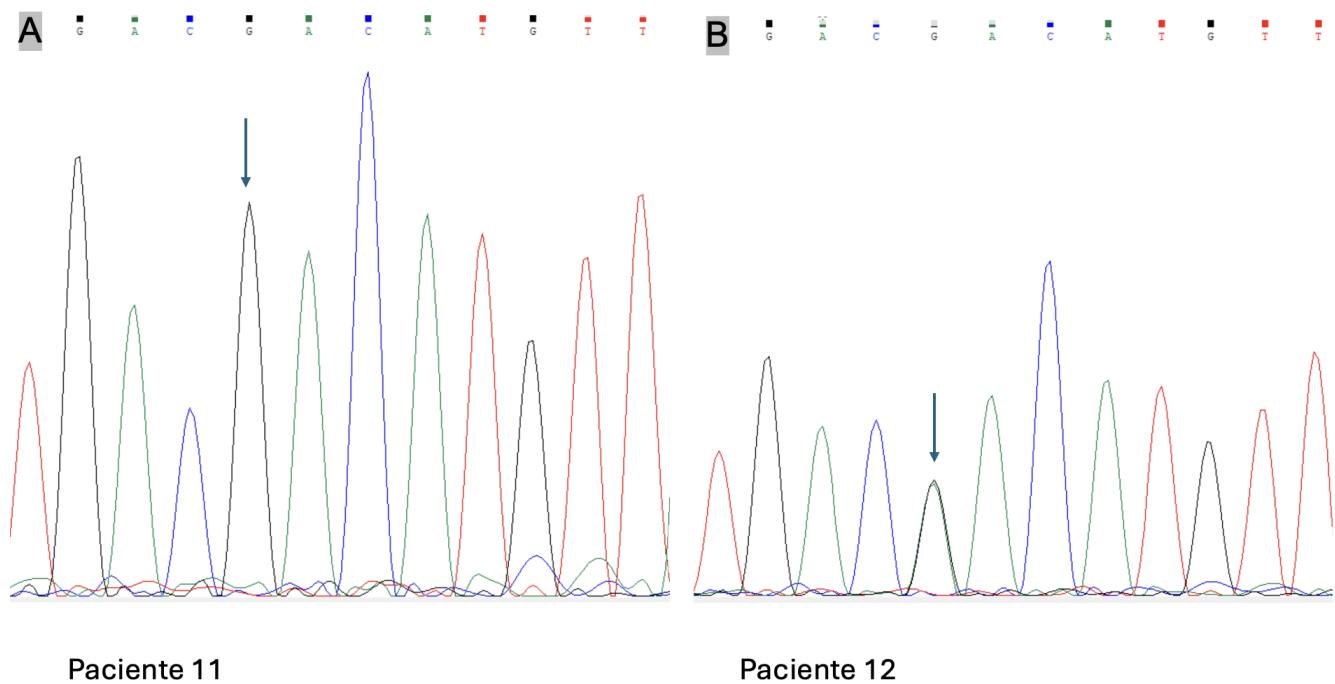


Figura 12. Electroferograma: picos de fluorescencia. **A.** Podemos visualizar un paciente sin el SNP, ya que en la posición chr6:31298313 (del genoma GRCh38.p14) observamos una Guanina (G). **B.** Paciente heterocigota para el SNP donde podemos observar en la posición 2 picos: una Guanina (G) correspondiente al alelo de referencia y una Adenina (A) correspondiente al SNP.

En la **Tabla 9** podemos visualizar los resultados genéticos con las 3 técnicas anteriormente descritas y la respuesta al tratamiento de los pacientes.

Tabla 9. Resultados genéticos y respuesta al tratamiento.

Nro ADN	SNP rs 4406273	PCR -SSO HLA-C*06:XX	NGS HLA-C*06:02	Respuesta a tratamiento Semana 12
1	-/- G	07:XX/08:XX		x
2	-/- G	04:XX/07:XX		sí
3	+/- G/A	06:XX/08:XX	06:02/08:02	no
4	-/- G	04:XX/05:XX		no
5	-/- G	04:XX/12:XX		sí
6	-/- G	04:XX/08:XX		sí
7	-/- G	06:XX/04:XX	06:02/04:01	no
8	-/- G	04:XX/07:XX		sí
9	-/- G	05:XX/16:XX		sí
10	-/- G	03:XX/02:XX		sí
11	+/- G/A	06:XX/07:XX	06:02/07:02	no
12	-/- G	02:XX/05:XX		sí
13	-/- G	08:XX/12:XX		no
14	-/- G	07:XX/12:XX		sí
15	+/- G/A	06:XX/08:XX	06:02/08:03	sí
16	-/- G	07:XX/12:XX		sí
17	-/- G	08:XX/15:XX		sí

x: no se pudo evaluar.

Con respecto a los resultados genéticos pudimos encontrar el SNP rs 4406273 en 3 de los 17 pacientes con la técnica de secuenciación de Sanger. Cuando realizamos la PCR-SSO encontramos, sin embargo, que 4 de los 17 pacientes presentaban el alelo HLA C*06 encontrándose el alelo mutado en el paciente 7 a pesar que en este no se detectó el SNP rs4406273. Se encontró una fuerte asociación entre el SNP rs4406273 y el HLA-C*06:02 encontrando que 94,1% (16/17) de los pacientes con el alelo tenían el SNP rs4406273 (p valor fisher exact test= 0,0059) concordando así el genotipo del SNP rs4406273 con el genotipo del alelo HLA-C*06:02 en todos los pacientes menos en 1. Ver **Tabla 10**.

TABLA 10. Tabla de contingencia que muestra la asociación entre la presencia del SNP rs4406273 y el HLA*06:02.

	HLA-C*06:02 +	HLA-C*06:02 -	Valor p
SNP rs4406273 +	3	0	
SNP rs4406273 -	1	13	0,0059
	4	13	

En la **Figura 13** podemos ver un resultado de la tipificación mediante PCR-SSO. Este método una vez determinadas las secuencias presentes en la muestra de ADN asigna bioinformáticamente los 2 alelos más probables estadísticamente (tanto materno como paterno) para poder determinar si el paciente presenta el alelo en homo o heterocigosis o si no lo presenta. El resto de los resultados se encuentran en el **Anexo 7**.

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merge
HLA-C	SSO_C_30112022	06:XX	08:XX	Cw6,Null	Cw8	Exact	No

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/16	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
*06:02:01:01:06:02:02:06:02:01:03:06:02:01:04:06:02:01:05:06:02:01:06:06:02:01:07:06:02:01:08:06:02:01:09:06:02:01:10:06:02:01:11:06:02:01:12:06:02:01:13:06:02:01:14:06:02:01:15:06:02:01:16:06:02:01:17:06:02:01:18:06:02:01:19:06:02:01:20:06:02:01:21:06:02:01:22:06:02:01:23:06:02:01:24:06:02:01:25:06:02:01:26:06:02:01:27:06:02:01:28:06:02:01:29:06:02:01:30:06:02:01:31:06:02:01:32:06:02:01:33:06:02:01:34:06:02:01:35:06:02:01:36:06:02:01:37:06:02:01:38:06:02:01:39:06:02:01:40:06:02:01:41:06:02:01:42:06:02:01:43:06:02:01:44:06:02:01:45:06:02:01:46:06:02:01:47:06:02:01:48:06:02:01:49:06:02:01:50:06:02:03:06:02:04:06:02:05:06:02:06:02:06:02:08:06:02:09:06:02:10:06:02:13:06:02:14:06:02:15:06:02:17:06:02:18:06:02:19:06:02:20:06:02:21:06:02:22:06:02:23:06:02:24:06:02:25:06:02:26:06:02:27:06:02:28:06:02:29:06:02:30:06:02:31:06:02:32:06:02:33:06:02:34:06:02:35:06:02:36:06:02:37:06:02:38:06:02:39:06:02:40:06:02:41:06:02:42:06:02:43:06:02:44:06:02:45:06:02:46:06:02:47:06:02:48:06:02:49:06:02:50:01:06:02:51:06:02:52:06:02:53:06:02:54:06:02:55:06:02:56:06:02:57:06:02:58:06:02:59:06:02:60:06:02:61:06:02:62:06:02:63:06:02:64:06:02:65:06:02:66:06:02:67:06:02:68:06:02:69:06:02:70:06:02:71:06:02:72:06:02:73:06:02:74:06:02:75:06:02:76:06:02:77:06:02:78:06:02:79:06:02:80:06:02:81:06:02:82:06:02:83:06:02:84:06:02:85:06:02:86:06:02:87:06:02:88:06:02:89:06:02:90:06:02:91:06:02:92:06:02:93:06:02:94:06:02:95:06:02:96:02:97:06:02:98:06:02:99:06:02:100:06:02:101:06:02:102:06:02:103:06:02:104:06:02:105:06:02:106:02:107:06:02:108:06:02:109:06:02:110:06:02:111:06:02:112:06:02:113:06:02:114:06:02:115:06:02:116:06:02:117:06:02:118:06:02:119:06:02:120:06:02:121:06:02:122:06:02:123:06:02:124:06:02:125:06:02:126:06:02:127:06:02:128:06:02:129:06:02:130:06:02:131:06:02:132:06:02:133:06:02:134:06:02:135:06:02:136:06:02:137:06:02:138:06:02:139:06:02:140:06:02:141:06:02:142:06:02:143:06:02:144:06:02:145:06:02:146:06:02:147:06:02:148:06:02:149:06:02:150:06:02:151:06:02:152:06:02:153:06:02:154:06:02:155:01:01:06:02:155:02:06:02:156:06:02:157:06:02:158:06:02:159:06:02:160:06:02:163:06:02:164:06:02:165:06:02:167:06:02:169:06:02:170:06:02:171:01:01:06:02:171:01:02:06:02:172:06:02:173:06:02:174:06:02:176:06:02:177:06:02:178:06:02:180:06:02:181:06:02:185:06:02:187:06:02:190:06:02:192:06:02:193:06:02:194:06:02:195:06:02:196:06:02:199:06:02:200:06:02:201:06:02:202:06:02:205:06:02:206:06:02:207:06:02:208:06:02:209:06:02:210:06:02:211:01:01:06:02:211:01:02:06:02:212:06:02:213:06:02:214:06:02:215:06:02:216:06:02:218:06:02:219:06:02:220:06:02:221:06:02:222:06:02:225:06:02:226:06:02:227:06:02:228:06:02:229:06:02:230:06:02:231:06:02:232:06:02:234:06:02:235:06:02:236:06:02:238:06:02:239:06:02:240:06:02:241:06:02:243:06:02:244:06:02:245:06:02:246:06:02:247:06:02:248:06:02:249:06:02:250:06:02:251:06:02:253:06:02:254:06:02:255:06:02:256:06:02:257:06:02:258:06:02:259:06:02:260:06:02:261:06:02:262:06:02:263:06:02:266:06:02:267:06:02:268:06:02:269:06:02:270:06:02:272:06:02:273:06:02:274:06:02:275:06:02:276:06:02:277:01:01:06:02:277:01:02:06:02:278:06:02:279:06:02:280:06:02:282:06:02:283:06:02:285:06:02:286:06:02:287:06:02:288:06:02:289:06:02:290:06:02:291:06:02:292:06:02:294:06:02:295:06:02:296:06:02:297:06:02:298:06:02:299:06:02:300:06:02:301:06:02:302:06:02:303:06:02:304:06:02:305:06:02:306:02:307:06:02:308:06:02:309:06:02:310:06:02:311:06:02:312:06:02:313:06:02:314:06:02:315:06:02:316:06:02:317:06:02:318:06:02:319:06:02:320:06:02:321:06:02:322:06:02:323:06:02:324:06:02:325:06:02:326:06:02:327:06:02:328:06:02:329:06:02:330:06:02:331:06:02:332:06:02:333:06:02:334:06:02:335:06:02:336:06:02:337:06:02:338:06:02:339:06:02:340:06:02:341:06:02:342:06:02:343:06:02:344:06:02:345:06:02:346:06:02:347:06:02:348:06:02:349:06:02:350:06:02:351:06:02:352:06:02:353:06:02:354:06:02:355:06:02:356:06:02:357:06:02:358:06:02:359:06:02:360:06:02:361:06:02:362:06:02:363:06:02:364:06:02:365:06:02:366:06:02:367:06:02:368:06:02:369:06:02:370:06:02:371:06:02:372:06:02:373:06:02:374:06:02:375:06:02:376:06:02:377:06:02:378:06:02:379:06:02:380:06:02:381:06:02:382:06:02:383:06:02:384:06:02:385:06:02:386:06:02:387:06:02:388:06:02:389:06:02:390:06:02:391:06:02:392:06:02:393:06:02:394:06:02:395:06:02:396:06:02:397:06:02:398:06:02:399:06:02:400:06:02:401:06:02:402:06:02:403:06:02:404:06:02:405:06:02:406:06:02:407:06:02:408:06:02:409:06:02:410:06:02:411:06:02:412:06:02:413:06:02:414:06:02:415:06:02:416:06:02:417:06:02:418:06:02:419:06:02:420:06:02:421:06:02:422:06:02:423:06:02:424:06:02:425:06:02:426:06:02:427:06:02:428:06:02:429:06:02:430:06:02:431:06:02:432:06:02:433:06:02:434:06:02:435:06:02:436:06:02:437:06:02:438:06:02:439:06:02:440:06:02:441:06:02:442:06:02:443:06:02:444:06:02:445:06:02:446:06:02:447:06:02:448:06:02:449:06:02:450:06:02:451:06:02:452:06:02:453:06:02:454:06:02:455:06:02:456:06:02:457:06:02:458:06:02:459:06:02:460:06:02:461:06:02:462:06:02:463:06:02:464:06:02:465:06:02:466:06:02:467:06:02:468:06:02:469:06:02:470:06:02:471:06:02:472:06:02:473:06:02:474:06:02:475:06:02:476:06:02:477:06:02:478:06:02:479:06:02:480:06:02:481:06:02:482:06:02:483:06:02:484:06:02:485:06:02:486:06:02:487:06:02:488:06:02:489:06:02:490:06:02:491:06:02:492:06:02:493:06:02:494:06:02:495:06:02:496:06:02:497:06:02:498:06:02:499:06:02:500:06:02:501:06:02:502:06:02:503:06:02:504:06:02:505:06:02:506:06:02:507:06:02:508:06:02:509:06:02:510:06:02:511:06:02:512:06:02:513:06:02:514:06:02:515:06:02:516:06:02:517:06:02:518:06:02:519:06:02:520:06:02:521:06:02:522:06:02:523:06:02:524:06:02:525:06:02:526:06:02:527:06:02:528:06:02:529:06:02:530:06:02:531:06:02:532:06:02:533:06:02:534:06:02:535:06:02:536:06:02:537:06:02:538:06:02:539:06:02:540:06:02:541:06:02:542:06:02:543:06:02:544:06:02:545:06:02:546:06:02:547:06:02:548:06:02:549:06:02:550:06:02:551:06:02:552:06:02:553:06:02:554:06:02:555:06:02:556:06:02:557:06:02:558:06:02:559:06:02:560:06:02:561:06:02:562:06:02:563:06:02:564:06:02:565:06:02:566:06:02:567:06:02:568:06:02:569:06:02:570:06:02:571:06:02:572:06:02:573:06:02:574:06:02:575:06:02:576:06:02:577:06:02:578:06:02:579:06:02:580:06:02:581:06:02:582:06:02:583:06:02:584:06:02:585:06:02:586:06:02:587:06:02:588:06:02:589:06:02:590:06:02:591:06:02:592:06:02:593:06:02:594:06:02:595:06:02:596:06:02:597:06:02:598:06:02:599:06:02:600:06:02:601:06:02:602:06:02:603:06:02:604:06:02:605:06:02:606:06:02:607:06:02:608:06:02:609:06:02:610:06:02:611:06:02:612:06:02:613:06:02:614:06:02:615:06:02:616:06:02:617:06:02:618:06:02:619:06:02:620:06:02:621:06:02:622:06:02:623:06:02:624:06:02:625:06:02:626:06:02:627:06:02:628:06:02:629:06:02:630:06:02:631:06:02:632:06:02:633:06:02:634:06:02:635:06:02:636:06:02:637:06:02:638:06:02:639:06:02:640:06:02:641:06:02:642:06:02:643:06:02:644:06:02:645:06:02:646:06:02:647:06:02:648:06:02:649:06:02:650:06:02:651:06:02:652:06:02:653:06:02:654:06:02:655:06:02:656:06:02:657:06:02:658:06:02:659:06:02:660:06:02:661:06:02:662:06:02:663:06:02:664:06:02:665:06:02:666:06:02:667:06:02:668:06:02:669:06:02:670:06:02:671:06:02:672:06:02:673:06:02:674:06:02:675:06:02:676:06:02:677:06:02:678:06:02:679:06:02:680:06:02:681:06:02:682:06:02:683:06:02:684:06:02:685:06:02:686:06:02:687:06:02:688:06:02:689:06:02:690:06:02:691:06:02:692:06:02:693:06:02:694:06:02:695:06:02:696:06:02:697:06:02:698:06:02:699:06:02:700:06:02:701:06:02:702:06:02:703:06:02:704:06:02:705:06:02:706:06:02:707:06:02:708:06:02:709:06:02:710:06:02:711:06:02:712:06:02:713:06:02:714:06:02:715:06:02:716:06:02:717:06:02:718:06:02:719:06:02:720:06:02:721:06:02:722:06:02:723:06:02:724:06:02:725:06:02:726:06:02:727:06:02:728:06:02:729:06:02:730:06:02:731:06:02:732:06:02:733:06:02:734:06:02:735:06:02:736:06:02:737:06:02:738:06:02:739:06:02:740:06:02:741:06:02:742:06:02:743:06:02:744:06:02:745:06:02:746:06:02:747:06:02:748:06:02:749:06:02:750:06:02:751:06:02:752:06:02:753:06:02:754:06:02:755:06:02:756:06:02:757:06:02:758:06:02:759:06:02:760:06:02:761:06:02:762:06:02:763:06:02:764:06:02:765:06:02:766:06:02:767:06:02:768:06:02:769:06:02:770:06:02:771:06:02:772:06:02:773:06:02:774:06:02:775:06:02:776:06:02:777:06:02:778:06:02:779:06:02:780:06:02:781:06:02:782:06:02:783:06:02:784:06:02:785:06:02:786:06:02:787:06:02:788:06:02:789:06:02:790:06:02:791:06:02:792:06:02:793:06:02:794:06:02:795:06:02:796:06:02:797:06:02:798:06:02:799:06:02:800:06:02:801:06:02:802:06:02:803:06:02:804:06:02:805:06:02:806:06:02:807:06:02:808:06:02:809:06:02:810:06:02:811:06:02:812:06:02:813:06:02:814:06:02:815:06:02:816:06:02:817:06:02:818:06:02:819:06:02:820:06:02:821:06:02:822:06:02:823:06:02:824:06:02:825:06:02:826:06:02:827:06:02:828:06:02:829:06:02:830:06:02:831:06:02:832:06:02:833:06:02:834:06:02:835:06:02:836:06:02:837:06:02:838:06:02:839:06:02:840:06:02:841:06:02:842:06:02:843:06:02:844:06:02:845:06:02:846:06:02:847:06:02:848:06:02:849:06:02:850:06:02:851:06:02:852:06:02:853:06:02:854:06:02:855:06:02:856:06:02:857:06:02:858:06:02:859:06:02:860:06:02:861:06:02:862:06:02:863:06:02:864:06:02:865:06:02:866:06:02:867:06:02:868:06:02:869:06:02:870:06:02:871:06:02:872:06:02:873:06:02:874:06:02:875:06:02:876:06:02:877:06:02:878:06:02:879:06:02:880:06:02:881:06:02:882:06:02:883:06:02:884:06:02:885:06:02:886:06:02:887:06:02:888:06:02:889:06:02:890:06:02:891:06:02:892:06:02:893:06:02:894:06:02:895:06:02:896:06:02:897:06:02:898:06:02:899:06:02:900:06:02:901:06:02:902:06:02:903:06:02:904:06:02:905:06:02:906:06:02:907:06:02:908:06:02:909:06:02:910:06:02:911:06:02:912:06:02:913:06:02:914:06:02:915:06:02:916:06:02:917:06:02:918:06:02:919:06:02:920:06:02:921:06:02:922:06:02:923:06:02:924:06:02:925:06:02:926:06:02:927:06:02:928:06:02:929:06:02:930:06:02:931:06:02:932:06:02:933:06:02:934:06:02:935:06:02:936:06:02:937:06:02:938:06:02:939:06:02:940:06:02:941:06:02:942:06:02:943:06:02:944:06:02:945:06:02:946:06:02:947:06:02:948:06:02:949:06:02:950:06:02:951:06:02:952:06:02:953:06:02:954:06:02:955:06:02:956:06:02:957:06:02:958:06:02:959:06:02:960:06:02:961:06:02:962:06:02:963:06:02:964:06:02:965:06:02:966:06:02:967:06:02:968:06:02:969:06:02:970:06:02:971:06:02:972:06:02:973:06:02:974:06:02:975:06:02:976:06:02:977:06:02:978:06:02:979:06:02:980:06:02:981:06:02:982:06:02:983:06:02:984:06:02:985:06:02:986:06:02:987:06:02:988:06:02:989:06:02:990:06:02:991:06:02:992:06:02:993:06:02:994:06:02:995:06:02:996:06:02:997:06:02:998:06:02:999:06:02:1000:06:02:1001:06:02:1002:06:02:1003:06:02:1004:06:02:1005:06:02:1006:06:02:1007:06:02:1008:06:02:1009:06:02:1010:06:02:1011:06:02:1012:06:02:1013:06:02:1014:06:02:1015:06:02:1016:06:02:1017:06:02:1018:06:02:1019:06:02:1020:06:02:1021:06:02:1022:06:02:1023:06:02:1024:06:02:1025:06:02:1026:06:02:1027:06:02:1028:06:02:1029:06:02:1030:06:02:1031:06:02:1032:06:02:1033:06:02:1034:06:02:1035:06:02:1036:06:02:1037:06:02:1038:06:02:1039:06:02:1040:06:02:1041:06:02:1042:06:02:1043:06:02:1044:06:02:1045:06:02:1046:06:02:1047:06:02:1048:06:02:1049:06:02:1050:06:02:1051:06:02:1052:06:02:1053:06:02:1054:06:02:1055:06:02:1056:06:02:1057:06:02:1058:06:02:1059:06:02:1060:06:02:1061:06:02:1062:06:02:1063:06:02:1064:06:02:1065:06:02:1066:06:02:1067:06:02:1068:06:02:1069:06:02:1070:06:02:1071:06:02:1072:06:02:1073:06:02:1074:06:02:1075:06:02:1076:06:02:1077:06:02:1078:06:02:1079:06:02:1080:06:02:1081:06:02:1082:06:02:1083:06:02:1084:06:02:1085:06:02:1086:06:02:1087:06:02:1088:06:02:1089:06:02:1090:06:02:1091:06:02:1092:06:02:1093:06:02:1094:06:02:1095:06:02:1096:06:02:1097:06:02:1098:06:02:1099:06:02:1100:06:02:1101:06:02:1102:06:02:1103:06:02:1104:06:02:1105:06:02:1106:06:02:1107:06:02:1108:06:02:1109:06:02:1110:06:02:1111:06:02:1112:06:02:1113:06:02:1114:06:02:1115:06:02:1116:06:02:1117:06:02:1118:06:02:1119:06:02:1120:06:02:1121:06:02:1122:06:02:1123:06:02:1124:06:02:1125:06:02:1126:06:02:1127:06:02:1128:06:02:1129:06:02:1130:06:02:1131:06:02:1132:06:02:1133:06:02:1134:06:02:1135:06:02:1136:06:02:1137:06:02:1138:06:02:1139:06:02:1140:06:02:1141:06:02:1142:06:02:1143:06:02:1144:06:02:1145:06:02:1146:06:02:1147:06:02:1148:06:02:1149:06:02:1150:06:02:1151:06:02:1152:06:02:1153:06:02:1154:06:02:1155:01:01:06:02:1155:02:06:02:1156:06:02:1157:06:02:1158:06:02:1159:06:02:1160:06:02:1163:06:02:1164:06:02:1165:06:02:1167:06:02:1169:06:02:1170:06:02:1171:01:01:06:02:1171:01:02:06:02:1172:06:02:1173:06:02:1174:06:02:1176:06:02:1177:06:02:1178:06:02:1180:06:02:1181:06:02:1185:06:02:1187:06:02:1190:06:02:1192:06:02:1193:06:02:11				

muestran los intrones, exones y la región core. La región core se define como la región codificante esencial del gen HLA que es crítica para determinar el alelo; en los genes HLA suelen ser los exones 2 y 3 para los clase I y el exón 2 para los clase II ya que estos exones codifican los dominios de unión antigénica de la molécula HLA. En este caso se cubre la región core y los exones por completo. En el gráfico de alineamiento de lecturas se puede observar una buena cobertura de secuenciación con todos los SNP detectados mostrándose una buena calidad de secuenciación. El resto de los resultados se encuentran en el **Anexo 8**.

Locus: HLA-C

Full typing result

Allele 1	Allele 2	CWD 1	CWD 2	Review status
C*06:02:01:01	C*07:02:01:01	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

Allele ambiguities

4th field	CWD
C*06:02:01:01	
: C*06:02:01:72	No
C*07:02:01:01	
: C*07:02:01:15	No
: C*07:02:01:37	No
: C*07:02:01:107	No

Typing result G group

C*06:02:01G	C*07:02:01G	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

Visualization

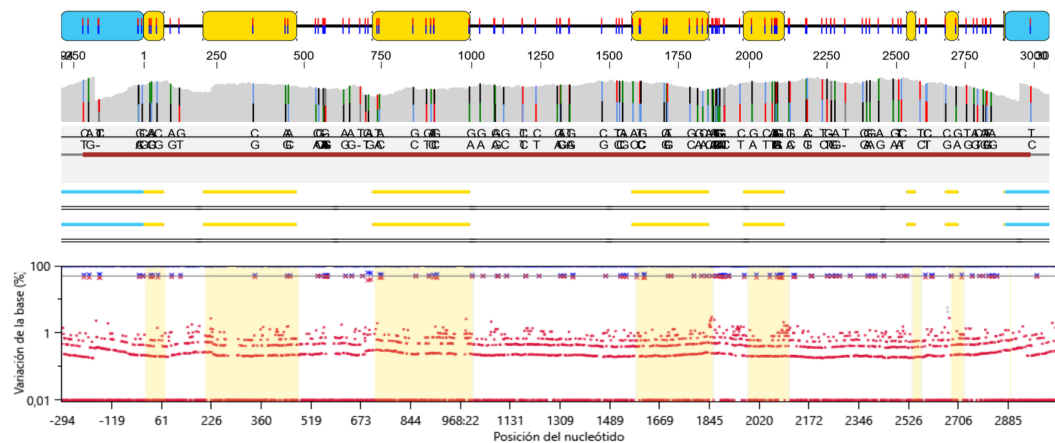


Figura 14. Ejemplo de resultado de secuenciación mediante NGS del paciente 11 con el HLA-C*06:02. En el sector superior de la figura podemos observar los 2 alelos del paciente con su secuencia completa. Debajo podemos observar que existen ambigüedades con otros alelos pero no son CWD (*common and well documented*). Más abajo se puede visualizar el resultado de la escritura: core+ se refiere a que la secuenciación cubre la región core con los exones esenciales pero también regiones flanqueantes o adicionales necesarias para la determinación alélica precisa. Exón+ significa que la secuenciación cubre todos los exones

del gen. En el gráfico de alineamiento de lecturas sobre la secuencia de referencia del gen HLA-C podemos observar la cobertura y variaciones potenciales. En el sector superior del gráfico observamos el gen HLA-C con las regiones codificantes de los exones como boxes amarillos y los celestes representan las regiones UTR (no traducidas) de los extremos. Las barras verticales indican la presencia de SNPs. En el gráfico de columnas se observa en gris el área de cobertura de la secuenciación que muestra una cobertura homogénea. Debajo se identifican los SNP que están ordenados por haplotipo. Se observa la variación de la base porcentual que es una métrica de la calidad de secuenciación.

Realizamos un test de Fisher para analizar la respuesta al tratamiento de acuerdo a la presencia o ausencia del alelo en estudio tomando como respondedor a los pacientes que lograban una respuesta PASI 75 a la semana 12 y encontramos que del total de positivos el 50% (2/4) respondió y del total de negativos el 83,3% (10/12) respondió. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0632$) (**Tabla 11**). En la **Tabla 12 y 13** se visualizan los mismos datos pero para PASI 75 a la semana 24 y PASI 90 a la semana 24 respectivamente.

Tabla 11. Tabla de contingencia que muestra el número de pacientes que satisfacen simultáneamente los 2 criterios indicados (respuesta PASI 75 a la semana 12 y genotipo HLA*06:02). Se indica el p-valor del test de Fisher exacto.

Resultado genético	Responde al tratamiento	No responde al tratamiento	Valor p
HLA-C*06:02 positivo	1	3	
HLA-C*06:02 negativo	10	2	0,0632

Tabla 12. Tabla de contingencia que muestra el número de pacientes que satisfacen simultáneamente los 2 criterios indicados (respuesta PASI 75 a la semana 24 y genotipo HLA*06:02). Se indica el p-valor del test de Fisher exacto.

Resultado genético	Responde al tratamiento PASI 75 semana 24	No responde al tratamiento	Valor p
HLA-C*06:02 positivo	2	2	
HLA-C*06:02 negativo	8	3	0,5604

Tabla 13. Tabla de contingencia que muestra el número de pacientes que satisfacen simultáneamente los 2 criterios indicados (PASI 90 a la semana 24 y genotipo HLA*06:02). Se indica el p-valor del test de Fisher exacto.

Resultado genético	Responde al tratamiento PASI 90 semana 24	No responde al tratamiento	Valor p
HLA-C*06:02 positivo	2	2	
HLA-C*06:02 negativo	5	6	1

En la **Tabla 14** podemos visualizar la implicancia de la artritis psoriásica en la respuesta al tratamiento con adalimumab según el status HLA-C*06:02.

Tabla 14. Relación entre el estatus HLA-C*06:02 y respuesta al tratamiento según presencia de artritis psoriásica.

Resultado genético	Todos	Sin artritis	Con Artritis	Valor p
HLA-C*06:02 positivo	4	2	2	1
Respondedor	1	0	1	
No respondedor	3	2	1	
HLA-C*06:02 negativo	12	4	8	
Respondedor	10	3	7	
No respondedor	2	1	1	
Todos	16	6	10	

DISCUSIÓN

Este estudio constituye el primero en Uruguay hasta la fecha de farmacogenómica y tratamientos biológicos en psoriasis. En este trabajo estudiamos la asociación entre el alelo HLA-C*06:02 y la respuesta a anti-TNF α , grupo de fármacos biológicos más utilizado en psoriasis en Uruguay durante el tiempo de desarrollo de este estudio. Escogimos este alelo porque es el biomarcador más estudiado hasta la fecha encontrando estudios como el de Dand *et al* que encontraron asociación entre este alelo y la respuesta al tratamiento anti-TNF α ; esto permitirá a futuro escoger el fármaco correcto adaptándolo a cada paciente y lograr así acercarnos al concepto de medicina de precisión [44].

Con respecto a las **características de los pacientes del estudio** observamos una relación casi 1:1,1 entre mujeres y hombres respectivamente como ocurre con los pacientes con psoriasis en general. La edad de inicio de la patología en nuestra cohorte fue de 20,94 años $\pm$ 13,13 desvío estándar mientras que en la literatura ronda en los 28 años variando entre los 20 y 35 años en los diferentes estudios [123]. Es bien conocido que el 75% de los pacientes con psoriasis inician antes de los 40 años como ocurrió en este estudio. Entre los pacientes con el alelo (anteriormente conocidos como pacientes con psoriasis tipo I) está bien descripta una edad de inicio menor en comparación a los que no presentan el alelo [4], como ocurrió en nuestra cohorte con una edad de inicio de la psoriasis en los pacientes con el alelo de 17 años $\pm$ 2,45 desvío estándar y en los que no tenían el alelo de 20,61 años $\pm$ 14,4 desvío estándar; dada la dispersión de las edades esta diferencia no es estadísticamente significativa. Entre las **comorbilidades** en pacientes con psoriasis moderada-severa destacamos la artritis psoriásica que ocurre en el 30% aproximadamente de los pacientes en la literatura discrepando este valor con el de nuestra cohorte que asciende a un 64,7% (11/17), diferencia que seguramente se deba a que nuestros pacientes presentan una psoriasis severa resistente a los tratamientos convencionales y es bien conocido que los pacientes con psoriasis severa presentan más frecuentemente compromiso articular [124]. Dentro del grupo de los positivos para el alelo el 50% (2/4) presenta artritis y de los que no lo tienen el 69,2% (9/13). Con respecto al HLA-C*06:02 y la artritis psoriásica la literatura es variada habiendo artículos que indican que la presencia del alelo llevaría a un mayor riesgo de artritis y otros que no encuentran este riesgo aumentado [29; 107].

Otra comorbilidad es el sobrepeso que se encuentra en el 30% de los pacientes en la literatura pero en este estudio se encontró una prevalencia de sobrepeso de 88% (15/17) encontrándose obesidad en más de la mitad de los casos [125]. Esta diferencia importante seguramente se deba no solo a que nuestra cohorte son pacientes con psoriasis severa que falló a las terapias sistémicas convencionales sino también a la población que se asiste en el Hospital de Clínicas que sabemos que es una población más vulnerable que la de la salud privada. La vulnerabilidad justamente implica menos posibilidades de acceso a alimentación saludable, de acceso a educación y trabajos de calidad que les permitan a los pacientes tener

un estilo de vida saludable y es bien conocida la asociación existente entre pobreza y obesidad desde hace muchos años por causas multifactoriales [126].

Las patologías psiquiátricas también son más frecuentes en los pacientes con psoriasis sobre todo si es moderada-severa, dentro de estas destacamos la ansiedad y la depresión que ocurren en el 26% y 10% de los pacientes respectivamente [127]. Otras revisiones reportan prevalencias de ansiedad y depresión mayores en pacientes con psoriasis encontrándose que para ansiedad puede llegar al 43% y para depresión 20-30% [127]. En nuestro estudio encontramos sin embargo una prevalencia de depresión del 17,6% (3/17) y de ansiedad de 11,7% (2/17). Estos datos no creemos que sean reflejo de la realidad que vivimos con los pacientes con psoriasis severa. A nuestro entender la prevalencia de depresión y ansiedad es mucho mayor pero seguramente exista un subdiagnóstico por parte de psiquiatras debido a la negativa de muchos pacientes a realizar la consulta con salud mental. Esta negativa probablemente sea multifactorial en parte por la alexitimia que muchos pacientes con psoriasis padecen entendiéndose la alexitimia como la incapacidad para expresar o entender las emociones y describir los sentimientos por parte de los pacientes [128]. La resistencia a acudir a profesionales de salud mental también podría deberse a que los pacientes con psoriasis muchas veces presentan una menor resiliencia basal a resolver las dificultades a las que se enfrentan en la vida y dentro de cuales se encuentran las comorbilidades psicológicas [129]. A la vez los pacientes con enfermedades crónicas que en muchas ocasiones no reciben un diagnóstico o tratamiento adecuado por muchos años se adaptan a la patología y se acostumbran y atenúan la gravedad de los signos y síntomas por lo que consultan menos; esto en parte se debe a la inequidad en el acceso a la consulta dermatológica en latinoamérica no solo en Uruguay [130]. Finalmente, hay que tener en cuenta el menor acceso de los pacientes del Hospital de Clínicas a atención psicológica y entender la situación de la región en el acceso a la salud mental en general [131].

En un estudio de población general realizado en china se observó una prevalencia de hipertensión, dislipemia y diabetes de 18,5%, 8,3% y 6% respectivamente [132]. Con respecto a la hipertensión un de Boateng *et al* notifican una prevalencia de hipertensión del 22%. Sin embargo, otros estudios indican una prevalencia por encima del 30% [133-134]. En los pacientes con psoriasis está confirmada una mayor prevalencia de estas patologías y más aún si es severa. En relación a la dislipemia en un estudio se encontró una prevalencia en latinoamerica por encima del 50% [135]. Si tenemos en cuenta la diabetes, aproximadamente el 10% de la población adulta la presenta [136] . Estos datos varían si tenemos en cuenta diferentes poblaciones. En nuestra cohorte pudimos observar una prevalencia de hipertensión, dislipemia y diabetes de 35,3% (6/17), 29,4% (5/17) y 17,6% (3/17) respectivamente.

En la población general se observa presencia de esteatosis hepática en un 28-35% y en pacientes psoriáticos en el 45-65% aproximadamente. En nuestra cohorte encontramos solo un 11,7% (2/17). Este número tan inferior podría deberse al subdiagnóstico de varios pacientes debido a que no se realizó pesquiasaje en todos los pacientes mediante ecografía, fibroscan o biopsia hepática [137].

En nuestro estudio se encontró un porcentaje de tabaquismo de 23,5% (4/17) similar a lo encontrado por Wei *ét al* quienes observaron en un estudio de 4529 pacientes una prevalencia de 24,6% [138]. El resto de las comorbilidades fueron encontradas cada una en 1 solo paciente por lo que no es útil comparar nuestros resultados con la literatura; esto mismo ocurrió con la exposición previa a biológicos con una sola paciente que recibió previamente otros biológicos (adalimumab a dosis reumatológicas y secukinumab) dificultando la cuantificación de la influencia de este factor en el análisis de los resultados sabiendo que el uso previo de biológicos influye en las respuestas terapéuticas a nuevos tratamientos.

Las comorbilidades encontradas en nuestros pacientes no son solo comorbilidades clásicas y bien conocidas de los pacientes con psoriasis sino también son comorbilidades encontradas con mayor frecuencia en poblaciones vulnerables como las del Hospital de Clínicas por lo que seguramente tengamos el riesgo de tener un sesgo de población al querer realizar comparaciones con estudios realizados en otras poblaciones [139].

Con respecto a los **efectos adversos** del tratamiento con adalimumab en el estudio de Leonardi *ét al* encontraron 70 eventos adversos adjudicados al fármaco cada 100 pacientes al año, de estos 5 eventos llevaron a la suspensión del tratamiento cada 100 pacientes al año. En nuestro estudio se detectaron en total 19 eventos adversos entre los 17 pacientes de los cuales 18 eventos se adjudicaron al fármaco menos el caso de sífilis. De todos ellos, sólo el caso del cáncer de mama llevó a la suspensión del fármaco. En nuestro estudio dentro de los efectos adversos más frecuente se encontraron 7 casos de infecciones respiratorias altas y 3 reacciones en sitio de inyección entre los 17 pacientes mientras que en el estudio de Leonardi *ét al* se encontraron 24,4 cada 100 pacientes al año y 11 cada 100 pacientes al año respectivamente. Si los resultados de Leonardi *ét al* fueran entre 17 pacientes como en nuestro caso serían 4,1 casos de infecciones respiratorias altas entre 17 pacientes y 1,87 casos de reacciones en el sitio de inyección. Dentro de otros eventos adversos menos frecuentes en nuestro estudio un paciente tuvo una infección urinaria baja, otro una pielonefritis, otro un herpes zoster, uno una prostatitis y otro una gastroenteritis, efectos adversos esperados por el fármaco en cuestión. Esto muestra una tendencia de nuestra cohorte a un peor perfil de efectos adversos que la literatura lo cual podría explicarse en parte por el contexto de la pandemia COVID-19 que llevó a un mayor reporte de infecciones respiratorias por parte de los pacientes y al perfil de los pacientes del Hospital de Clínicas con psoriasis moderada-severa. Sin embargo, es dificultoso comparar nuestro estudio con otros por el pequeño tamaño de nuestra cohorte y por ser poblaciones diferentes [145].

Se encontró un caso de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica) que sabemos que es un efecto paradójal posible en pacientes bajo tratamiento anti-TNF α . Se detectó un cáncer de mama al año de tratamiento que no presentaba previamente, este tipo de cáncer asociado a tratamientos anti-TNF α está poco reportado y hasta la fecha no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre estos fármacos y cáncer de mama. Sin embargo, a nivel teórico se conoce el papel en la inmunidad antitumoral del TNF α por lo que teóricamente podría ser posible que al bloquearlo se promueva la carcinogénesis

[86]. Sí se ha encontrado asociación en algunos artículos con linfomas o cáncer de piel no melanoma pero existen múltiples variables confusoras a tener presentes: son estudios en pacientes con patologías autoinmunes que de por sí muchas de ellas presentan asociación con cáncer, muchos de estos estudios son en pacientes con artritis reumatoide que son una población más envejecida y los pacientes con patologías inmunomediadas han recibido muchos años de inmunosupresión además de los anti-TNF α por lo que es difícil la evaluación de este riesgo [85]. A su vez específicamente cuando nos referimos a cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo con una prevalencia que va en aumento sobre todo en mujeres mayores de 50 años como es el caso de nuestra paciente [146]. Se detectó un caso de trombosis venosa profunda el cual no es un efecto adverso frecuente ni tampoco muy reportado. Sin embargo, Korswagen *ét al* encontraron cierta asociación pero faltan más estudios. Este efecto adverso podría deberse al anti-TNF α pero mucho más probable que se deba a las múltiples comorbilidades que presenta la paciente siendo muchas de ellas factores de riesgo reconocidos para la trombosis venosa profunda, dentro de ellos destacamos la obesidad mórbida y el sedentarismo [147]. No se detectaron casos de tuberculosis que es uno de los efectos adversos más temidos con las terapias anti-TNF α .

A su vez pudimos evidenciar un **aumento de peso** en el 68,7% (11/16) de los pacientes de nuestro estudio que completaron el año de tratamiento con un promedio de aumento de 1,475 kg $\pm$ 3,88 desvío estándar en los pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Esta cifra fue mayor a lo reportado por Lutf *ét al* que observaron que únicamente el 10% aumentaban su IMC con un promedio de aumento de peso entre estos pacientes de 5,5 kg, sin embargo, dada la pequeña cohorte de nuestro estudio la comparación es compleja. Este es un aspecto no menor si recordamos que con frecuencia la psoriasis se asocia a obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular [92]. La diferencia con lo reportado en la literatura podría deberse a que este estudio se realizó en el contexto de la pandemia COVID-19 donde a nivel mundial aumentó considerablemente el sedentarismo, los malos hábitos alimenticios y por consiguiente el sobrepeso y obesidad. Sin embargo, hay que tener presente que la mayoría de nuestra cohorte ya presentaba previamente sobrepeso y obesidad por lo que las fluctuaciones de peso ya eran habituales en su vida previamente a la administración del tratamiento biológico [148].

En la cohorte estudiada se observó una **respuesta** similar de los pacientes al tratamiento con anti-TNF α en comparación con la literatura. En el ensayo clínico liderado por Menter *ét al* encontraron una respuesta PASI 75 de 71% mientras que nosotros una del 75% (12/16) [149]. A la semana 52 Gordon *ét al* encontraron una respuesta mantenida del 84% mientras que nosotros encontramos a la semana 48 una respuesta del 73,3% (11/15) [150-151].

La **prevalencia del HLA-C*06:02** en los pacientes con psoriasis es del 60% aproximadamente pero este número varía según poblaciones, siendo en europeos justamente que encontramos estos porcentajes altos sobre todo [41]. En asiáticos es conocido que la psoriasis es menos frecuente que en occidente pero dentro de estos pacientes se encontró una mayor asociación

con el alelo HLA-C*06:02 [140]. En la población general se encuentra un número mucho menor de pacientes con el alelo HLA-C*06:02 que se reporta en alrededor del 10-15% pero esto varía también según las diferentes poblaciones siendo la frecuencia en asiáticos del 8%, en latinoamérica del 10,5% y en europeos del 17% aproximadamente [29]. A pesar de estos datos encontrados en la literatura aún falta mucho por saber como refieren Choon *et al* que el 81% de los países del mundo no tienen datos epidemiológicos en psoriasis [141].

La ascendencia de los uruguayos no es conocida totalmente en la actualidad. De acuerdo a los resultados preliminares del proyecto URUGENOMES liderado por los Dres. Raggio, Naya y Spangenberg según una cohorte inicial de 30 pacientes se estima que el genoma uruguayo promedio es 78% de origen europeo, 14% indígena y 8% africano. Sin embargo, estos son datos preliminares no publicados aún y se pretende ampliar esta muestra a 850 para que los resultados sean más significativos. Igualmente hay datos publicados por Spangenberg *et al* que indican que existe mestizaje en la población uruguaya [142]. Hay datos de 1997 de Sans *et al* que reportan una ascendencia en Montevideo 92% europea, 7% africana y 1% amerindia. Sin embargo, en Tacuarembó se observó una ascendencia 65% europea, 15% africana y 20% amerindia por lo que también dentro de Uruguay existen diferencias en la ancestría [143]. Existen otros datos de Uruguay como por ejemplo que en población mestiza del departamento de Artigas un 64% tienen ascendencia de americanos nativos [144].

En nuestra cohorte llama la atención que solo el 23,5% (4/17) presente el alelo mutado sobre todo teniendo en cuenta que es una cohorte de psoriasis severa refractaria por lo menos a 2 tratamientos sistémicos convencionales lo cual le confiere mayor severidad. Es importante recordar que justamente la presencia del alelo HLA-C*06:02 se asocia a una psoriasis cutánea más severa. Esta diferencia importante llama la atención sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de los uruguayos parecería que tuvieran ascendencia europea donde se ven frecuencias del alelo en pacientes con psoriasis de alrededor del 60%. Esta diferencia de prevalencia del alelo podría deberse seguramente al pequeño número de pacientes de nuestra cohorte haciendo dificultosa la comparación con los datos epidemiológicos internacionales y a un peso importante de otras ascendencias más allá de la europea que modifiquen la prevalencia del alelo HLA-C*06:02 en Uruguay. Sería importante conocer la frecuencia del alelo HLA-C*06:02 en la población uruguaya para poder comparar adecuadamente nuestros resultados con los estudios internacionales.

Con respecto a la **asociación entre el SNP rs4406273 y el HLA*06:02** según Stuart *et al* ésta existe en más del 90% de los casos encontrando en Europa que el 98% de los pacientes con el alelo tienen el SNP. En Asia se han reportado concordancias entre ambos del 100%, en África de casi el 93% y finalmente en América del 90,9%. Esto es importante tenerlo en cuenta ya que nuestra muestra es de una población uruguaya de latinoamérica. En nuestro estudio encontramos justamente que uno de nuestros pacientes no posee el SNP rs4406273 pero sin embargo presenta el alelo HLA*06:02 cuando se estudió mediante técnicas de mediana y alta resolución. Esto podría ser explicado por lo anteriormente mencionado. En el 94,1% de los

pacientes (16/17) se encontró asociación entre el SNP rs4406273 y el HLA*06:02 (p valor fisher exact test= 0,0059) lo que coincide con la literatura [121]. Esto apoyaría el uso de la tipificación del SNP mediante muestra de saliva, PCR y secuenciación de Sanger que son técnicas accesibles en cualquier centro hospitalario. La muestra de saliva a su vez puede realizarse sin dificultad en el marco de una consulta no requiriendo preparación previa y tampoco una refrigeración rápida por lo que es de fácil implementación.

Finalmente y teniendo en cuenta nuestro objetivo este estudio muestra una tendencia a una mejor respuesta al adalimumab en los pacientes HLA-C*06:02 negativos en comparación a los positivos [83,3% (10/12) de respuesta PASI 75 a la semana 12 para el primer grupo vs 50% (2/4) en el segundo]. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos (p=0,0632). Esta tendencia se pudo ver también en otros trabajos que estudiaron específicamente el adalimumab. Uno es el de Coto Segura *ét al* con un total de 169 pacientes donde se encontró una respuesta entre los positivos de 48% vs 52% en los negativos siendo esta diferencia significativa (p=0,018), sin embargo esta diferencia es tan pequeña que no tendría implicancias en la práctica clínica [32]. El estudio más grande que también arrojó resultados similares a favor de una mejor respuesta al adalimumab entre los negativos para el alelo fue el estudio de Dand *ét al* ya nombrado anteriormente, el cual con un total de 586 pacientes encontró una respuesta entre los positivos del 42,4% vs 58,1% entre los negativos con diferencias significativas (P <0,05) [44]. Sin embargo, los resultados difieren entre los diferentes trabajos encontrando autores como Talamonti *ét al* que reportaron mejores respuestas entre los HLA-C*06:02 positivos pero sin diferencias significativas (p=0,67) [102]. Hay otros trabajos ya nombrados anteriormente que estudian otros anti-TNF α con resultados variables difícil de comparar con nuestros resultados que sólo estudiamos el adalimumab. Teniendo en cuenta la mayoría de los trabajos publicados en el tema parecería que todo se inclina a una mejor respuesta a anti-TNF α entre los negativos para el alelo HLA-C*06:02 como ocurrió en nuestro caso. Sin embargo, los resultados siguen siendo divergentes sobre todo teniendo en cuenta el último estudio a gran escala de Alabas *ét al* de 2023 con un número de 3094 pacientes que no encontró diferencias estadísticamente en la respuesta a anti-TNF α según el status del alelo en estudio [107].

Existe un contraste entre lo reportado por Dand *ét al* y Alabas *ét al* cuando queremos comparar la respuesta al tratamiento con adalimumab de acuerdo al estatus HLA-CW6. Dand *ét al* sí encontraron una mejor respuesta a adalimumab entre los pacientes negativos para el alelo mientras que Alabas *ét al* no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, es compleja la comparación de ambos estudios sobre todo porque en el estudio de Dand *ét al* se define como respondedor al paciente que logra una respuesta PASI determinada en cierto período de tiempo mientras que el estudio de Alabas *ét al* utiliza el término supervivencia biológica para definir respondedor al tratamiento. Este término no solo incluye la eficacia clínica sino también la aparición de efectos adversos (discontinuación del tratamiento asociada a ineficacia o aparición de efectos adversos) [44] [107].

Estas discrepancias entre los diferentes trabajos se deben al menos en parte a la patogenia compleja y heterogénea de la psoriasis y a las diferencias en la positividad del HLA-CW6 en las poblaciones. A su vez se pudo observar como algunos autores compararon la eficacia terapéutica de un anti-TNF α específico y otros los analizaron como clase a todos en conjunto. Se destaca que los estudios analizados utilizaban a su vez diferentes valores de PASI como respondedores y sus criterios de inclusión y exclusión variaban considerablemente. Todo esto hace dificultoso comparar los diferentes estudios

A su vez se estudió el impacto de la artritis psoriásica en esta asociación. En el estudio de Dand *ét al* se encontró que los pacientes negativos para el HLA-C*06:02 cuando tenían artritis tenían mejor respuesta al adalimumab que los que no tenían artritis. En nuestro estudio se encontró que entre los HLA-C*06:02 negativos 3 de los 4 pacientes sin artritis respondieron y entre los que tenían artritis respondieron 7 de 8. Igualmente nuestros resultados no son comparables a los de Dand *ét al* debido al pequeño número de pacientes de nuestra cohorte no permitiéndonos realizar análisis multivariados con resultados estadísticamente significativos [44].

Las **fortalezas** de nuestro estudio incluyen que el análisis longitudinal de todos los pacientes fue realizado por el investigador principal y en el mismo centro hospitalario. Este análisis incluyó los registros de los scores (PASI, BSA, DLQI) y los datos antropométricos (peso, talla y cintura abdominal) en los tiempos establecidos. La principal fortaleza es que es el primer estudio que trata de farmacogenómica en psoriasis en Uruguay sirviendo de impulso para próximos estudios en la temática. Otra gran fortaleza de este trabajo es que se realizaron 3 técnicas genéticas para corroborar los resultados. A su vez empezamos a describir frecuencias de variantes asociadas a patologías en pacientes de Uruguay, algo que no se realiza muy frecuentemente en nuestro medio.

La principal **limitación** de nuestro estudio es que es una cohorte pequeña de pacientes, contando únicamente con 17 pacientes de los cuales solo a 16 pacientes puede analizarse la respuesta al tratamiento dado que una paciente presenta una psoriasis pustulosa generalizada; esto claramente no es reflejo de la población uruguaya ni pretende serlo. Otra limitante es que no conocemos la frecuencia de portadores de este alelo en la población uruguaya dificultando la comparación con los datos de prevalencia del alelo en otras poblaciones sobre todo teniendo en cuenta que encontramos una frecuencia de portadores mucho menor a la reportada en la literatura para pacientes con psoriasis (23% vs 60%) [41]. Otra limitación de este estudio es el uso en algunos casos de diferentes fármacos de forma concomitante lo que dificulta la interpretación de las respuestas al tratamiento en estudio, otra es que en nuestro trabajo solo hubieron pacientes tratados con adalimumab por lo que la generalización a anti-TNF α no es posible cuando queremos responder a nuestro objetivo general.

Otra limitación es que a pesar que sabemos que no es recomendable el uso de porcentajes en muestras pequeñas como la nuestra igualmente los utilizamos a fines de poder comparar de forma más sencilla nuestros resultados con los de otros autores.

Una limitante importante de nuestro trabajo es que no se realizó un cálculo de tamaño de muestra, esto fue así dado que la población objetivo de nuestro estudio era pequeña y porque tuvimos en cuenta el número de pacientes que manejamos en la policlínica, el poco porcentaje de pacientes en tratamiento con anti-TNF α , que el alelo es frecuente (60%) en los pacientes con psoriasis y la diferencia de respuesta entre positivos y negativos al tratamiento es pequeña (8%) según la bibliografía. Por todo esto se prefirió trabajar con una muestra por conveniencia no probabilística. Igualmente a posteriori realizamos dicho cálculo en vistas a futuros trabajos de investigación teniendo este trabajo como base.

Teniendo en cuenta que en la policlínica de psoriasis del Hospital de Clínicas se atienden aproximadamente 300 pacientes/año y considerando según el trabajo de Arciniegas *et al* que el 35% de estos pacientes presentan psoriasis severa tomamos como punto de partida para el cálculo del tamaño muestral un N=105 pacientes. A su vez según el mismo trabajo monográfico se trataría el 25% de los pacientes con psoriasis severa con tratamientos anti-TNF α . Datos a tener en cuenta es que el 60% de los pacientes con psoriasis presenta el alelo aproximadamente, que la tasa de respuesta de los pacientes con psoriasis severa al adalimumab es del 70% aproximadamente y que la tasa de respuesta discriminada por alelo según Dand *et al* es para los mutados del 42,4% y no mutados del 58,1% (es decir, 8% de variación de respuesta según el alelo) no sabiéndose esto con certeza hasta la fecha [149]. Consideramos como parámetros de interés un nivel de confianza del 95%, un margen de error aceptable de 5% y una imprecisión del 2%. Teniendo esto presente se recomendaría estudiar 24 pacientes bajo tratamiento anti-TNF α para el cumplimiento de los objetivos planteados. En caso de trabajar con un nivel de confianza del 90% el número necesario sería de 18 pacientes. Debe tenerse en cuenta que en la policlínica está especializada en la patología de estudio por lo que puede llevar en su conclusión un sesgo de selección inherente [44].

A nivel poblacional teniendo en cuenta que la población de Uruguay es aproximadamente 3.400.000 habitantes, considerando que la prevalencia de la psoriasis a nivel poblacional es de 3% aproximadamente y que de este grupo 35% aproximadamente presenta psoriasis severa el número necesario a nivel nacional para poder cumplir con los objetivos es de 73 pacientes si uno quisiera extrapolar los resultados a la población uruguaya.

Es importante que para saber con más certeza el tamaño muestral deberíamos conocer la frecuencia de la psoriasis y la frecuencia alélica del HLA-C*06:02 en la población uruguaya, datos con los que no contamos. A su vez se tomaron datos de una monografía de postgrado no publicada que se realizó de 2016 a 2020 previo a la introducción del fármaco adalimumab al FNR por lo que el porcentaje de pacientes con tratamientos biológicos muy probablemente varió considerablemente desde ese momento hasta ahora.

En suma, en este estudio se observa una cierta tendencia a que el alelo HLA-C*06:02 podría ser un biomarcador predictivo de respuesta al adalimumab. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Se requiere más investigación y estudios con tamaños de muestra mayores para poder cuantificar el efecto del HLA-C*06:02 en la respuesta a los anti-TNF α con un adecuado poder estadístico. A su vez sería importante validar los resultados de los estudios más importantes mediante ensayos clínicos para poder utilizar este biomarcador eventualmente en nuestra práctica clínica.

El descenso de los costos de secuenciación y simplificación de metodologías de secuenciación que ya están disponibles para *point of care* (a costos todavía altos) ha ido permitiendo la colección de datos genómicos y clínicos en el marco de grandes ensayos clínicos que van descubriendo marcadores predictivos que aunque tengan un bajo impacto individual contribuyen a las decisiones terapéuticas dentro de algoritmos multivariados complejos por lo que el avance en la implementación de biomarcadores es fundamental.

A pesar de lo anteriormente mencionado es importante evaluar a futuro el costo-beneficio de la utilización del alelo HLA-C*06:02 como biomarcador para la toma de decisiones terapéuticas. A pesar que la evidencia en torno a la utilidad del alelo como biomarcador en anti-TNF α sigue siendo escasa y dispar, este alelo sí se ha asociado a una mejor respuesta a ustekinumab replicándose estos resultados en diferentes estudios [107]. Quizás a futuro en un algoritmo predictivo multivariable el HLA-C*06:02 en conjunto con otros biomarcadores podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

CONCLUSIÓN

El alelo HLA-C*06:02 es el más relevante en psoriasis hasta la fecha y es un factor de riesgo independiente para desarrollar psoriasis estando en general presente en más del 50% de los pacientes con psoriasis.

Se ha encontrado asociación con una psoriasis más temprana, más severa, con ciertas comorbilidades y a una respuesta diferente a ciertos tratamientos. Dentro de los tratamientos los más estudiados en asociación a este alelo son los anti-TNF α pero analizando la literatura observamos resultados dispares en cuanto a la asociación entre alelo HLA-C*06:02 y la respuesta al tratamiento anti-TNF α . A pesar de esto se encontró entre los diferentes estudios una tendencia a una mejor respuesta entre los pacientes negativos para el alelo HLA-C*06:02 lo que pudo reflejarse en nuestro trabajo también a pesar que los resultados no fueron significativos. Aunque los resultados no sean aún concluyentes se puede inferir que este alelo está de alguna manera involucrado en la respuesta a estos tratamientos, pero aún faltan estudios de mayor envergadura y datos a largo plazo para sacar mayores conclusiones con respecto al uso del HLA-C*06:02 como posible biomarcador en los pacientes con psoriasis en tratamiento con Anti-TNF α .

PERSPECTIVAS A FUTURO

Este trabajo trata de la farmacogenómica en dermatología, un área prometedora de investigación. El primer paso sería aumentar el número de pacientes que teniendo en cuenta el cálculo de tamaño muestral podría llegar a demostrar mi hipótesis con 24 pacientes. Eventualmente podríamos hacer este trabajo multicéntrico para poder extrapolar nuestros datos a la población uruguaya. Mediante la tipificación del SNP rs 4406273 podríamos evaluar muchas muestras a un bajo costo con un error mínimo que podríamos calcular lo cual para el objetivo de nuestro trabajo creemos que es costo-efectivo. Podríamos finalmente integrar el HLA-C*06:02 dentro de algoritmos multivariantes con otros biomarcadores para predecir respuesta a terapias biológicas en psoriasis ya que pareciera que solo este alelo no implica grandes diferencias en la respuesta al tratamiento con anti-TNF.

Este proyecto más allá de los resultados obtenidos servirá como el inicio de mi investigación en farmacogenómica en este gen u otros genes involucrados en la psoriasis o eventualmente en otras patologías inflamatorias y en anti-TNF α u otras terapias biológicas más novedosas. En caso de realizar posteriormente un doctorado sería en esta área para la cual cuento con un motivado equipo de trabajo en el Unidad Académica de Genética liderado por la Dra. Duhagon que está muy interesado en estas temáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361:496-509.
- [2] Menter A, Strober, BE, Kaplan DH, *ét al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 80:1029-1072.
- [3] Cozzani E, Wei Y, Burlando M, *ét al.* Serial biologic therapies in psoriasis patients: A 12-year, single-center, retrospective observational study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 82:37-44.
- [4] Raychaudhuri SP, Gross, J. A Comparative Study of Pediatric Onset Psoriasis with Adult Onset Psoriasis. *Pediatric Dermatology*. 2000; 17:174-178.
- [5] Farber EM. and Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology*. 1974; 148:1-18.
- [6] Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Current Dermatology Reports*. 2014; 3:61-78.
- [7] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, *ét al.* Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA*. 2006; 296:1735.
- [8] Miller I, Ellervik C, Zarchi K, *ét al.* The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 29:490-497.
- [9] Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *The Journal of Dermatology*. 2001; 48:732-740.
- [10] Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, *ét al.* Polymorphisms Associated with Adalimumab and Infliximab Response in Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis. *Pharmacogenomics*. 2018; 19:7-16.
- [11] Van de Kerkhof PCM, Nesté FO. Psoriasis. En: Bologna JL, Schaffer JA, Cerroni L. *Dermatología*. Cuarta edición. España: Elsevier; 2018. 138-160.
- [12] Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Atlas de Dermatología Clínica*. Séptima edición. México: McGraw-Hill; 2014. 49-61.
- [13] Dand N, Stuart PE, Bowes J, *ét al.* GWAS meta-analysis of psoriasis identifies new susceptibility alleles impacting disease mechanisms and therapeutic targets. *MedRxiv [Preprint]*. 2023; 5:2023.
- [14] Manolio, T. A.; Collins, F. S.; Cox, N. J, *ét al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461:747-753.

- [15] Hickey MJ, Valenzuela NM, Reed EF. Alloantibody Generation and Effector Function Following Sensitization to Human Leukocyte Antigen. *Frontiers in Immunology*. 2016; 7:30.
- [16] Nair RP, Duffin KC, Helms C, *ét al.* Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nature Genetics*. 2009; 41:199-204.
- [17] Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, *ét al.* Familial Juvenile Onset Psoriasis Is Associated with the Human Leukocyte Antigen (HLA) Class I side of the Extended Haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: A Population- And Family-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996; 106:711-714.
- [18] Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JH, *ét al.* *The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases*. *Nucleic Acids Research*. 2015; 43:423-431.
- [19] Allen, M. H.; Ameen, H.; Veal, C, *ét al.* The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124:103-106.
- [20] Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:699-711.
- [21] Velastegui E, Vera E, Berghe WV, *ét al.* HLA-C: evolution, epigenetics, and pathological implications in the major histocompatibility complex. *Frontiers in Genetics*. 2023; 14.
- [22] Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014; 105:535-545.
- [23] Chen M, Wang Y, Yao X, *ét al.* Hypermethylation of HLA-C may be an epigenetic marker in psoriasis. *Journal of Dermatological Science*. 2016; 83:10-16.
- [24] Kaur G, Gras S, Mobbs JI, *ét al.* Structural and regulatory diversity shape HLA-C protein expression levels. *Nature Communications*. 2017; 8:15924.
- [25] Mateu-Arrom L, Puig L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. *Genes*. 2023; 14:1619.
- [26] Torres MA, Moraes MEH. Nomenclature for factors of the HLA system. 2011; 9:249-251.
- [27] Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Seminars in Dermatology*. 1992; 11:261-266.
- [28] Van Vugt L, Van den Reek J, Coenen M, *ét al.* A systematic review of pharmacogenetic studies on the response to biologics in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018; 178:86-94.
- [29] Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, *ét al.* Distinct Clinical Differences Between HLA-Cw*0602 Positive and Negative Psoriasis Patients – An Analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-Typed Patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126:740-745.

- [30] Jin Y, Yang S, Zhang F, *ét al.* Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: A hospital-based case–control study in China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23:132-137.
- [31] Eder L, Abji F, Rosen CF, *ét al.* The Association of HLA-class I Genes and the Extent of Atherosclerotic Plaques in Patients with Psoriatic Disease. *The Journal of Rheumatology*. 2016; 43:1844-1851.
- [32] Queiro R, Coto-Segura P, Braña I, *ét al.* Potential Differences in the Cardiometabolic Risk Profile of Patients with Psoriatic Disease according to Their HLA-C*06 Status. *BioMed Research International*. 2022; 2022:1451193.
- [33] Lee EB, Wu KK, Lee MP, *ét al.* Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018; 102:18-20.
- [34] Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018; 178:854-862.
- [35] Wolf P, Weger W, Patra V, *ét al.* Desired response to phototherapy vs photoaggravation in psoriasis: what makes the difference? *Experimental Dermatology*. 2016; 25:937-944.
- [36] Yan D, Gudjonsson JE, Le S, *ét al.* New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine. *J Invest Dermatol*. 2021; 141:2112-2122.
- [37] Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, *ét al.* Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet*. 2015; 97:816-836.
- [38] Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, *ét al.* Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *The Journal of rheumatology*. 2008; 35:1449-1453.
- [39] Duffin KC, Krueger GG. Genetic Variations in Cytokines and Cytokine Receptors Associated with Psoriasis Found by Genome-Wide Association. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129:827-833.
- [40] Nair RP, Stuart PE, Nistor I, *ét al* (2006). Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2006; 78:827-851.
- [41] Gudjonsson JE. Analysis of global gene expression and genetic variation in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57:365.
- [42] Gudjonsson J, Karason A, Antonsdottir A, *ét al.* Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *British Journal of Dermatology*. 2003; 148:233-235.

- [43] Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, *ét al.* New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *The Pharmacogenomics Journal*. 2018; 18:70-75.
- [44] Dand N, Duckworth M, Baudry D, *ét al.* HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143:2120-2130.
- [45] Biassoni R, Falco M, Cambiaggi A, *ét al.* Amino acid substitutions can influence the natural killer (NK)-mediated recognition of HLA-C molecules. Role of serine-77 and lysine-80 in the target cell protection from lysis mediated by "group 2" or "group 1" NK clones. *Journal of Experimental Medicine*. 1995; 182:605-609.
- [46] Blais ME, Dong T, Rowland-Jones S. HLA-C as a mediator of natural killer and T-cell activation: spectator or key player? *Immunology*. 2011; 133:1-7.
- [47] Augusto DG, Petzl-Erler ML. KIR and HLA under pressure: evidences of coevolution across worldwide populations. *Human Genetics*. 2015; 134:929-940.
- [48] Anderson SK. Molecular evolution of elements controlling HLA-C expression: Adaptation to a role as a killer-cell immunoglobulin-like receptor ligand regulating natural killer cell function. *HLA*. 2018; 92:271-278.
- [49] Gilchrist JJ, Makino S, Naranbhai V, *ét al.* Natural Killer cells demonstrate distinct eQTL and transcriptome-wide disease associations, highlighting their role in autoimmunity. *Nature Communications*. 2022; 13:4073.
- [50] Macías-Barragán J, Montoya-Buelna M, Enciso-Vargas M, *ét al.* Assessment of the Relationship between Clinical Variants of Psoriasis and Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) Genes: A Systematic Review with Meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2022; 51:480-495.
- [51] Pollock NR, Harrison GF, Norman PJ. Immunogenomics of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) and HLA Class I: Coevolution and Consequences for Human Health. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022; 10:1763-1775.
- [52] Sabouri Ghannad M, Hajilooi M, Solgi G. HLA-KIR Interactions and Immunity to Viral Infections. *Research in Molecular Medicine* 2. 2014; 2:1-20.
- [53] Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64:30-36.
- [54] Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21:6604.
- [55] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, *ét al* (2007). Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007; 449:564-569.

- [56] Lande R, Botti E, Jandus C, *ét al.* The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature Communications*. 2014; 5:5621.
- [57] Boyman O, Hefti HP, Conrad C, *ét al.* Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- α . *Journal of Experimental Medicine*. 2004; 199:731-736.
- [58] Arakawa A, Reeves E, Vollmer S, *ét al.* ERAP1 Controls the Autoimmune Response against Melanocytes in Psoriasis by Generating the Melanocyte Autoantigen and Regulating Its Amount for HLA-C*06:02 Presentation. *The Journal of Immunology*. 2021; 207:2235-2244.
- [59] Detmar M, Brown LF, Claffey KP, *ét al.* Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *Journal of Experimental Medicine*. 1994; 180:1141-1146.
- [60] Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129:1339-1350.
- [61] Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, *ét al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119:3573-3585.
- [62] Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, *ét al.* Identification of a Novel Proinflammatory Human Skin-Homing V γ 9V δ 2 T Cell Subset with a Potential Role in Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2011; 187:2783-2793.
- [63] Strober B, Greenberg JD, Karki C, *ét al.* Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open*. 2019; 9:027535.
- [64] Fernández-Guarino M, Aboín-González S, Gonzalez-Cantero A, *ét al.* Phototherapy with Narrow-Band Ultraviolet B in Adult Psoriasis: A Study in Clinical Practice. *Journal of clinical & experimental dermatology research*. 2020; 11:1-7.
- [65] Abrouk M, Levin E, Brodsky M, *ét al.* Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6:165-173.
- [66] Martínez M, Levrero P, Carusso R, *ét al.* Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). *Archivos de Medicina Interna*. 2013; 35:93-100.
- [67] Kogan N, Raimondo N, Gusis SE, *ét al.* Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis <sc>SOLAPSO</sc> – Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *International Journal of Dermatology*. 2019; 58:4-28.
- [68] Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; 2000:CD000212.

- [69] Capella GL, Casa-Alberighi OD, Finzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology: cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *International Journal of Dermatology*. 2001; 40:551-561.
- [70] Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009; 8:769-779.
- [71] Carrascosa JM, Del-Alcazar E. Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2020; 155:421-433.
- [72] Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, *ét al*. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023; 88:29-39.
- [73] Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, *ét al*. Monoclonal antibodies, *Molecular Pathology*. 2000; 53:111-117.
- [74] Daudén, E. Introducción. Estructura química de etanercept, farmacocinética y mecanismo de acción. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2010; 101:1-4.
- [75] García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011; 26:301-306.
- [76] Gordon KB, Foley P, Krueger JG, *ét al*. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *The Lancet*. 2021; 397:475-486.
- [77] Jang, D.-i.; Lee, A.-H.; Shin, H.-Y, *ét al*. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22:2719.
- [78] Taylor PC. Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Internal medicine*. 2003; 42:15-20.
- [79] Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, *ét al* (2003). Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349:2014-2022.
- [80] Chaudhari U, Romano P, Mulcahy L, *ét al*. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *The Lancet*. 2001; 357:1842-1847.
- [81] Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, *ét al*. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 79:302-314.
- [82] Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs*. 2020; 34:235-244.

- [83] Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, *ét al.* An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clinical Rheumatology*. 2008; 27:1021-1028.
- [84] Saurat J, Stingl G, Dubertret L, *ét al.* *Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)*. *British Journal of Dermatology*. 2008; 158:558-566.
- [85] D'Arcy ME, Beachler DC, Pfeiffer R, *ét al.* Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Cancer among Older Americans with Rheumatoid Arthritis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2021; 30:2059-2067.
- [86] Ledder O. The Question That Doesn't Seem to Go Away: Cancer Risk of Anti-TNF Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022; 67:6-7.
- [87] Finckh A, Simard JF, Gabay C, *ét al.* Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006; 65:746-752.
- [88] Cludts I, Spinelli FR, Morello F, *ét al.* Anti-therapeutic antibodies and their clinical impact in patients treated with the TNF antagonist adalimumab. *Cytokine*. 2017; 96:16-23.
- [89] Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mańkowska A, *ét al.* Secondary failure of TNF- α inhibitors in clinical practice. *Dermatologic therapy*. 2019; 32:12760.
- [90] Evangelatos G, Bamias G, Kitas GD, *ét al.* The second decade of anti-TNF- α therapy in clinical practice: new lessons and future directions in the COVID-19 era. *Rheumatology international*. 2022; 42:1493-1511.
- [91] Gorelik Y, Freilich S, Gerassy-Vainberg S, *ét al.* Antibiotic use differentially affects the risk of anti-drug antibody formation during anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease patients: a report from the epi-IIRN. *Gut*. 2022; 71:287-295.
- [92] Lutf, A, Hammoudeh M. Weight Gain and Hair Loss during Anti-TNF Therapy. *International Journal of Rheumatology*. 2012; 2012 :1-3.
- [93] Muñoz-Aceituno E, Martos-Cabrera L, Ovejero-Benito MC, *ét al.* Pharmacogenetics Update on Biologic Therapy in Psoriasis. 2020; 56:719.
- [94] Wang CY, Wang CW, Chen CB, *ét al.* Pharmacogenomics on the Treatment Response in Patients with Psoriasis: An Updated Review. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24:7329.
- [95] Vasilopoulos Y, Manolika M, Zafiriou E, *ét al.* Pharmacogenetic Analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B Gene Polymorphisms and Prediction of Response to Anti-TNF

Therapy in Psoriasis Patients in the Greek Population. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2012; 16:29-34.

[96] West J, Ogston S, Berg J, *ét al*. HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2017; 42:651-655.

[97] Burlando M, Russo R, Clapasson A, *ét al*. The HLA-Cw6 Dilemma: Is It Really an Outcome Predictor in Psoriasis Patients under Biologic Therapy? A Monocentric Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9:3140.

[98] De Vries N, Tak PP. The response to anti-TNF-alpha treatment: gene regulation at the bedside. *Rheumatology*. 2005; 44:705-707.

[99] Masouri, S, Stefanaki I, Ntritsos G, *ét al*. A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2016; 20:221-225.

[100] Coto-Segura P, González-Lara L, Batalla A, *ét al*. NFKBIZ and CW6 in Adalimumab Response Among Psoriasis Patients: Genetic Association and Alternative Transcript Analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2019; 23:627-633.

[101] Caldarola G, Sgambato A, Fanali C, *ét al*. HLA-Cw6 allele, NFkB1 and NFkBIA polymorphisms play no role in predicting response to etanercept in psoriatic patients. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2016; 26:423-427.

[102] Talamonti M, Galluzzo M, Zangrilli A, *ét al*. HLA-C*06:02 Does Not Predispose to Clinical Response Following Long-Term Adalimumab Treatment in Psoriatic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2017; 21:295-301.

[103] Zorlu O, Başkan EB, Yazici S, *ét al*. Predictors of drug survival of biologic therapies in psoriasis patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022; 33:437-442.

[104] Temel B, Adisen E, Gonen S. HLA-Cw6 Status and Treatment Responses Between Psoriasis Patients. *Indian journal of dermatology*. 2021; 66:632-637.

[105] Batalla A, Coto E, González-Fernández D, *ét al*. The Cw6 and late-cornified envelope genotype plays a significant role in anti-tumor necrosis factor response among psoriatic patients. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2015; 25:313-316.

[106] Gallo E, Cabaleiro T, Román M, *ét al*. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *The British journal of dermatology*. 2013; 169:819-829.

[107] Alabas OA, Mason KJ, Yiu Z, *ét al*. The association of age at psoriasis onset and HLA-C*06:02 with biologic survival in patients with moderate-to-severe psoriasis: a cohort study

from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) *The British journal of dermatology*. 2024; 190:689-700.

[108] Duke JL, Lind C, Mackiewicz K, *ét al.* Determining performance characteristics of an NGS-based HLA typing method for clinical applications. *HLA*. 2016; 87 :141-152.

[109] Edgerly CH, Weimer ET. The Past, Present, and Future of HLA Typing in Transplantation. *Methods in molecular biology*. 2018; 1802:1-10.

[110] Cornaby C, Weimer ET. HLA Typing by Next-Generation Sequencing: Lessons Learned and Future Applications. *Clinics in laboratory medicine*. 2022; 42:603-612.

[111] Dunn PP. Human leucocyte antigen typing: techniques and technology, a critical appraisal. *International Journal of Immunogenetics*. 2011; 38:463-473.

[112] Mullis K, Faloona F, Scharf, S, *ét al.* Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1986; 51:263-273.

[113] Singal DP. PCR-SSP: A Method for Detection of HLA-DRB1*04 and *07 Alleles. *Immunology Letters*. 2006; 105:184-188.

[114] Kennedy C, Dodd R, Le T, *ét al.* Routine HLA-B genotyping with PCR-sequence-specific oligonucleotides (PCR-SSO) detects eight new alleles: B*0807, B*0809, B*1551, B*3529, B*3532, B*4025, B*5304 and B*5508. *Tissue Antigens*. 2000; 55:266-270.

[115] Zheng Y. Single Specific Oligonucleotide (SSO) assay: A sensitive and accurate method for HLA typing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32:22514.

[116] Nowak J, Mika-Witkowska R, Graczyk-Pol E. Genetic Methods of HLA typing. (2012). En: Witt M, Dawidowska M, Szczepanski T. *Molecular aspects of hematologic malignancies*. Berlin: Springer; 2012. 325-339.

[117] Dinanuer DM, Luhm RA, Uzgiris AJ, *ét al.* Sequence-based typing of HLA class II DQB1. *Tissue antigens*. 2000; 55:364-368.

[118] Carapito R, Radosavljevic M, Bahram S. Next-Generation Sequencing of the HLA locus: Methods and impacts on HLA typing, population genetics and disease association studies. *Human Immunology*. 2016; 77:1016-1023.

[119] Oszolak F. Third-generation sequencing techniques and applications to drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*. 2012; 7:231-243.

[120] Ke R, Mignardi M, Hauling T, *ét al.* Fourth Generation of Next-Generation Sequencing Technologies: Promise and Consequences. *Human mutation*. 2016; 37:1363-1367.

[121] Stuart PE, Tejasvi T, Shaiq PA, *ét al.* A Single SNP Surrogate for Genotyping HLA-C*06:02 in Diverse Populations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135:1177-1180.

- [122] Hernández-Romano J, Martínez-Barnette J, Valverde-Garduño V. Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud Pública de México*. 2009; 51:455-462.
- [123] Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014; 32:343-350.
- [124] Takeshita J, Grewal S, Langan SM, *ét al.* Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76:377-390.
- [125] Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016; 232:633-639.
- [126] Drewnowski A, Specter SE. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79:6-16.
- [127] González-Parra S, Daudén E. Psoriasis y depresión: el papel de la inflamación, *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019; 110:12-19.
- [128] Agranatti AF, Ronchino S, Bellocq MB, *ét al.* Alexitimia y Psoriasis. Revisión bibliográfica. *Revista Argentina de Dermatología*. 2019; 100:41-50.
- [129] Laskowski M, Schiöler L, Åberg M, *ét al.* Influence of stress resilience in adolescence on long-term risk of psoriasis and psoriatic arthritis among men: A prospective register-based cohort study in Sweden. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024.
- [130] Ossanai Schoenardie B, Oliveira Almeida R, Hanemann, T, *ét al.* Unmet needs in the management of psoriasis in Latin America: a systematic review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2024; 99:244-258.
- [131] Kohn R, Ali AA, Puac-Polanco V, *ét al.* Mental health in the Americas: an overview of the treatment gap. *Pan American journal of public health*. 2018; 42:165.
- [132] Lu S, Bao MY, Miao SM, *ét al.* Prevalence of hypertension, diabetes, and dyslipidemia, and their additive effects on myocardial infarction and stroke: a cross-sectional study in Nanjing, China. *Annals of Translational Medicine*. 2019; 7:436.
- [133] Boateng EB, Ampofo AG. A glimpse into the future: modelling global prevalence of hypertension. *BMC Public Health*. 2023; 23:1906.
- [134] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16:223-237.
- [135] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, *ét al.* Global epidemiology of dyslipidaemias., *Nature reviews. Cardiology*. 2021; 18:689-700.
- [136] Standl E, Khunti K, Hansen TB, *ét al.* The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26:7-14.

- [137] Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, *ét al.* Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2017; 108:506-514.
- [138] Wei L, Chen S, Zhang Z, *ét al.* Prevalence of Tobacco Smoking and Its Association With Disease Severity Among Patients With Psoriasis in China: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in medicine*. 2022; 9:883458.
- [139] Hostinar CE, Ross KM, Chen E, *ét al.* Early-Life Socioeconomic Disadvantage and Metabolic Health Disparities. *Psychosomatic medicine*. 2017; 79:514-523.
- [140] Stuart PE, Tsoi LC, Nair RP, *ét al.* Transethnic analysis of psoriasis susceptibility in South Asians and Europeans enhances fine-mapping in the MHC and genomewide. *HGG advances*. 2022; 3:100069.
- [141] Choon SE, Wright AK, Griffiths CE, *ét al.* Incidence and prevalence of psoriasis in multiethnic Johor Bahru, Malaysia: a population-based cohort study using electronic health data routinely captured in the Teleprimary Care (TPC®) clinical information system from 2010 to 2020. *British Journal of Dermatology*. 2022; 187:713-721.
- [142] Spangenberg L, Fariello MI, Arce D, *ét al.* Indigenous Ancestry and Admixture in the Uruguayan Population. *Frontiers in genetics*. 2021; 12:733195.
- [143] Sans M, Salzano FM, Chakraborty R. Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Human biology*. 1997; 69:161-170.
- [144] Sans M, Mones P, Figueiro G, *ét al.* The mitochondrial DNA history of a former native American village in northern Uruguay. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*. 2015; 27:407-416.
- [145] Leonardi C, Papp K, Strober B, *ét al.* Comprehensive long-term safety of adalimumab from 18 clinical trials in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, *British Journal of Dermatology*. 2019; 180:76-85.
- [146] Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, *ét al.* Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Medical oncology*. 2022; 39:197.
- [147] Korswagen LA, Bartelds GM, Krieckaert CLM, *ét al.* Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63:877-883.
- [148] Melamed OC, Selby P, Taylor VH. Mental Health and Obesity During the COVID-19 Pandemic. *Current obesity reports*. 2022; 11:23-31.
- [149] Menter A, Tying SK, Gordon K, *ét al.* Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58:106-115.

[150] Gordon K, Papp K, Poulin Y, *ét al.* Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66:241-251.

[151] Feldman SR, Krueger GG). Psoriasis assessment tools in clinical trials., *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64:65-73.

ANEXOS

Anexo 1: Tablas para el cálculo de scores PASI y BSA.

Por favor, hacer un círculo en el número que corresponda
 0 = nada 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = muy severo

Severidad de las lesiones Psoriásicas		Cabeza	Tronco	Brazos	Piernas
1	Eritema	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Induración	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Escamas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Suma de 1+2+3	_____	_____	_____	_____

Extensión de la Psoriasis		0 = nada 4 = 50-70%	1 = menos 10% 5 = 70-90%	2 = 10-30% 6 = 90-100%	3 = 30-50%
5	Afectación				
6	Anotación	_____	_____	_____	_____
7	Fila 4 x fila 6	_____	_____	_____	_____
8		x 0,10	x 0,30	x 0,20	x 0,40
9	Fila 7 x fila 8	_____	_____	_____	_____

PASI-SCORE	_____	(Suma de todas las filas 9)
-------------------	-------	-----------------------------

Obtenido y adaptado de: [151]

DLQI (DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX)

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.

- | | | | | | | |
|----------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido picor, dolor o escozor en la piel? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | |
| 2 | Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido incómodo/a o cohibido/a debido a sus problemas de piel? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | |
| 3 | Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la compra u ocuparse de la casa (o del jardín)? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 4 | Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la ropa que lleva? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 5 | Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad social o recreativa ? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 6 | Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | Sin relación ☐ |
| 7 | Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar ? | Sí ☐ | No ☐ | | | Sin relación ☐ |
| | Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios ? | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | | |
| 8 | Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares ? | Mucho ☐ | Bastante ☐ | Un poco ☐ | Nada ☐ | Sin relación ☐ |

DLQI (DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX)

9	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual ?	Mucho ☐ Bastante ☐ Un poco ☐ Nada ☐	Sin relación ☐
10	Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	Mucho ☐ Bastante ☐ Un poco ☐ Nada ☐	Sin relación ☐

Compruebe, por favor, que ha contestado a CADA pregunta. Muchas gracias.

Interpretación del cuestionario:

1. Si una pregunta se dejó sin llenar vale 0.
2. Los resultados se expresan en un máximo de 30 puntos.
3. Si responde mucho son 3 puntos, bastante 2 puntos, un poco 1 punto y nada o sin relación 0.
4. La pregunta 7 vale 3 puntos si marca SI, pero si marca NO vale 2 o 1 punto si responde mucho o un poco respectivamente en la sub pregunta.

Significado de las puntuaciones:

1. 0 a 1: ningún efecto en la calidad de vida
2. 2 a 5: pequeño efecto
3. 6 a 10 moderado efecto
4. 11 a 20 gran efecto
5. 21 a 30 extrema afectación de la calidad de vida

Cuestionario adaptado por Abbvie® de: Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.

Obtenido de: https://www.abbviepro.com/content/dam/abbvie-pro/es/open/immunology/dermatologia/patologia/dermatitis-atopica/ayudarte/cuestionarios/dlqi/pdfs/13509_cuestionarios_dlqi.pdf

Anexo 3: Formularios Fondo Nacional de Recursos



Vigencia: 10/08/2019

Página 1 de 2

Formulario de solicitud de INICIO de TRATAMIENTO de PSORIASIS SEVERA.

Fecha de solicitud : ____/____/____

Nombre del paciente _____ C.I. _____

Edad: ____ años Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino Institución de origen _____

MEDICO DERMATOLOGO SOLICITANTE:

Nº de caja profesional _____ Nombre _____ Firma _____

DIAGNÓSTICO

☐ Psoriasis severa

Fecha del diagnóstico: ____/____/____

Forma clínica:

☐ Psoriasis en placa

☐ Psoriasis palmas y plantas

☐ Psoriasis eritodérmica

☐ Psoriasis cuero cabelludo

☐ Psoriasis pustulosa generalizada

☐ Otras. Cuál? _____

☐ Psoriasis pustulosa localizada

SITUACIÓN CLÍNICA

Severidad de la psoriasis:

PASI (Índice de gravedad de área de psoriasis): ____

Superficie corporal afectada: ____ % DLQI (Índice de calidad de vida en dermatología): ____

Internaciones en los últimos 8 meses: ☐ No ☐ Sí N° de días: ____

Inmunizaciones:

Vacuna antigripal: ☐ No ☐ Sí Fecha: ____/____/____

Vacuna antineumocócica 23 valente: ☐ No ☐ Sí

Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente: ☐ No ☐ Sí

Vacuna antihepatitis B: ☐ No ☐ Sí

Vacuna antiHPV(si corresponde): ☐ No ☐ Sí

PARACLÍNICA

Hemograma: ☐ Normal ☐ Leucopenia ☐ Plaquetopenia ☐ Anemia ☐ Otro resultado patológico

Funcional y enzimograma hepático: ☐ Normal ☐ Patológico

Alteración de enzimas vinculadas al tratamiento? ☐ No ☐ Sí

Glicemia: ☐ Normal ☐ Patológico

PPD: ☐ No ☐ Sí Resultado: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Indeterminado

Booster: ☐ No ☐ Sí Resultado: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Indeterminado

IGRA (Quantiferón): ☐ No ☐ Sí Resultado: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Indeterminado

ANTECEDENTES PERSONALES

CARDIOVASCULARES ☐ No ☐ Si

- ☐ Cardiopatía isquémica
☐ Insuficiencia cardíaca
☐ Otros. Esp. _____

RESPIRATORIOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Asma ☐ Fibrosis Pulmonar
☐ EPOC ☐ Otros. Esp. _____

DIGESTIVOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Enfermedad celíaca ☐ Enfermedad inflamatoria
☐ Hepatopatía crónica ☐ Otros. Esp. _____

PSIQUIÁTRICOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Depresión ☐ Otros. Esp. _____

ENDOCRINO-METABÓLICOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Diabetes ☐ Hipotiroidismo
☐ Hipertiroidismo ☐ Dislipemia
☐ Otros. Esp. _____

NEFROUROLÓGICOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Insuficiencia renal ☐ Diálisis
☐ Otros. Esp. _____

HEMATOLÓGICOS ☐ No ☐ Si

Cuál? _____

ENFERMEDAD NEOPLÁSICA ☐ No ☐ Si

- ☐ Piel
☐ Otros. Esp. _____

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ☐ No ☐ Si

Especifique: _____

INFECCIONES ☐ No ☐ Si

- ☐ VIH ☐ Hepatitis B
☐ Hepatitis C ☐ Tuberculosis
☐ Otros. Esp. _____

NEUROLÓGICOS ☐ No ☐ Si

- ☐ Demencia
☐ Enfermedad desmielinizante
☐ Otros. Esp. _____

OTROS ☐ No ☐ Si

- ☐ Alcoholismo
☐ Tabaquismo
☐ Consumo problemático de drogas
☐ Otros. Esp. _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE PSORIASIS ☐ No ☐ Si

Especificar: _____

TRATAMIENTO PROPUESTO:

☐ Adalimumab Dosis total trimestre (Inducción + mantenimiento): _____ mg

Consideraciones que juzgue relevantes:

FORMULARIO DE INICIO DE TRÁMITE EN EL FNR

Fecha: ____/____/____

Datos del Paciente:

N° de documento: _____ Tipo: ☐ CI ☐ DNI extranjero ☐ Pasaporte extranjero
☐ Otro País: _____

1er nombre _____ 2do nombre _____

1er apellido _____ 2do apellido _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino Identidad de género: ☐ Femenino ☐ Masculino ☐ Otro

Domicilio personal

Calle _____ N° de puerta _____

Otra designación _____

Localidad _____ Departamento _____ CP _____

Contacto personal

Teléfonos: N° de tel fijo: _____ N° de tel móvil: _____

E-mail _____

Contacto alternativo

Teléfonos: N° de tel fijo: _____ N° de tel móvil: _____

E-mail _____

Datos del Referente:

N° de documento: _____ Tipo: ☐ CI ☐ DNI extranjero ☐ Pasaporte extranjero
☐ Otro País: _____

1er nombre _____ 2do nombre _____

1er apellido _____ 2do apellido _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino

Vínculo con el paciente: ☐ Madre ☐ Padre ☐ Tutor/Curador ☐ Abuelo/a
☐ Hermano/a ☐ Hijo/a ☐ Otro

PRESTADOR DE SALUD

Institución de asistencia del paciente: _____

Sucursal / Unidad ejecutora / Centro de salud / etc.: _____

PRESTACIÓN SOLICITADA: _____

IMAE (si corresponde): _____

FARMACIA DE ENTREGA (si corresponde): _____

PACIENTE INTERNADO: ☐ No ☐ Si

Lugar de Internación: _____

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 5 de Mayo de 2021

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 5 de Mayo de 2021

En relación al proyecto presentado por la Cátedra de Dermatología

"Asociación entre el HLA -C*0602 y respuesta a terapias biológicas anti-tf en pacientes con psoriasis moderada- severa que se asisten en el Hospital de Clínicas"

Investigador responsable: Dr. Diego López Da Motta

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 5 de Mayo de 2021 hasta la fecha de finalización del mismo.

Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

PROYECTO DE INVESTIGACION: "ASOCIACIÓN ENTRE EL HLA-C*0602 Y RESPUESTA A TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-TNF EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-SEVERA QUE SE ASISTEN EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS."

CARTA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Nombre del estudio y del Investigador Principal

Usted está siendo invitado a participar en un proyecto titulado "Asociación entre el HLA-C*0602 y respuesta a terapias biológicas anti-TNF en pacientes con psoriasis moderada-severa que se asisten en el Hospital de Clínicas"

Investigador principal: Dr. Diego López.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta entre el 0,5 y el 11,5% de la población produciendo gran afectación de la calidad de vida. Existen diversos tratamientos según la gravedad de la enfermedad desde tratamientos tópicos (cremas), físicos (fototerapia), inmunosupresores sistémicos (pastillas) y más recientemente biológicos (como la medicación que recibo o recibiré). Estas últimas terapias revolucionaron el tratamiento de la psoriasis, así como de muchas otras enfermedades, no existiendo hasta el día de hoy exámenes de sangre o de otro tipo que puedan predecir el efecto de dichos fármacos sobre la enfermedad. Estudios en poblaciones europeas sugieren que el HLA-C*0602 (un gen asociado a la psoriasis) es marcador de mala respuesta a los anti-TNF.

A partir de este trabajo esperamos encontrar asociación del HLA C*0602 y la respuesta a los anti-TNF.

Objetivo

Objetivo general: Estudiar la presencia del alelo HLA-C*0602 y su asociación con la respuesta al tratamiento con biológicos anti TNF.

¿Quiénes pueden participar en este estudio?

Pacientes con psoriasis moderada-severa mayores de 18 años que inicien terapia biológica antiTNF por primera vez desde enero 2020 a mayo 2022.

Procedimientos del estudio

Este será un estudio experimental en cuanto a que se realizará una toma de muestra de saliva en una única oportunidad. Por el resto únicamente se registrarán datos del paciente de manera confidencial, con el fin de obtener datos estadísticos que permitan formular conclusiones para una mejor comprensión de la genética de la psoriasis y su asociación con la respuesta al tratamiento con antiTNF. La evaluación de la respuesta al tratamiento de la psoriasis se realiza con diferentes scores siendo los más utilizados el BSA (mide el área corporal afectada), PASI (mide el área corporal afectada, el eritema, la escama y el grosor de las lesiones) y el DLQI (evalúa la afectación en la calidad de vida) los cuales se realizarán en la primera consulta y cada 12 semanas por 48 semanas. A su vez se registrarán datos antropométricos (peso, talla, perímetro abdominal) en la primera consulta y cada 12 semanas por 48 semanas. Hay que tener en cuenta que tanto los scores como las medidas antropométricas se realizan igualmente en la policlínica a pesar de la no realización de este estudio. Esta recolección de datos será realizada por el investigador principal. Se realizará además un interrogatorio con respecto a antecedentes, los cuales incluyen datos como su edad,

otras enfermedades (ej: hipertensión arterial, diabetes, etc.), qué medicamentos toma y en qué dosis, entre otros.

Riesgos y beneficios

Dado que solo se realizará toma de saliva en una sola oportunidad no existen riesgos sustanciales a mencionar. Con los resultados de este estudio podrán generarse beneficios en cuanto al manejo terapéutico de pacientes con psoriasis a futuro.

Compensación de daños o complicaciones:

Entiendo que mi participación no me generará más citas ni otros inconvenientes exceptuando la muestra de saliva en una oportunidad únicamente.

Costos

Este estudio no conlleva costos adicionales para usted.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede rechazar su participación o retirar su consentimiento en todo momento. La negativa a participar o su retiro del estudio no altera aspecto alguno de su atención médica.

Confidencialidad

Toda la información generada durante el estudio será manejada de manera confidencial, es decir con códigos sin revelar datos personales. Sólo tendrán acceso a ella los investigadores, el coordinador del estudio, entidades regulatorias locales y nacionales y el comité de ética que revisa el estudio. Esto es necesario como parte de la verificación de que el estudio se está llevando a cabo de acuerdo a lo descrito en el protocolo, las pautas éticas y leyes que regulan la ejecución con investigación en seres humanos.

Más información

Investigador responsable: Dr. Diego López, Residente de Dermatología.

Teléfono de Contacto: 099935155

Aprobación: Este estudio ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas. Estas hojas de información son para que usted las guarde.

FECHA:

"ASOCIACIÓN ENTRE EL HLA-C*0602 Y RESPUESTA A TERAPIAS BIOLÓGICAS ANTI-TNF EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-SEVERA QUE SE ASISTEN EN EL HOSPITAL DE CLÍNICAS."

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ha sido invitado a participar en el estudio de investigación: **"Asociación entre el HLA-C*0602 y respuesta a terapias biológicas anti-TNF en pacientes con psoriasis moderada-severa que se asisten en el Hospital de Clínicas"** por parte del Dr. Diego López de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

La persona voluntaria a realizarse el estudio, deja constancia que fue informado/a:

- 1- Sobre los fines que persigue el proyecto **"Asociación entre el HLA-C*0602 y respuesta a terapias biológicas anti-TNF en pacientes con psoriasis moderada-severa que se asisten en el Hospital de Clínicas"**. Se me explicó que esta investigación está dirigida a aumentar y mejorar el conocimiento sobre mi enfermedad, su genética y asociación a la respuesta al tratamiento que recibiré.
- 2- Que participaré como voluntario del estudio aportando datos de mi historia clínica, permitiendo el examen de mi superficie cutánea, el registro fotográfico de la misma (cubriéndome siempre los ojos o elementos que me permitan ser reconocido y así mantener el anonimato de mi persona).
- 3- Que por participar del estudio no recibiré ningún tipo de remuneración.
- 4- Entiendo que el material de la historia clínica, imágenes y cualquier otro tipo de información relevante, acerca mi enfermedad podrá ser publicado en una revista o presentado en congreso médico, con fines académicos, científicos y docentes.
- 5- Que, con respecto a mis datos personales, así como las fotos tomadas y los resultados obtenidos en los análisis, serán manejados con confidencialidad y reserva, no pudiendo ser utilizados con fines comerciales. La muestra de saliva será obtenida en una única ocasión y serán usadas solamente para esta investigación y serán destruidas después de 3 años, cuando la investigación se haya completado.
- 6- El estudio es VOLUNTARIO y puede abandonar el estudio cuando lo desee sin dar explicaciones y sin que esto interfiera en mi asistencia.

Nombre:

Dirección:

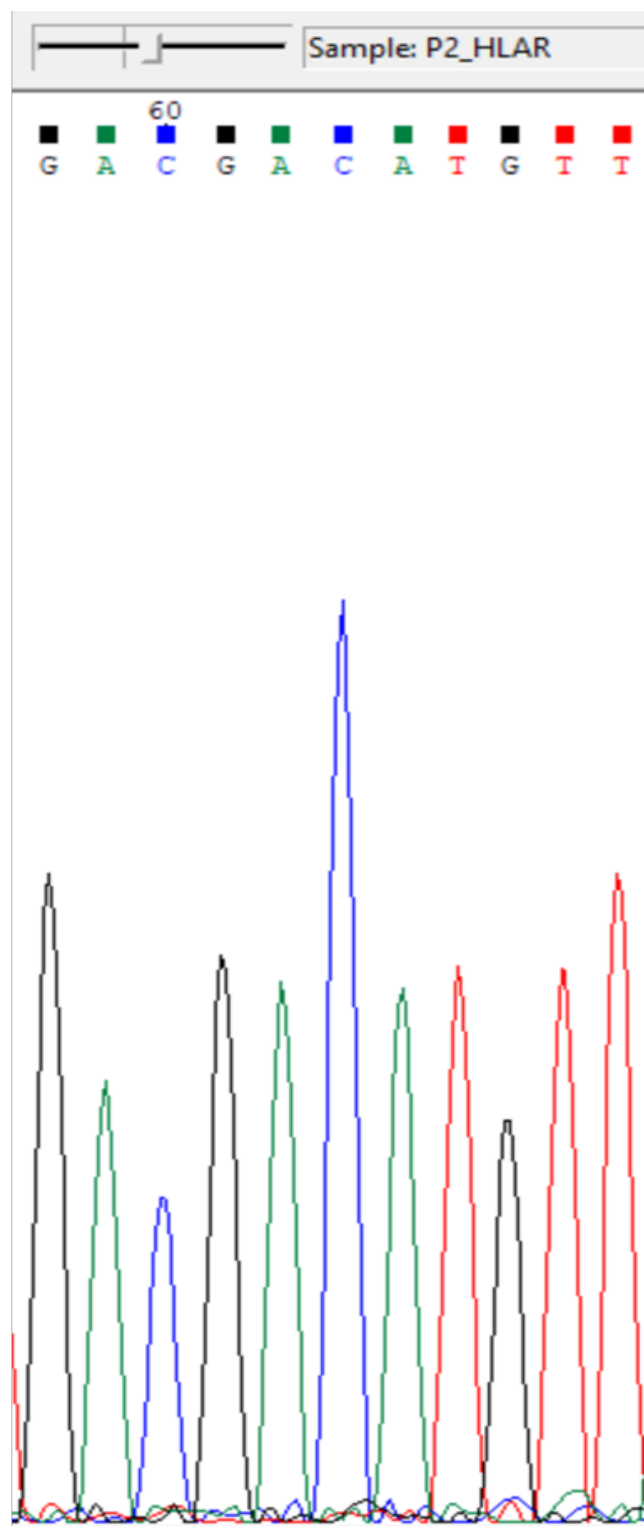
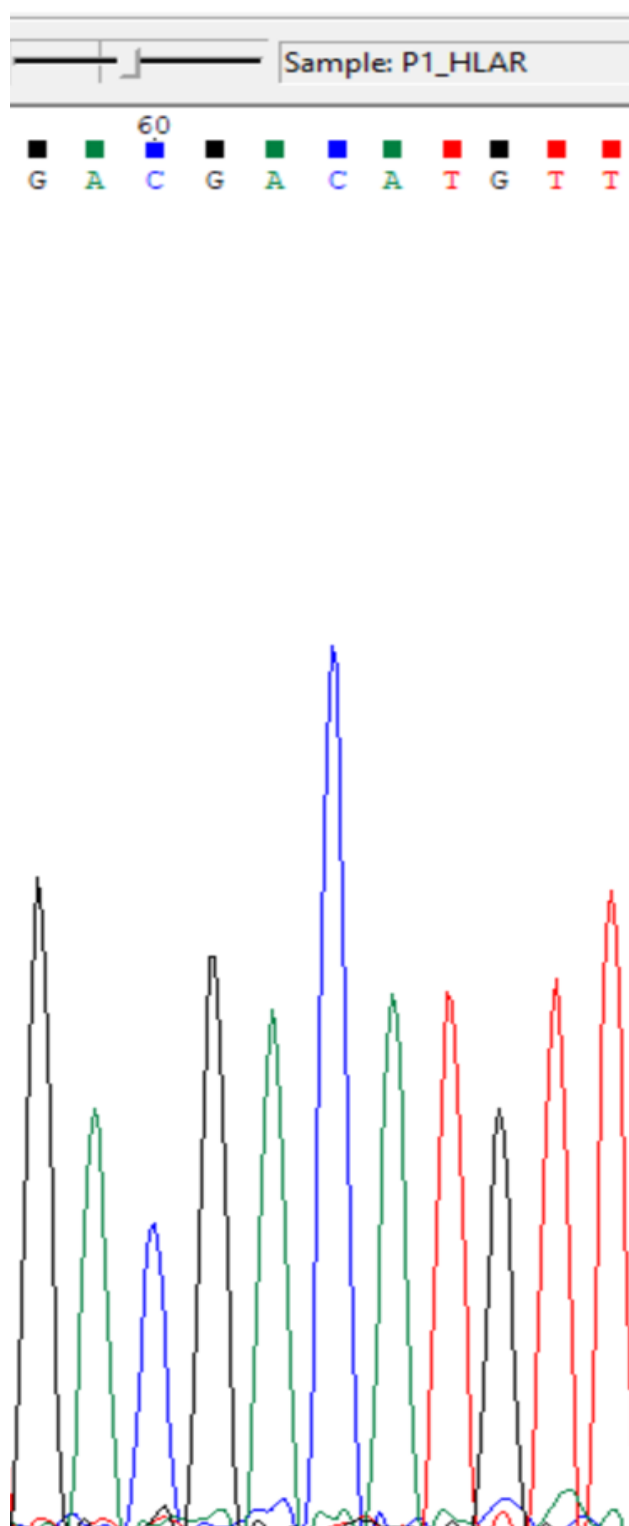
Teléfono:

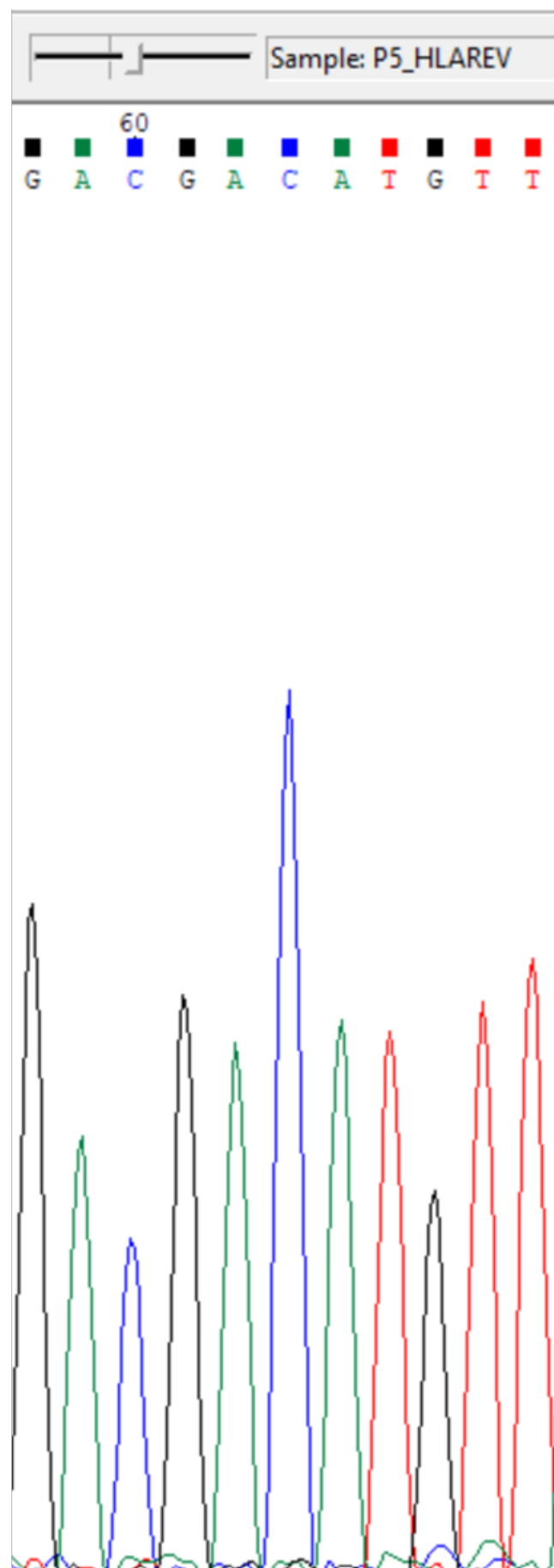
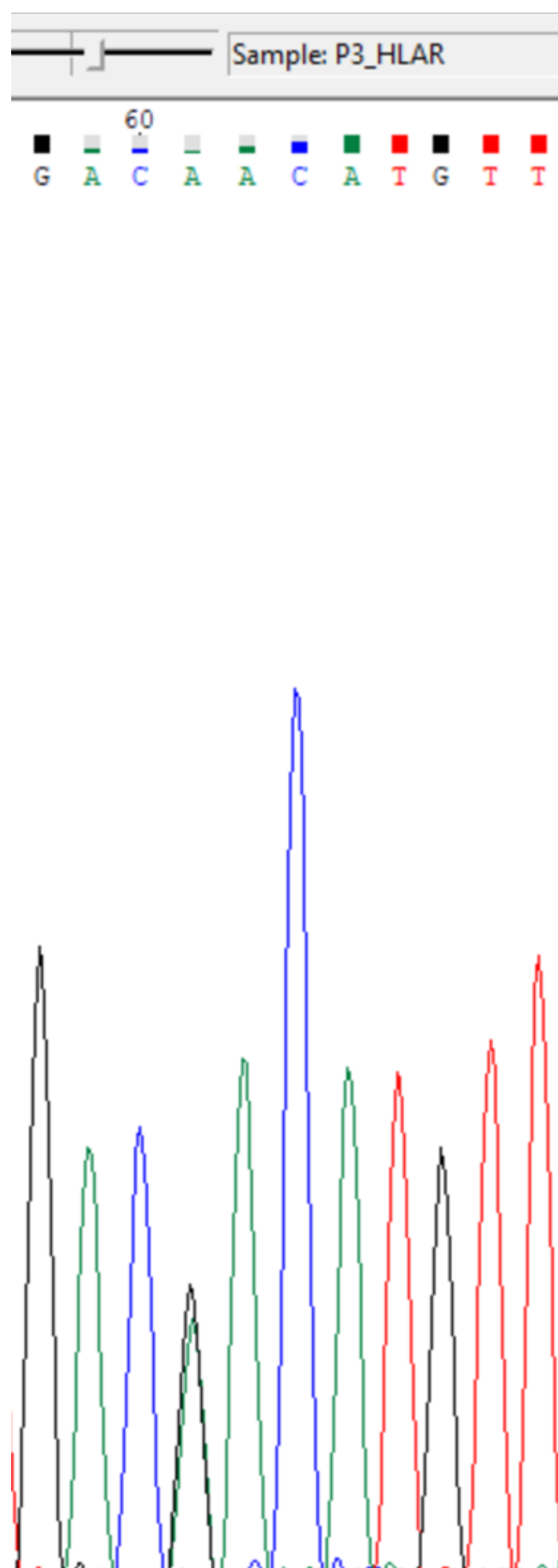
Firma:

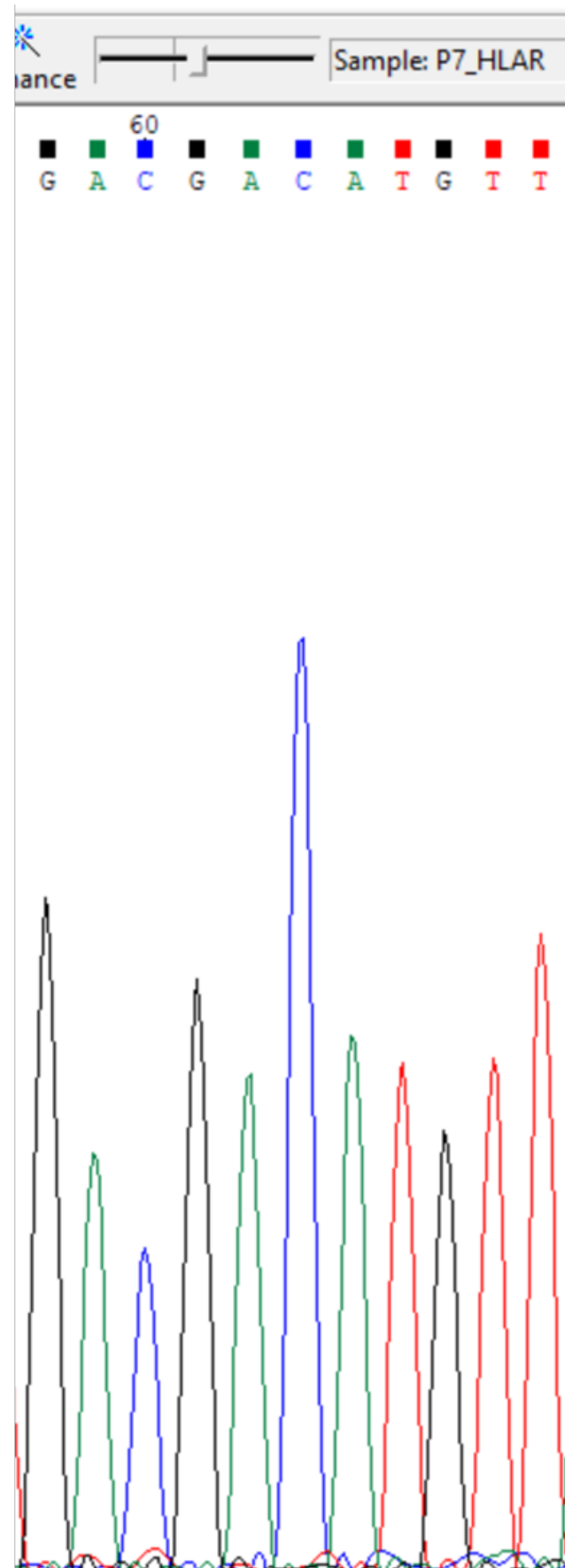
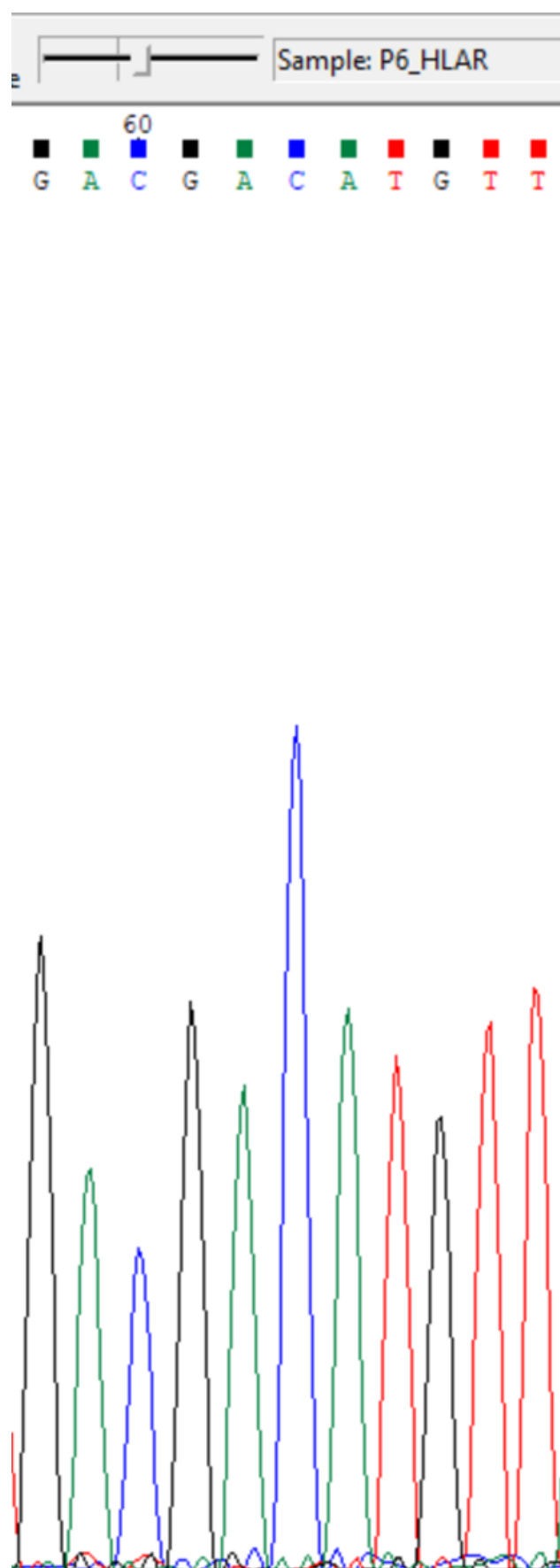
Firma del encuestador:

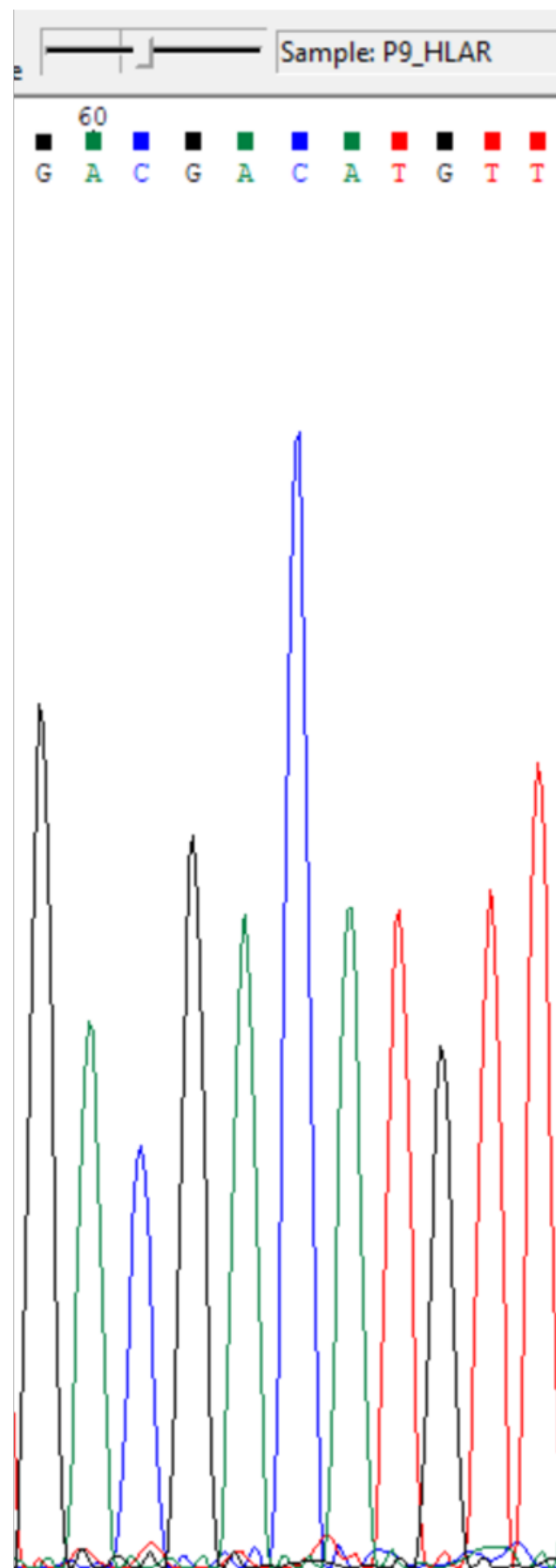
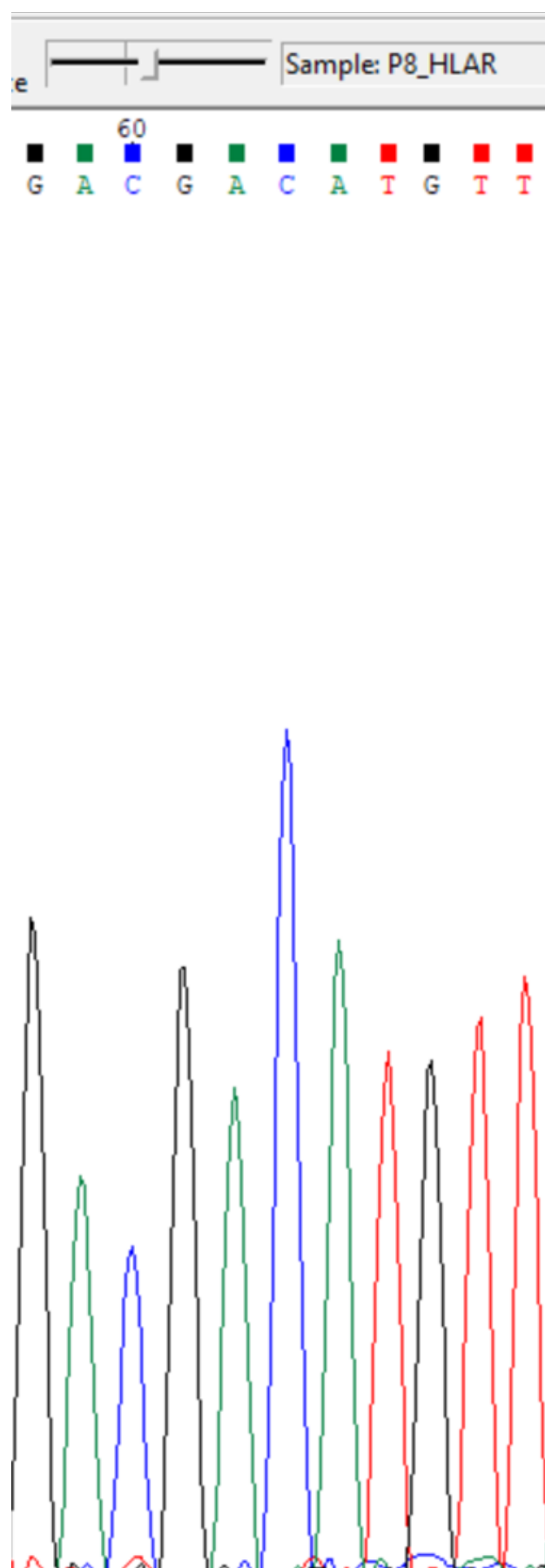
Si tiene alguna duda puede comunicarse con el Dr. Diego López, Residente de la Cátedra de Dermatología (médico responsable). Piso 1, Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay; Teléfono: 099935155.

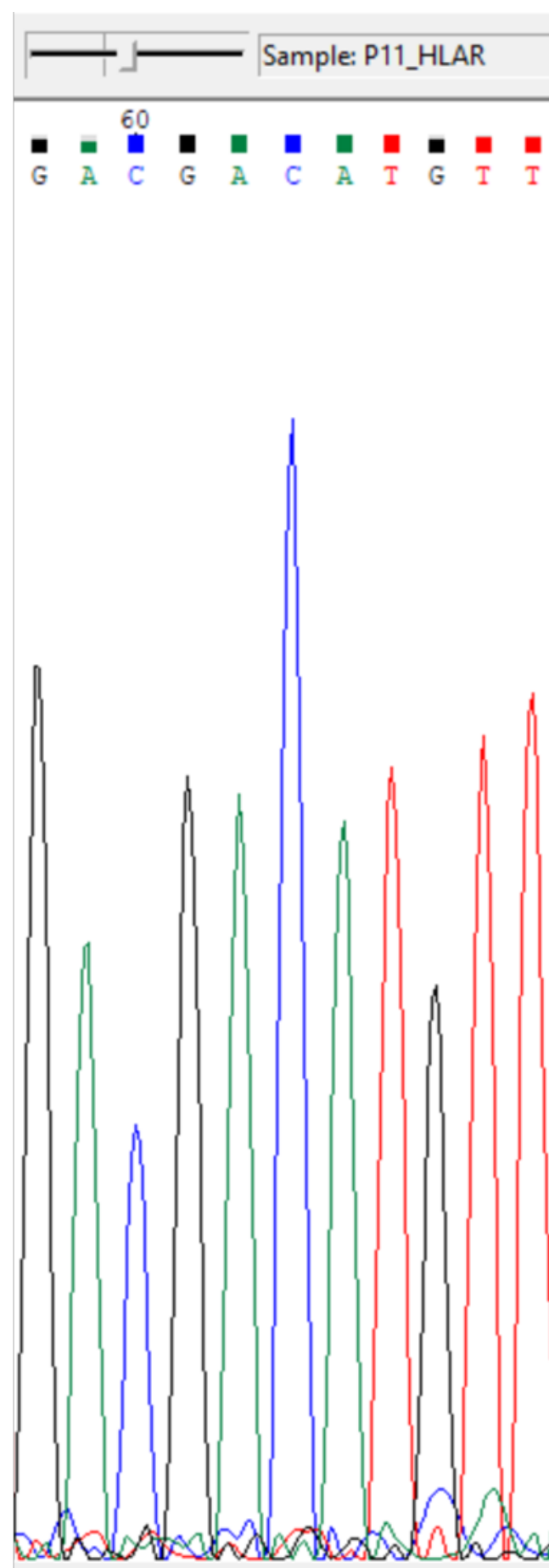
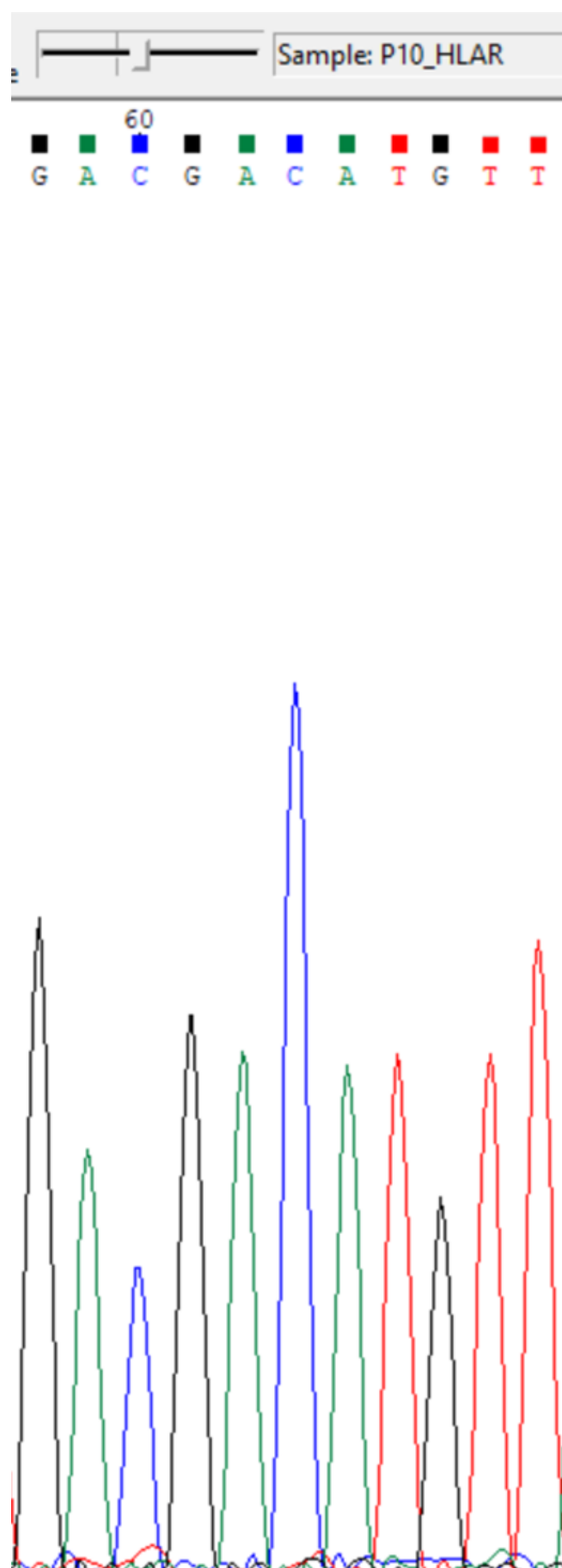
Anexo 6: Secuenciaciones SNP

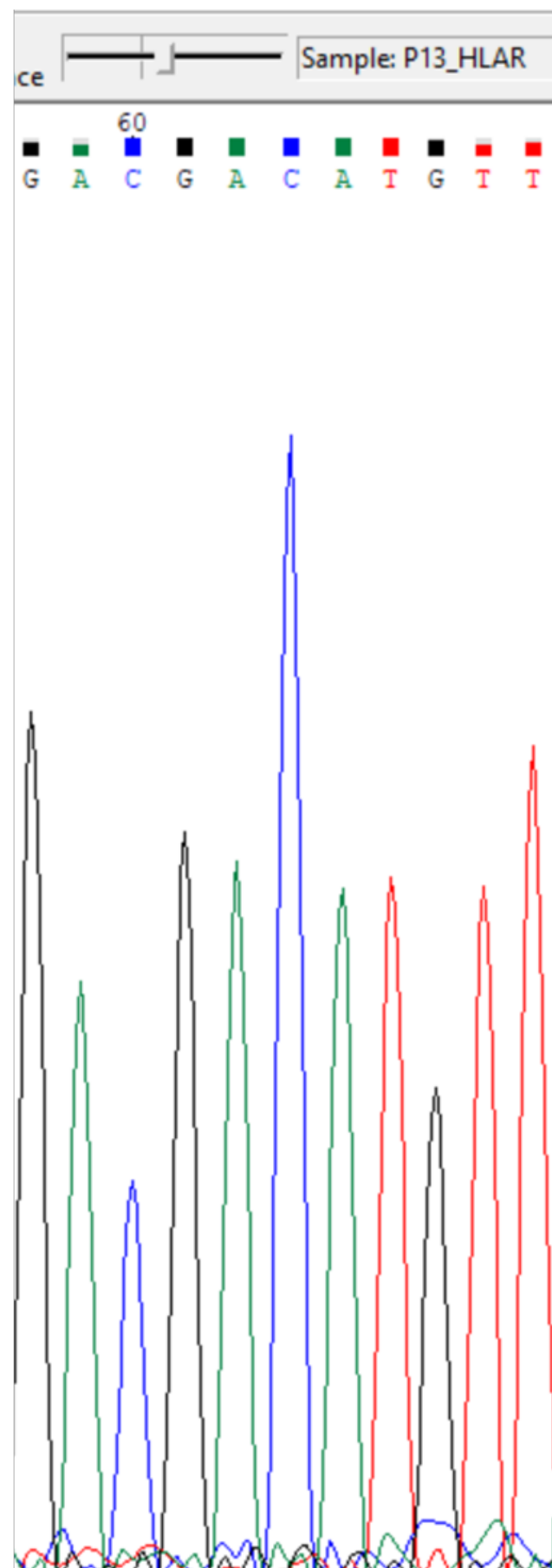
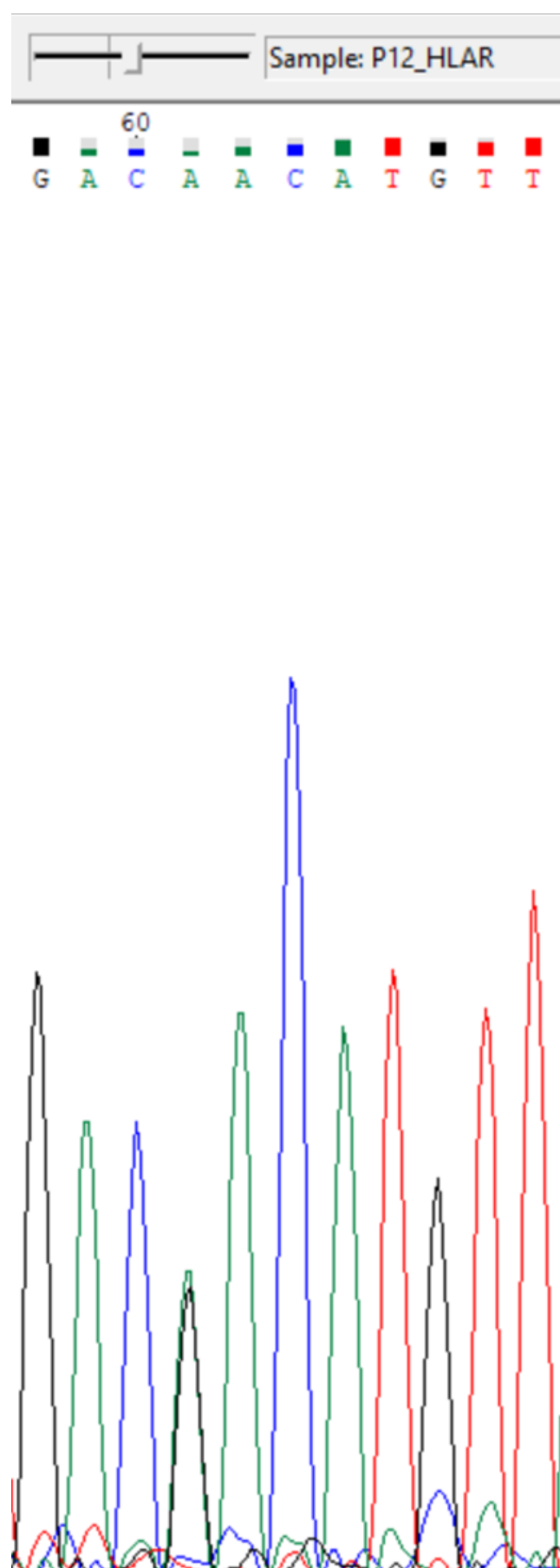


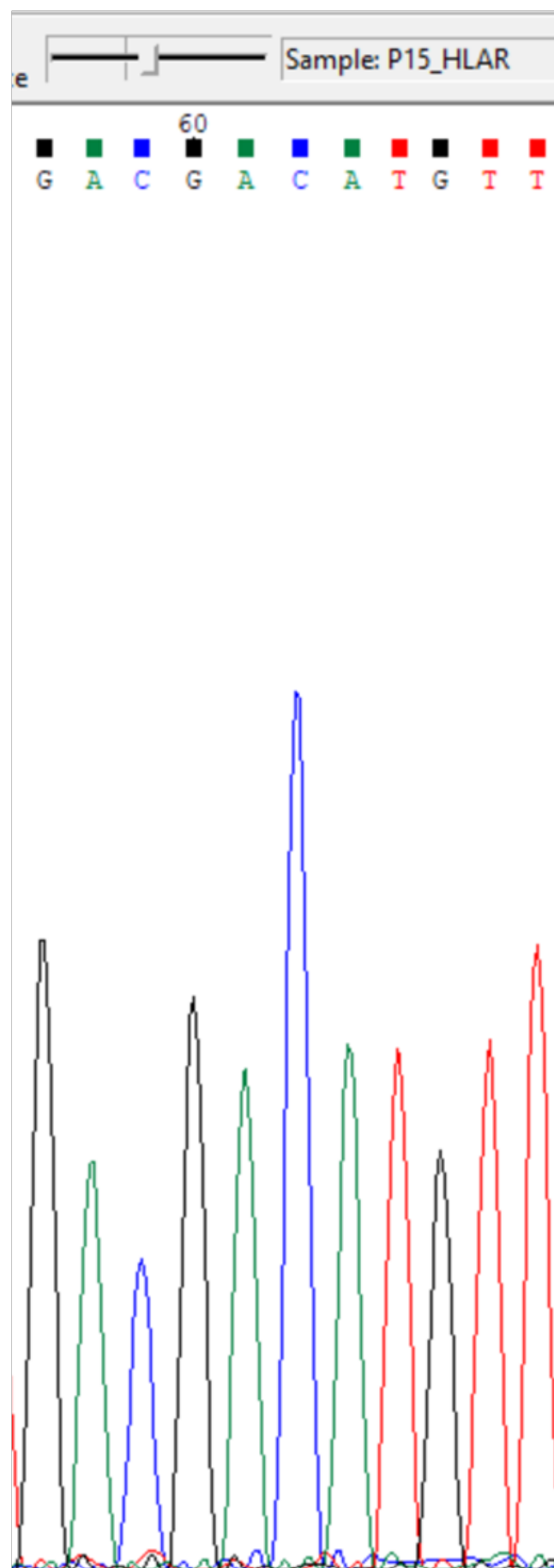
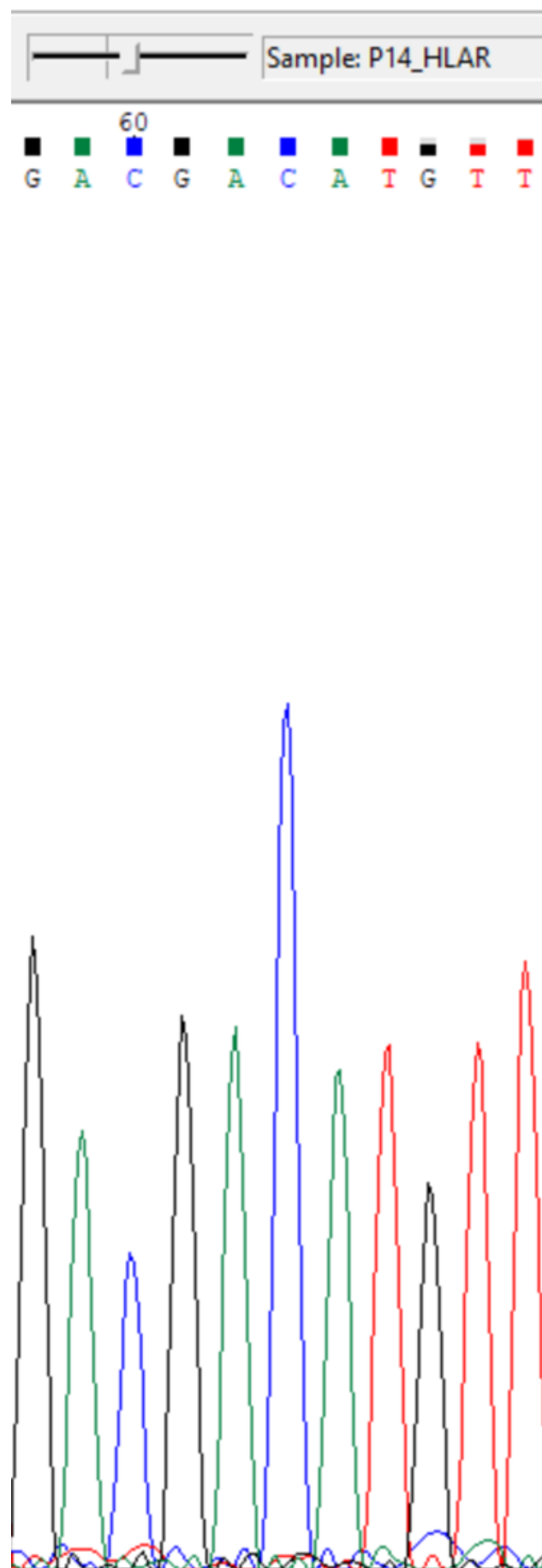


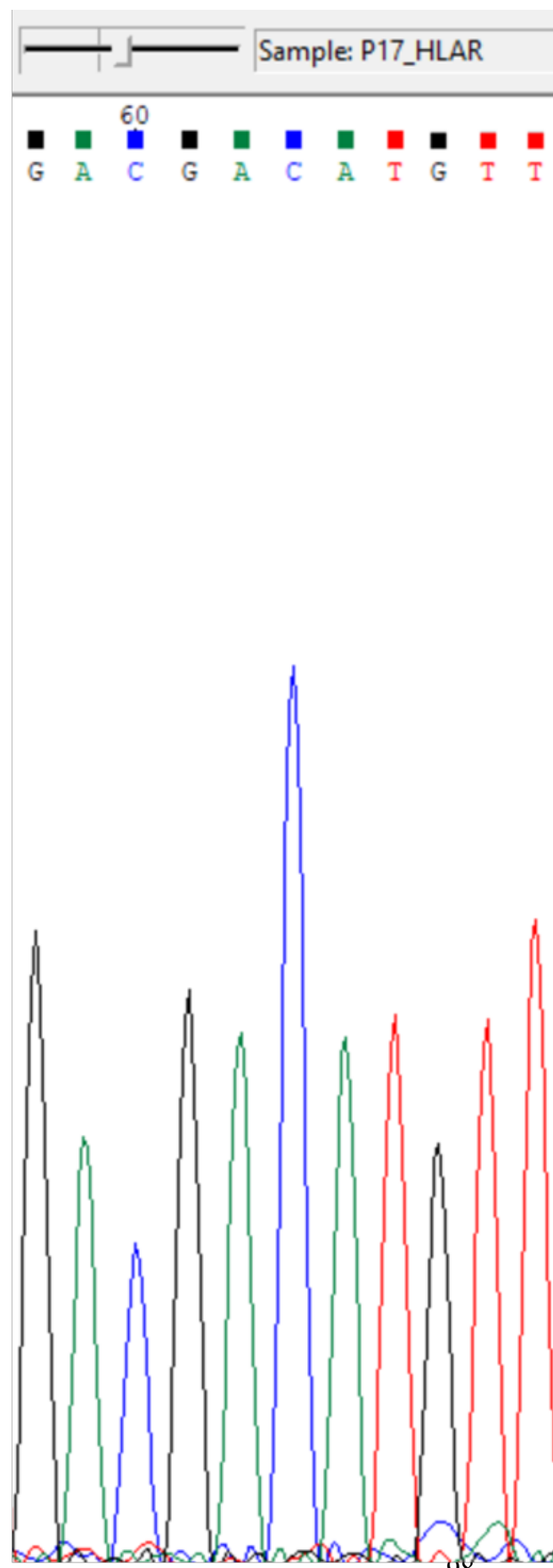
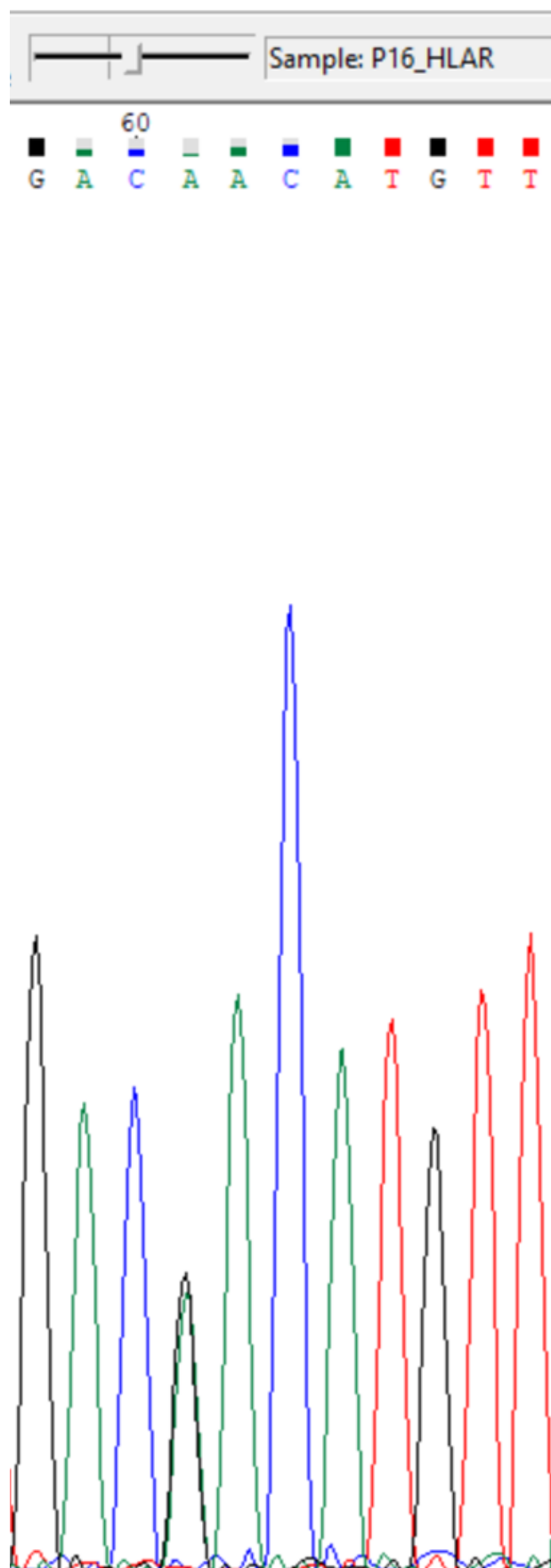


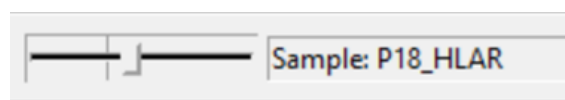






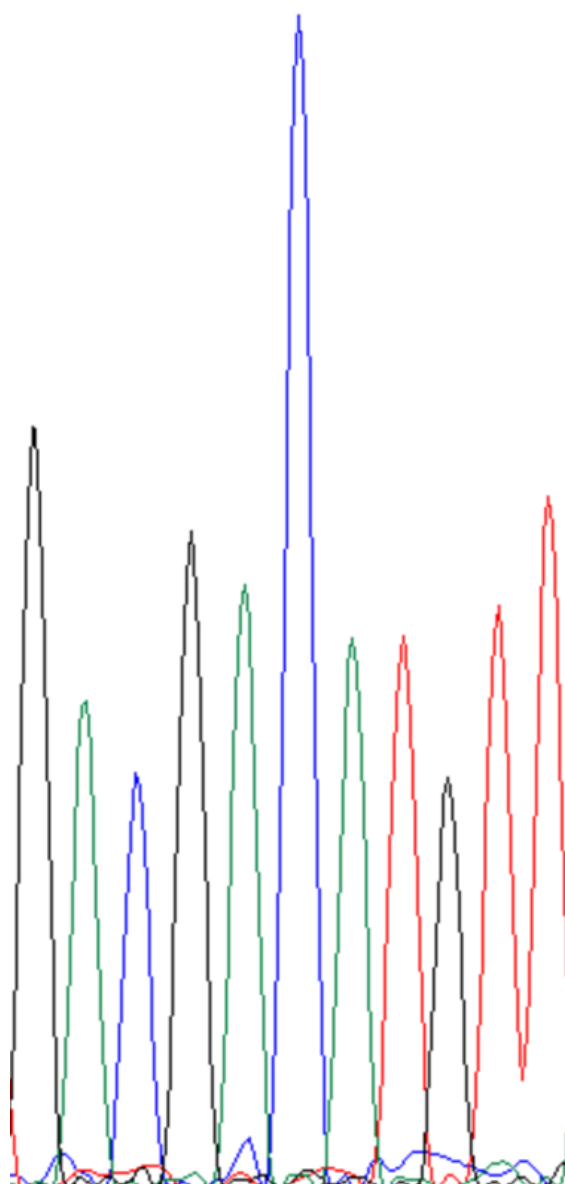






60

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G	A	C	G	A	C	A	T	G	T	T



Anexo 7: Secuenciaciones PCR-SSO

Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clínicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 1
Sample ID: 1

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	07:XX	08:XX			Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/1	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
NOT ASSIGNED				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/1	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
NOT ASSIGNED				

List of Alleles:

HLA-C AG1 SSO_C_30112022	C*05:129/07:01:01:01/07:01:01:02/07:01:01:03/07:01:01:04/07:01:01:05/07:01:01:06/07:01:01:07/07:01:01:08/07:01:01:09/07:01:01:10/07:01:01:11/07:01:01:12/07:01:01:13/07:01:01:14Q/07:01:01:15/07:01:01:16/07:01:01:17/07:01:01:18/07:01:01:19/07:01:01:20/07:01:01:21/07:01:01:22/07:01:01:23/07:01:01:24/07:01:01:25/07:01:01:26/07:01:01:27/07:01:01:28/07:01:01:29/07:01:01:30/07:01:01:31/07:01:01:32/07:01:01:33/07:01:01:34/07:01:01:35/07:01:01:36/07:01:01:37/07:01:01:38/07:01:01:39/07:01:01:40/07:01:01:41/07:01:01:42/07:01:01:43/07:01:01:44/07:01:01:45/07:01:01:46/07:01:01:47/07:01:01:48/07:01:01:49/07:01:01:50/07:01:01:51/07:01:01:52/07:01:01:53/07:01:01:54/07:01:01:55/07:01:01:56/07:01:01:57/07:01:01:58/07:01:01:59/07:01:01:60/07:01:01:61/07:01:01:62/07:01:01:63/07:01:01:64/07:01:01:65/07:01:01:66/07:01:01:67/07:01:01:68/07:01:01:69/07:01:01:70/07:01:01:71/07:01:01:72/07:01:01:73/07:01:01:74/07:01:01:75/07:01:01:76/07:01:01:77/07:01:01:78/07:01:01:79/07:01:01:80/07:01:01:81/07:01:01:82/07:01:01:83/07:01:01:84/07:01:01:85/07:01:01:86/07:01:01:87/07:01:01:88/07:01:01:89/07:01:01:90/07:01:01:91/07:01:01:92/07:01:01:93/07:01:01:94/07:01:01:95/07:01:01:96/07:01:01:97/07:01:01:98/07:01:02:01/07:01:02:02/07:01:02:03/07:01:02:04/07:01:02:05/07:01:02:06/07:01:02:07/07:01:02:08/07:01:04/07:01:05/07:01:06/07:01:09/07:01:10/07:01:11/07:01:12/07:01:13/07:01:15/07:01:17/07:01:19/07:01:20/07:01:22/07:01:23/07:01:24/07:01:26/07:01:27/07:01:28/07:01:29/07:01:30/07:01:31/07:01:32/07:01:34/07:01:35/07:01:36/07:01:37/07:01:39/07:01:40/07:01:42/07:01:44/07:01:47/07:01:48/07:01:49/07:01:50/07:01:51/07:01:52/07:01:53/07:01:54/07:01:55/07:01:56/07:01:57/07:01:58/07:01:59/07:01:60/07:01:61/07:01:62/07:01:63/07:01:64/07:01:65/07:01:66/07:01:67/07:01:68/07:01:69/07:01:70/07:01:71/07:01:72/07:01:73/07:01:74/07:01:75/07:01:76/07:01:77/07:01:78/07:01:79/07:01:80/07:01:81/07:01:82/07:01:83/07:01:84/07:01:85/07:01:86/07:01:87/07:01:88/07:01:89/07:01:90/07:01:91/07:01:92/07:01:93/07:01:94/07:01:95/07:01:96/07:01:97/07:01:98/07:06:01:06/07:06:01:07/07:06:01:08/07:06:02/07:06:04/07:16/07:18:01:01/07:18:01:02/07:18:01:03/07:18:01:04/07:18:01:05/07:18:02/07:18:03/07:18:04/07:18:05/07:18:06/07:18:07/07:18:08:01/07:36/07:40/07:44/07:52/07:55N/07:57/07:59/07:65/07:69/07:70/07:71/07:77/07:78:01/07:78:02/07:81/07:82/07:83/07:86/07:93:01/07:93:02/07:94/07:98N/07:103/07:106/07:108:02/07:110/07:111/07:112/07:113/07:116/07:118/07:119/07:120/07:128/07:129/07:131:01/07:131:02/07:134/07:148/07:150Q/07:153/07:162/07:164N/07:166/07:176/07:179/07:180/07:182/07:188/07:189/07:190/07:191N/07:196/07:201/07:203/07:204:01/07:204:02/07:205/07:206/07:214/07:215/07:222/07:224/07:227N/07:228/07:230/07:235Q/07:236/07:237/07:249/07:250/07:253/07:254/07:255/07:266/07:268/07:276/07:277/07:279/07:280:01/07:281/07:282/07:293/07:297/07:298/07:299/07:300/07:303/07:304/07:310/07:311/07:313/07:330:02/07:332/07:337/07:343:01:01/07:343:01:02/07:353/07:362/07:366/07:369/07:370/07:371/07:385/07:387/07:408/07:410/07:411/07:417/07:418/07:419/07:421/07:422/07:424/07:427/07:431/07:435/07:442/07:443/07:444/07:448/07:450:01/07:453/07:454:01/07:454:02/07:455/07:458/07:460/07:461/07:462/07:512/07:669/08:02:30
-----------------------------	---

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Name: 2
Sample ID: 2

Reported By: adrianat

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	04:XX	07:XX	Cw4,Null	Cw7,Null	Exact	No

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/2	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*04:01:01:01/04:01:01:02/04:01:01:03/04:01:01:04/04:01:01:05/04:01:01:06/04:01:01:07/04:01:01:08/04:01:01:09/04:01:01:10/04:01:01:11/04:01:01:12/04:01:01:13/04:01:01:14/04:01:01:15/04:01:01:16/04:01:01:17/04:01:01:18/04:01:01:19/04:01:01:20/04:01:01:21/04:01:01:22/04:01:01:23/04:01:01:24/04:01:01:25/04:01:01:26/04:01:01:27/04:01:01:28/04:01:01:29/04:01:01:31/04:01:01:32/04:01:01:33/04:01:01:34/04:01:01:35/04:01:01:36/04:01:01:37/04:01:01:38/04:01:01:39/04:01:01:40/04:01:01:41/04:01:01:42/04:01:01:43/04:01:01:44/04:01:01:45/04:01:01:46/04:01:01:47Q/04:01:01:48/04:01:01:49/04:01:01:50/04:01:01:51/04:01:01:52/04:01:01:53/04:01:01:54/04:01:01:55/04:01:01:56/04:01:01:57/04:01:01:58/04:01:01:59/04:01:01:60/04:01:01:61/04:01:01:62/04:01:01:63/04:01:01:64/04:01:01:65/04:01:01:66/04:01:01:67/04:01:01:68/04:01:01:69/04:01:01:70/04:01:01:71/04:01:01:72/04:01:01:73/04:01:01:74/04:01:01:75/04:01:01:76/04:01:01:77/04:01:01:78/04:01:01:79/04:01:01:80/04:01:01:81/04:01:01:82/04:01:01:83/04:01:01:84Q/04:01:01:85/04:01:01:86/04:01:01:87/04:01:01:88/04:01:01:89/04:01:01:90/04:01:01:91/04:01:01:92/04:01:01:93/04:01:01:94/04:01:01:95/04:01:01:96/04:01:01:97/04:01:01:98/04:01:01:99/04:01:01:100/04:01:01:101/04:01:01:102/04:01:01:103/04:01:01:104/04:01:01:105/04:01:01:106/04:01:01:107/04:01:01:108/04:01:01:109/04:01:01:110/04:01:01:111/04:01:01:112/04:01:01:113/04:01:01:114/04:01:01:115/04:01:01:116/04:01:01:117/04:01:01:118/04:01:01:119/04:01:01:120/04:01:01:121/04:01:01:122/04:01:01:123/04:01:01:124/04:01:01:125/04:01:01:126/04:01:01:127/04:01:01:128/04:01:01:129/04:01:01:130/04:01:01:131/04:01:01:132/04:01:01:133/04:01:01:134/04:01:01:135/04:01:01:136/04:01:01:137/04:01:01:138/04:01:01:139/04:01:01:140/04:01:01:141/04:01:01:142/04:01:01:143/04:01:01:144/04:01:01:145/04:01:01:146/04:01:01:147/04:01:01:148/04:01:01:149/04:01:01:150/04:01:01:151/04:01:01:152/04:01:01:153/04:01:01:154/04:01:01:155/04:01:01:156/04:01:01:157/04:01:01:158/04:01:01:159/04:01:01:160/04:01:01:161/04:01:01:62/04:01:01:63/04:01:01:64/04:01:01:65/04:01:66/04:01:67/04:01:68/04:01:69/04:01:70/04:01:71/04:01:72/04:01:73/04:01:74/04:01:75/04:01:76/04:01:77/04:01:78/04:01:79/04:01:80/04:01:81/04:01:82/04:01:83/04:01:84/04:01:85/04:01:86/04:01:87/04:01:88/04:01:89/04:01:90/04:01:91/04:01:92/04:01:93/04:01:94/04:01:95/04:01:96/04:01:97/04:01:98/04:01:99/04:01:100/04:01:101/04:01:102/04:01:103/04:01:104/04:01:105/04:01:106/04:01:107/04:01:108/04:01:109/04:01:110/04:01:111/04:01:112/04:01:113/04:01:114/04:01:115/04:01:116/04:01:117/04:01:118/04:01:119/04:01:120/04:01:121/04:01:122/04:01:123/04:01:124/04:01:125/04:01:126/04:01:127/04:01:128/04:01:129/04:01:130/04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:115/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:122/04:04:01:123/04:04:01:124/04:04:01:125/04:04:01:126/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:132/04:04:01:133/04:04:01:134/04:04:01:135/04:04:01:136/04:04:01:137/04:04:01:138/04:04:01:139/04:04:01:140/04:04:01:141/04:04:01:142/04:04:01:143/04:04:01:144/04:04:01:145/04:04:01:146/04:04:01:147/04:04:01:148/04:04:01:149/04:04:01:150/04:04:01:151/04:04:01:152/04:04:01:153/04:04:01:154/04:04:01:155/04:04:01:156/04:04:01:157/04:04:01:158/04:04:01:159/04:04:01:160/04:04:01:161/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:0				

MATCH IT! DNA 1.3.3

Page 1 of 3

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 3

Sample ID: 3

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	06:XX	08:XX	Cw6,Null	Cw8,Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/3	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:01:04/06:02:01:05/06:02:01:06/06:02:01:07/06:02:01:08/06:02:01:09/06:02:01:10/06:02:01:11/06:02:01:12/06:02:01:13/06:02:01:14/06:02:01:15/06:02:01:16/06:02:01:17/06:02:01:18/06:02:01:19/06:02:01:20/06:02:01:21/06:02:01:22/06:02:01:23/06:02:01:24/06:02:01:25/06:02:01:26/06:02:01:27/06:02:01:28/06:02:01:29/06:02:01:30/06:02:01:31/06:02:01:32/06:02:01:33/06:02:01:34/06:02:01:35/06:02:01:36/06:02:01:37/06:02:01:38/06:02:01:39/06:02:01:40/06:02:01:41/06:02:01:42/06:02:01:43/06:02:01:44/06:02:01:45/06:02:01:46/06:02:01:47/06:02:01:48/06:02:01:49/06:02:01:50/06:02:03/06:02:04/06:02:05/06:02:07/06:02:08/06:02:09/06:02:10/06:02:11/06:02:13/06:02:14/06:02:15/06:02:16/06:02:17/06:02:18/06:02:19/06:02:20/06:02:21/06:02:22/06:02:23/06:02:24/06:02:25/06:02:26/06:02:27/06:02:28/06:02:29/06:02:30/06:02:31/06:02:32/06:02:34/06:02:36/06:02:37/06:02:39/06:02:40/06:02:41/06:02:42/06:02:43/06:02:44/06:02:45/06:02:47/06:02:48/06:02:49/06:02:50/01/06:02:50/02/06:02:51/06:02:52/06:02:53/06:02:54/06:02:55/06:02:56/06:02:57/06:02:58/06:02:59/06:02:60/06:02:61/06:02:62/06:02:63/06:02:64/06:02:66/06:02:67/06:02:69/06:02:70/06:02:71/06:02:72/06:02:73/06:02:74/06:02:75/06:02:76/06:02:77/06:02:78/06:02:79/06:02:80/06:02:81/06:02:82/06:02:86/06:06:01:01/06:06:01:02/06:07/06:12/06:13/06:14/06:15/06:16N/06:17/06:18/06:19/06:20/06:21/06:22/06:23/06:25/06:26/06:29/06:30/06:32/06:33/06:36/06:37/06:38/06:39/06:41/06:42/01/06:42/02/06:43/02/06:45/06:46N/06:47/06:49N/06:50/06:51/06:54/06:55/06:56/06:57/06:58/06:59/06:60/06:62/06:63/06:64/06:68/06:71/06:72/06:73/06:74Q/06:75/06:80/06:81/06:83/06:84/06:85/06:88/06:90/06:91/06:92/06:94/06:95/06:97/06:98/06:99/06:100/06:101/06:102/01/06:102/02/06:104/06:105/06:106/01/06:108/06:109/06:110/06:111/06:112/06:113/06:114/06:115/06:116N/06:117/06:119/06:120/06:121/06:123/06:127/01:01/06:127/01:02/06:128N/06:129/06:130/06:131/06:133/06:134N/06:135/06:137/06:139/06:140/06:141/06:143/06:145/06:146/06:148/06:150/06:151/06:152N/06:154/06:155/01:01/06:155/01:02/06:156/06:157/06:158/06:159/06:162/06:163/06:164/06:165/06:167/06:169/06:170/06:171/01:01N/06:171/01:02N/06:172/06:173/06:174/06:175N/06:176/06:177/06:178/06:180/06:181/06:185/06:187/06:190/06:192/06:193/06:194/06:195/06:196/06:199/06:200Q/06:201/06:202/06:203/06:205/06:206/06:207/06:208N/06:209/01/06:211/01:01N/06:211/01:02N/06:212/06:213/06:214/06:215N/06:216/06:218/06:219/06:220N/06:221/06:222/06:223/06:225/06:227/06:228/06:229/06:230/06:231/06:232/06:233/06:234/06:236/06:238/06:239/06:240/06:241/06:242/06:243/06:244/06:245/06:246/06:249/06:250/06:251/06:253/06:254/06:255/06:256/06:257N/06:258/06:259N/06:260/06:261/06:262/06:263N/06:266/06:267N/06:268/06:269/06:270/06:271/06:272/06:273/06:274/06:275/06:276/06:277/01:01/06:277/01:02/06:278/06:279/06:281N/06:282/06:283/06:285Q/06:286/06:287/06:288/06:289/06:291/06:292/06:294/06:295/06:296/06:297/06:298/06:299/06:301N/06:302/06:307/06:308/06:309N/06:310/06:311/06:312/06:313/06:314/06:315/06:316N				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/3	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*08:02:01:01/08:02:01:02/08:02:01:03/08:02:01:04/08:02:01:05/08:02:01:06/08:02:01:07/08:02:01:08/08:02:01:09/08:02:01:10/08:02:01:11/08:02:01:12/08:02:01:13/08:02:01:14/08:02:01:15/08:02:01:16/08:02:01:17/08:02:01:18/08:02:01:19/08:02:01:20/08:02:01:21/08:02:01:22/08:02:01:23/08:02:01:24/08:02:01:25/08:02:01:26/08:02:01:27/08:02:01:28/08:02:01:29/08:02:01:30/08:02:01:31/08:02:01:32/08:02:04/08:02:06/08:02:07/08:02:08/08:02:09/08:02:11/01/08:02:11/02/08:02:12/08:02:13/08:02:14/08:02:15/08:02:16/08:02:17/08:02:18/08:02:19/08:02:20/08:02:21/08:02:24/08:02:25/08:02:26/08:02:27/08:02:28/08:02:29/08:02:31/08:12:01:01/08:12:01:02/08:15:01/08:15:02/08:17/08:19:02/08:23/08:27/08:28/08:29/08:30/08:32/08:33/01/08:33/02/08:33/03/08:33/04/08:34/08:43/08:51/08:52N/08:53/08:67/08:68/08:69/08:70Q/08:71/08:74/08:75/08:76/08:77/08:90/08:92/08:100/08:107/08:110/08:111/08:112/08:114/08:116/08:120/08:123/08:125/08:126/08:132/08:140/08:146/08:150/08:151/08:156/08:158/08:159/08:161N/08:167/08:169/08:170/08:171/08:172/08:179/08:181N/08:184/08:195/08:198/08:200/08:201/08:202/08:206/08:211/08:214N/08:215/08:216/08:218				

List of Alleles:

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 5
Sample ID: 5

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	04:XX	NOT ASSIGNED	Cw4,Null		Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/5	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*04:01:01:01/04:01:01:02/04:01:01:03/04:01:01:04/04:01:01:05/04:01:01:06/04:01:01:07/04:01:01:08/04:01:01:09/04:01:01:10/04:01:01:11/04:01:01:12/04:01:01:13/04:01:01:14/04:01:01:15/04:01:01:16/04:01:01:17/04:01:01:18/04:01:01:19/04:01:01:20/04:01:01:21/04:01:01:22/04:01:01:23/04:01:01:24/04:01:01:25/04:01:01:26/04:01:01:27/04:01:01:28/04:01:01:29/04:01:01:31/04:01:01:32/04:01:01:33/04:01:01:34/04:01:01:35/04:01:01:36/04:01:01:37/04:01:01:38/04:01:01:39/04:01:01:40/04:01:01:41/04:01:01:42/04:01:01:43/04:01:01:44/04:01:01:45/04:01:01:46/04:01:01:47/04:01:01:48/04:01:01:49/04:01:01:50/04:01:01:51/04:01:01:52/04:01:01:53/04:01:01:54/04:01:01:55/04:01:01:56/04:01:01:57/04:01:01:58/04:01:01:59/04:01:01:60/04:01:01:61/04:01:01:62/04:01:01:63/04:01:01:64/04:01:01:65/04:01:01:66/04:01:01:67/04:01:01:68/04:01:01:69/04:01:01:70/04:01:01:71/04:01:01:72/04:01:01:73/04:01:01:74/04:01:01:75/04:01:01:76/04:01:01:77/04:01:01:78/04:01:01:79/04:01:01:80/04:01:01:81/04:01:01:82/04:01:01:83/04:01:01:84/04:01:01:85/04:01:01:86/04:01:01:87/04:01:01:88/04:01:01:89/04:01:01:90/04:01:01:91/04:01:01:92/04:01:01:93/04:01:01:94/04:01:01:95/04:01:01:96/04:01:01:97/04:01:01:98/04:01:01:99/04:01:01:100/04:01:01:101/04:01:01:102/04:01:01:103/04:01:01:104/04:01:01:105/04:01:01:106/04:01:01:107/04:01:01:108/04:01:01:109/04:01:01:110/04:01:01:111/04:01:01:112/04:01:01:113/04:01:01:114/04:01:01:115/04:01:01:116/04:01:01:117/04:01:01:118/04:01:01:119/04:01:01:120/04:01:01:121/04:01:01:122/04:01:01:123/04:01:01:124/04:01:01:125/04:01:01:126/04:01:01:127/04:01:01:128/04:01:01:129/04:01:01:130/04:01:01:131/04:01:01:132/04:07:01/04:07:02/04:09N/04:10/04:15:02/04:18/04:20/04:23/04:24/04:25/04:28/04:30/04:31/04:33/04:35:01/04:35:02/04:37/04:38/04:39/04:40/04:41/04:43/04:44/04:45/04:46/04:47/04:48/04:49/04:50/04:51/04:53/04:56/04:57/04:59Q/04:60/04:62/04:63/04:64:01/04:64:02/04:65:01/04:65:01:02/04:66/04:67/04:69/04:70/04:72/04:73/04:74/04:75/04:76/04:78/04:79/04:81/04:82:01/04:83/04:84/04:85/04:86/04:87/04:88N/04:89/04:91/04:92/04:93N/04:95N/04:96/04:97/04:99/04:101/04:102/04:103:01/04:103:02/04:104/04:105N/04:106/04:109/04:110/04:111/04:114/04:115N/04:117/04:118/04:119/04:120/04:121/04:123N/04:124/04:125/04:126/04:127/04:128/04:129/04:130/04:131/04:132/04:133/04:134/04:135/04:136/04:137/04:138/04:139/04:141/04:142/04:144/04:146/04:148/04:149/04:150/04:151/04:152/04:154/04:155/04:156/04:157/04:158/04:159/04:161/04:162/04:163/04:164:01/04:164:02/04:165/04:167/04:168/04:170N/04:173N/04:174/04:175/04:176/04:177/04:179/04:180:01/04:180:02/04:181/04:182/04:183/04:184/04:185/04:186/04:187/04:188/04:189/04:191N/04:193/04:195/04:196/04:197/04:199/04:200/04:201:01/04:202/04:203N/04:204/04:205N/04:207/04:208/04:210/04:213/04:215N/04:216/04:218/04:219/04:223:01/04:224/04:225N/04:229/04:236N/04:242/04:245/04:247/04:249/04:253N/04:254/04:260/04:268/04:271/04:273/04:276/04:282/04:288/04:293/04:297/04:304:02:01/04:312/04:313:01:01/04:313:01:02/04:316/04:323/04:334/04:341/04:347/04:350N/04:364N/04:370/04:374N/04:376/04:378/04:379/04:387/04:401/04:414/04:416/04:429				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/5	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*05:01:01:01/05:01:01:02/05:01:01:03/05:01:01:04/05:01:01:05/05:01:01:06/05:01:01:07/05:01:01:08/05:01:01:09/05:01:01:10/05:01:01:11/05:01:01:12/05:01:01:13/05:01:01:14/05:01:01:15/05:01:01:16/05:01:01:17/05:01:01:18/05:01:01:19/05:01:01:20/05:01:01:21/05:01:01:22/05:01:01:23/05:01:01:24/05:01:01:25/05:01:01:26/05:01:01:27/05:01:01:28/05:01:01:29/05:01:01:30/05:01:01:31/05:01:01:32/05:01:01:33/05:01:01:34/05:01:01:35/05:01:01:36/05:01:01:37/05:01:01:38/05:01:01:39/05:01:01:40/05:01:01:41/05:01:01:42/05:01:01:43/05:01:01:44/05:01:01:45/05:01:01:46/05:01:01:47/05:01:01:48/05:01:01:49/05:01:01:50/05:01:01:51/05:01:01:52/05:01:01:53Q/05:01:02:05:01:04/05:01:05:05:01:06/05:01:07/05:01:08/05:01:09/05:01:10/05:01:11/05:01:12/05:01:13/05:01:14/05:01:15/05:01:17/05:01:19/05:01:20/05:01:21/05:01:22/05:01:23/05:01:24/05:01:25/05:01:26/05:01:27/05:01:28/05:01:30/05:01:31/05:01:32/05:01:33/05:01:34/05:01:35/05:01:36/05:01:37/05:01:38/05:01:39/05:01:40/05:01:41/05:01:42/05:01:43/05:01:44/05:01:45/05:01:46/05:01:47/05:01:48/05:01:49/05:01:50/05:01:51Q/05:53/05:54/05:55/05:56/05:57/05:58/05:59/05:60/05:61/05:62/05:63/05:64/05:65/05:66/05:67/05:69/05:70/05:71/05:72/05:73/05:74/05:75/05:77/05:78:01/05:78:02/05:82/05:83/05:84/05:85/05:87/05:88/05:90/05:92N/05:93/05:94/05:95/05:96/05:97/05:99N/05:100/05:101/05:102/05:104/05:108/05:109/05:110/05:113N/05:114/05:116/05:117/05:118/05:119/05:121/05:122/05:123/05:125/05:126/05:127/05:128N/05:129/05:130/05:131/05:133/05:136/05:138/05:139/05:140/05:141/05:142/05:144/05:145/05:149/05:150/05:152/05:153N/05:154N/05:155/05:157/05:158/05:159/05:161/05:162/05:164/05:165/05:166/05:167/05:169N/05:170/05:171:01:01/05:171:01:02/05:172/05:173/05:174/05:175N/05:176/05:177/05:178:01:01/05:178:01:02/05:179/05:181/05:182/05:183/05:185/05:186/05:187/05:188/05:189/05:190/05:191/05:192/05:193/05:194/05:195/05:196/05:198/05:199/05:203/05:204/05:205/05:208N/05:210/05:211/05:212/05:213N/05:214/05:216:01:01/05:216:01:02/05:217/05:218/05:219/05:221/05:222/05:223/05:225/05:226/05:227/05:228/05:229/05:230/05:231/05:232/05:233/05:234/05:235/05:236/05:237/05:238/05:239N/05:240/05:241/05:242/05:243/05:244N/05:246/08:02:30				

List of Alleles:

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Name: 8
Sample ID: 8

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Name: 9
Sample ID: 9

Reported By: adrianat

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merge
HLA-C	SSO C_30112022	04:XX	07:XX	Cw4,Null	Cw7,Null	Exact	No

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/9	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*04:01:01:01/04:01:01:02/04:01:01:03/04:01:01:04/04:01:01:05/04:01:01:06/04:01:01:07/04:01:01:08/04:01:01:09/04:01:01:10/04:01:01:11/04:01:01:12/04:01:01:13/04:01:01:14/04:01:01:15/04:01:01:16/04:01:01:17/04:01:01:18/04:01:01:19/04:01:01:20/04:01:01:21/04:01:01:22/04:01:01:23/04:01:01:24/04:01:01:25/04:01:01:26/04:01:01:27/04:01:01:28/04:01:01:29/04:01:01:31/04:01:01:32/04:01:01:33/04:01:01:34/04:01:01:35/04:01:01:36/04:01:01:37/04:01:01:38/04:01:01:39/04:01:01:40/04:01:01:41/04:01:01:42/04:01:01:43/04:01:01:44/04:01:01:45/04:01:01:46/04:01:01:47/04:01:01:48/04:01:01:49/04:01:01:50/04:01:01:51/04:01:01:52/04:01:01:53/04:01:01:54/04:01:01:55/04:01:01:56/04:01:01:57/04:01:01:58/04:01:01:59/04:01:01:60/04:01:01:61/04:01:01:62/04:01:01:63/04:01:01:64/04:01:01:65/04:01:01:66/04:01:01:67/04:01:01:68/04:01:01:69/04:01:01:70/04:01:01:71/04:01:01:72/04:01:01:73/04:01:01:74/04:01:01:75/04:01:01:76/04:01:01:77/04:01:01:78/04:01:01:79/04:01:01:80/04:01:01:81/04:01:01:82/04:01:01:83/04:01:01:84/04:01:01:85/04:01:01:86/04:01:01:87/04:01:01:88/04:01:01:89/04:01:01:90/04:01:01:91/04:01:01:92/04:01:01:93/04:01:01:94/04:01:01:95/04:01:01:96/04:01:01:97/04:01:01:98/04:01:01:99/04:01:01:100/04:01:01:101/04:01:01:102/04:01:01:103/04:01:01:104/04:01:01:105/04:01:01:106/04:01:01:107/04:01:01:108/04:01:01:109/04:01:01:110/04:01:01:111/04:01:01:112/04:01:01:113/04:01:01:114/04:01:01:115/04:01:01:116/04:01:01:117/04:01:01:118/04:01:01:119/04:01:01:120/04:01:01:121/04:01:01:122/04:01:01:123/04:01:01:24/04:01:01:26/04:01:01:27/04:01:01:28/04:01:31/04:01:01:33/04:01:01:35/04:01:01:36/04:01:01:37/04:01:01:38/04:01:01:39/04:01:01:40/04:01:01:43/04:01:01:44/04:01:01:45/04:01:01:47/04:01:01:48/04:01:01:49/04:01:01:50/04:01:01:51/04:01:01:54/04:01:01:56/04:01:01:57/04:01:01:58/04:01:01:59/04:01:01:60/04:01:01:61/04:01:01:62/04:01:01:63/04:01:01:64/04:01:01:65/04:01:01:66/04:01:01:67/04:01:01:68/04:01:01:69/04:01:01:71/04:01:01:72/04:01:01:73/04:01:01:74/04:01:01:76/04:01:01:78/04:01:01:79/04:01:01:80/04:01:01:81/04:01:01:82/04:01:01:83/04:01:01:84/04:01:01:85/04:01:01:86/04:01:01:87/04:01:01:88/04:01:01:89/04:01:01:90/04:01:01:91/04:01:01:92/04:01:01:92/04:01:01:92/04:01:01:92/04:01:01:93/04:01:01:94/04:01:01:95/04:01:01:96/04:01:01:97/04:01:01:98/04:01:01:100/04:01:01:101/04:01:01:102/04:01:01:103/04:01:01:104/04:01:01:105/04:01:01:106/04:01:01:106/02/04:01:107/04:01:108/04:01:109/04:01:110/04:01:111/04:01:112/04:01:113/04:01:01:114/04:01:01:116/04:01:01:117/04:01:01:118/04:01:01:119/04:01:01:120/04:01:01:121/04:01:01:123/04:01:01:125/04:01:01:127/04:01:01:128/04:01:01:129/04:01:01:130/04:01:01:131/04:09N/04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04:04:01:75/04:04:01:76/04:04:01:77/04:04:01:78/04:04:01:79/04:04:01:80/04:04:01:81/04:04:01:82/04:04:01:83/04:04:01:84/04:04:01:85/04:04:01:86/04:04:01:87/04:04:01:88/04:04:01:89/04:04:01:90/04:04:01:91/04:04:01:92/04:04:01:93/04:04:01:94/04:04:01:95/04:04:01:96/04:04:01:97/04:04:01:98/04:04:01:99/04:04:01:100/04:04:01:101/04:04:01:102/04:04:01:103/04:04:01:104/04:04:01:105/04:04:01:106/04:04:01:107/04:04:01:108/04:04:01:109/04:04:01:110/04:04:01:111/04:04:01:112/04:04:01:113/04:04:01:114/04:04:01:116/04:04:01:117/04:04:01:118/04:04:01:119/04:04:01:120/04:04:01:121/04:04:01:123/04:04:01:125/04:04:01:127/04:04:01:128/04:04:01:129/04:04:01:130/04:04:01:131/04:04:01:20/04:04:01:24/04:04:01:25/04:04:01:26/04:04:01:27/04:04:01:28/04:04:01:29/04:04:01:30/04:04:01:31/04:04:01:32/04:04:01:33/04:04:01:34/04:04:01:35/04:04:01:36/04:04:01:37/04:04:01:38/04:04:01:39/04:04:01:40/04:04:01:41/04:04:01:42/04:04:01:43/04:04:01:44/04:04:01:45/04:04:01:46/04:04:01:47/04:04:01:48/04:04:01:49/04:04:01:50/04:04:01:51/04:04:01:52/04:04:01:53/04:04:01:54/04:04:01:55/04:04:01:56/04:04:01:57/04:04:01:58/04:04:01:59/04:04:01:60/04:04:01:61/04:04:01:62/04:04:01:63/04:04:01:64/04:04:01:65/04:04:01:66/04:04:01:67/04:04:01:68/04:04:01:69/04:04:01:70/04:04:01:71/04:04:01:72/04:04:01:73/04:04:01:74/04				

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Reported By: adrianat

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	NOT ASSIGNED	NOT ASSIGNED			Exact	No

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO__C__30112022/10	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
NOT ASSIGNED				
HLA-C AG2	SSO__C__30112022/10	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
NOT ASSIGNED				

HLA-C AG1 SSO_C_30112022	C*05:01:01:01/05:01:01:02/05:01:01:03/05:01:01:04/05:01:01:05/05:01:01:06/05:01:01:07/05:01:01:08/05:01:01:09/05:01:01:10/05:01:01:11/05:01:01:12/05:01:01:13/05:01:01:14/05:01:01:15/05:01:01:16/05:01:01:17/05:01:01:18/05:01:01:19/05:01:01:20/05:01:01:21/05:01:01:22/05:01:01:23/05:01:01:24/05:01:01:25/05:01:01:26/05:01:01:27/05:01:01:28/05:01:01:29/05:01:01:30/05:01:01:31/05:01:01:32/05:01:01:33/05:01:01:34/05:01:01:35/05:01:01:36/05:01:01:37/05:01:01:38/05:01:01:39/05:01:01:40/05:01:01:41/05:01:01:42/05:01:01:43/05:01:01:44/05:01:01:45/05:01:01:46/05:01:01:47/05:01:01:48/05:01:01:49/05:01:01:50/05:01:01:51/05:01:01:52/05:01:01:53Q/05:01:04/05:01:05/05:01:06/05:01:07/05:01:08/05:01:09/05:01:10/05:01:11/05:01:12/05:01:13/05:01:14/05:01:15/05:01:17/05:01:19/05:01:21/05:01:22/05:01:23/05:01:24/05:01:25/05:01:26/05:01:28/05:01:29/05:01:32/05:01:33/05:01:34/05:01:35/05:01:36/05:01:37/05:01:38/05:01:39/05:01:40/05:01:41/05:01:42/05:01:43/05:01:44/05:01:45/05:01:46/05:01:47/05:01:48/05:01:49/05:01:50/05:01:51/05:01:52/05:01:53/05:01:54/05:01:55/05:01:56/05:01:57/05:03/05:06/05:08/05:10/05:13/05:14/05:15/05:16/05:18/05:18/03/05:21/05:24/05:28/05:30/05:31/05:33/05:34/05:35/05:37/05:40/05:41/05:45/05:48N/05:51Q/05:53/05:54/05:56/05:57/05:59/05:60/05:61/05:63N/05:64/02/05:65/05:66/05:67/05:69/05:71/05:72/05:73/05:74/05:75/05:76/07/05:80/05:82/05:83/05:85/05:87/05:89/05:90/05:91/05:93N/05:93/05:94/05:96/05:97/05:99N/05:100/05:101/05:102/05:104/05:108/05:113N/05:114/05:116/05:117/05:118/05:119/05:120/05:121/05:122/05:126/05:127/05:130/05:131/05:136/05:137/05:138/05:139/05:140/05:142/05:144/05:145/05:149/05:150/05:152/05:153N/05:156/05:157/05:158/05:159/05:160/05:161/05:162/05:165/05:167/05:168/05:169N/05:171:01/05:171:01/05:171:02/05:172/05:175N/05:176/05:177/05:178:01:01/05:178:01:02/05:179/05:181/05:182/05:183/05:185/05:186/05:187/05:189/05:192/05:193/05:194/05:196/05:198/05:199/05:202Q/05:203/05:204/05:205/05:209/05:210/05:211/05:212/05:213N/05:214/05:216:01:01/05:216:01:02/05:218/05:220/05:221/05:222/05:223/05:224/05:225/05:227/05:228/05:229/05:230/05:231/05:232/05:233/05:234/05:235/05:236/05:239N/05:242/05:243/05:246/08:149
HLA-C AG2 SSO_C_30112022	C*12:33/16:04:01:01/16:04:01:02/16:04:01:03/16:04:03/16:04:04/16:04:05/16:42/16:66/16:68/16:82/16:124

Locus	Comments	Accession #	Draw Date	Run Date	Completed By	Approved By
HLA-C	There are no loci comments.			11/30/22	Adriana Tiscornia 11/30/22	Adriana Tiscornia 11/30/22

Lot ID: 3011304 3010993-Ce

[illegible]

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 12
Sample ID: 12

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	06:XX	07:XX	Cw6,Null	Cw7,Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/12	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:01:04/06:02:01:05/06:02:01:06/06:02:01:07/06:02:01:08/06:02:01:09/06:02:01:10/06:02:01:11/06:02:01:12/06:02:01:13/06:02:01:14/06:02:01:15/06:02:01:16/06:02:01:17/06:02:01:18/06:02:01:19/06:02:01:20/06:02:01:21/06:02:01:22/06:02:01:23/06:02:01:24/06:02:01:25/06:02:01:26/06:02:01:27/06:02:01:28/06:02:01:29/06:02:01:30/06:02:01:31/06:02:01:32/06:02:01:33/06:02:01:34/06:02:01:35/06:02:01:36/06:02:01:37/06:02:01:38/06:02:01:39/06:02:01:40/06:02:01:41/06:02:01:42/06:02:01:43/06:02:01:44/06:02:01:45/06:02:01:46/06:02:01:47/06:02:01:48/06:02:01:49/06:02:01:50/06:02:03/06:02:04/06:02:05/06:02:06/06:02:07/06:02:08/06:02:09/06:02:10/06:02:13/06:02:14/06:02:15/06:02:17/06:02:18/06:02:19/06:02:20/06:02:21/06:02:22/06:02:23/06:02:24/06:02:25/06:02:27/06:02:28/06:02:29/06:02:30/06:02:31/06:02:32/06:02:34/06:02:35/06:02:36/06:02:39/06:02:40/06:02:41/06:02:42/06:02:44/06:02:45/06:02:46/06:02:47/06:02:48/06:02:49/06:02:50/01/06:02:50/02/06:02:51/06:02:53/06:02:54/06:02:55/06:02:56/06:02:57/06:02:59/06:02:60/06:02:61/06:02:62/06:02:63/06:02:64/06:02:66/06:02:67/06:02:69/06:02:71/06:02:72/06:02:73/06:02:74/06:02:75/06:02:76/06:02:77/06:02:78/06:02:79/06:02:80/06:02:81/06:02:82/06:02:83/06:02:84/06:02:85/06:02:86/06:04:01/06:07/06:10/06:11/06:13/06:15/06:16N/06:17/06:18/06:19/06:20/06:21/06:22/06:25/06:26/06:29/06:32/06:33/06:35/06:36/06:37/06:38/06:39/06:41/06:43/02/06:45/06:46N/06:48/06:49N/06:50/06:51/06:53/01/06:54/06:55/06:56/06:57/06:60/06:62/06:63/06:64/06:68/06:70/01/06:71/06:73/06:74Q/06:75/06:77/06:78/06:80/06:83/06:84/06:85/06:86/06:88/06:90/06:91/06:92/06:94/06:95/06:97/06:99/06:100/06:102/01/06:102/02/06:103/06:104/06:105/06:108/06:109/06:110/06:111/06:112/06:113/06:114/06:115/06:116N/06:119/06:120/06:121/06:125/06:126/06:128N/06:133/06:134N/06:135/06:136/06:137/06:139/06:140/06:146/06:148/06:149/06:150/06:151/06:152N/06:154/06:155:01/06:155:01/02/06:156/06:158/06:159/06:162/06:163/06:164/06:165/06:166/06:167/06:169/06:170/06:171:01/01N/06:171:01/02N/06:172/06:173/06:174/06:176/06:177/06:178/06:180/06:181/06:182/06:185/06:186/06:187/06:188/06:189/06:190/06:191/06:192/06:193/06:194/06:195/06:196/06:199/06:200Q/06:201/06:202/06:205/06:206/06:207/06:208N/06:209:01/06:211:01/01N/06:211:01/02N/06:212/06:213/06:214/06:215N/06:216/06:218/06:219/06:220N/06:221/06:222/06:223/06:225/06:226/06:227/06:228/06:229/06:230/06:231/06:232/06:234/06:236/06:238/06:239/06:240/06:241/06:243/06:244/06:245/06:246/06:249/06:251/06:253/06:254/06:255/06:257N/06:258/06:259N/06:260/06:261/06:262/06:263N/06:266/06:267N/06:268/06:269/06:270/06:272/06:273/06:274/06:275/06:276/06:277:01/01/06:277:01/02/06:278/06:279/06:281N/06:282/06:283/06:284/06:285Q/06:286/06:287/06:288/06:289/06:290/06:292/06:294/06:296/06:297/06:298/06:299/06:301N/06:302/06:303/06:306/06:307/06:308/06:309N/06:310/06:311/06:312/06:313/06:314/06:315/06:316N				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/12	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*07:02:01:01/07:02:01:02/07:02:01:03/07:02:01:04/07:02:01:05/07:02:01:06/07:02:01:07/07:02:01:08/07:02:01:09/07:02:01:10/07:02:01:11/07:02:01:12/07:02:01:13/07:02:01:14/07:02:01:15/07:02:01:16/07:02:01:17N/07:02:01:18/07:02:01:19/07:02:01:20/07:02:01:21/07:02:01:22/07:02:01:23/07:02:01:24/07:02:01:25/07:02:01:26/07:02:01:27/07:02:01:28/07:02:01:29/07:02:01:30/07:02:01:31/07:02:01:32/07:02:01:33/07:02:01:34/07:02:01:35/07:02:01:36/07:02:01:37/07:02:01:38/07:02:01:39/07:02:01:40/07:02:01:41/07:02:01:42/07:02:01:43/07:02:01:44/07:02:01:45/07:02:01:46/07:02:01:47/07:02:01:48/07:02:01:49/07:02:01:50/07:02:01:51/07:02:01:52/07:02:01:53/07:02:01:54/07:02:01:55/07:02:01:56/07:02:01:57/07:02:01:58/07:02:01:59/07:02:01:60/07:02:01:61/07:02:01:62/07:02:01:63/07:02:01:64/07:02:01:65/07:02:01:66/07:02:01:67/07:02:01:68/07:02:01:69/07:02:01:70/07:02:01:71/07:02:01:72/07:02:01:73/07:02:01:74Q/07:02:01:75/07:02:01:76/07:02:01:77/07:02:01:78/07:02:01:79/07:02:01:80/07:02:01:81/07:02:01:82/07:02:01:83/07:02:01:84/07:02:01:85/07:02:01:86/07:02:01:87/07:02:01:88/07:02:01:89/07:02:01:90/07:02:01:91/07:02:01:92/07:02:01:93/07:02:01:94/07:02:01:95/07:02:01:96/07:02:01:97/07:02:01:98/07:02:01:99/07:02:01:100/07:02:01:101/07:02:01:102/07:02:01:103/07:02:01:104/07:02:01:105/07:02:01:106/07:02:01:107/07:02:01:108/07:02:01:109/07:02:01:110/07:02:01:111/07:02:01:112/07:02:01:113/07:02:01:114/07:02:01:115/07:02:02:07:02:03/07:02:04/07:02:05/07:02:07/07:02:09/07:02:11/07:02:12/07:02:13/07:02:14/07:02:15/07:02:16/07:02:17/07:02:18/07:02:19/07:02:20/07:02:21/07:02:22/07:02:23/07:02:24/07:02:25/07:02:26/07:02:27/07:02:28/07:02:29/07:02:30/07:02:31/07:02:32/07:02:34/07:02:36:01/07:02:36:02/07:02:37/07:02:38/07:02:39/07:02:40/07:02:42/07:02:43/07:02:44/07:02:47/07:02:49/07:02:50/07:02:51/07:02:53/07:02:54/07:02:55/07:02:56/07:02:58/07:02:59/07:02:60/07:02:61/07:02:62/07:02:63/07:02:64/07:02:66/07:02:67/07:02:68/07:02:69/07:02:70/07:02:71/07:02:72/07:02:73/07:02:74/07:02:76/07:02:77/07:02:78/07:02:79/07:02:80/07:02:81/07:02:82/07:02:83/07:02:84/07:02:85/07:02:86/07:02:87/07:02:89/07:02:90/07:02:92/07:02:93/07:02:95/07:02:96/07:02:97/07:02:98/07:02:99/07:02:101/07:02:102/07:02:103/07:02:104:01/07:02:104:02/07:02:105/07:02:106:01/07:02:106:02/07:02:107/07:02:108/07:02:110/07:02:112/07:02:113/07:02:114/07:02:115/07:02:116/07:02:117/07:02:118/07:02:119/07:02:120/07:02:122/07:02:123/07:02:124/07:02:125/07:02:126/07:02:127/07:02:128/07:02:129/07:02:130/07:02:131/01/07:33N/07:38:01/07:38:02/07:42/07:47/07:48/07:50/07:54/07:56:01/07:61N/07:62/07:66/07:74/07:75/07:76:01/07:76:02/07:80/07:84/07:87/07:88/07:90/07:97/07:99/07:100/07:102/07:105/07:107/07:117/07:121Q/07:126/07:130/07:133:02/07:135/07:138/07:143/07:144/07:145/07:146/07:147/07:149/07:152N/07:154/07:158/07:159/07:160/07:167/07:168/07:169/07:174/07:175/07:178/07:183/07:185/07:187/07:193/07:194/07:195/07:198N/07:202/07:208/07:209/07:211/07:213/07:217/07:220/07:221/07:229/07:232/07:234/07:239/07:240/07:243/07:244/07:245/07:251/07:252/07:259/07:261/07:262/07:270/07:271/07:273/07:274/07:275/07:283/07:284/07:286/07:287/07:288/07:290/07:291/07:305/07:306/07:308/07:309/07:316/07:318/07:319/07:320/07:321/07:322/07:325/07:326/07:327/07:333/07:334/07:339/07:340/07:341:01/07:341:02/07:344/07:345/07:346/07:348/07:351/07:375/07:376/07:382/07:391/07:423/07:433/07:449/07:457/07:484N/07:497/07:507N/07:518/07:529/07:564/07:590/07:606/07:628/07:646/07:724/07:773N/07:775/07:792/07:828/07:849N/07:851/07:866/07:871				

List of Alleles:

Vendor: Immucor, Inc
Sample ID: 12

Patient Name: 12

Report Date: 11/30/22

Match ITI DNA 1.2.4

Page 1 of 3

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 13
Sample ID: 13

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	02:XX	05:XX	Cw2,Null	Cw5,Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/13	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*02:02:01/02:02:02:01/02:02:02:02/02:02:02:03/02:02:02:04/02:02:02:05/02:02:02:06/02:02:02:07/02:02:02:08/02:02:02:09/02:02:02:10/02:02:02:11/02:02:02:12/02:02:02:13/02:02:02:14/02:02:02:15/02:02:02:16/02:02:02:17/02:02:02:18/02:02:02:19/02:02:02:20/02:02:02:21/02:02:02:22/02:02:02:23/02:02:02:24/02:02:02:25/02:02:02:26/02:02:02:27/02:02:02:28/02:02:02:29/02:02:02:30/02:02:02:31/02:02:02:32/02:02:02:33/02:02:02:34Q/02:02:02:35/02:02:02:36/02:02:02:37/02:02:02:38/02:02:02:39/02:02:02:40/02:02:02:41/02:02:02:42/02:02:02:43/02:02:02:44/02:02:02:45/02:02:02:46/02:02:02:47/02:02:02:48/02:02:02:49/02:02:02:50/02:02:02:51/02:02:02:52/02:02:03/02:02:07/02:02:08/02:02:09/02:02:10/02:02:11/02:02:12/02:02:15/02:02:16/02:02:17/02:02:18/02:02:19/02:02:20/02:02:21/02:02:22/02:02:23/02:02:25/02:02:26/02:02:27/02:02:28/02:02:29/02:02:31/02:02:32/02:02:33/02:02:34/02:02:36/02:02:38/02:02:39/02:02:41/02:02:42/02:02:43/02:02:45/02:02:46/02:02:47/02:02:48/02:02:49/02:02:50/02:02:51/02:02:52/02:02:53/02:02:54/02:02:55/02:02:56/02:02:57/02:02:58/02:02:59/02:05:03/02:08/02:09/02:11/02:15/02:20/02:22/02:24/02:25Q/02:26/02:29/02:30/02:31/02:32/02:34/02:35/02:37/02:38/01N/02:39/02:40/01/02:43/01/02:44/02:45/02:46/02:48/02:50/02:52N/02:53/01/02:53/02/02:54/02:56/02:57/02:59/02:61/01/02:61/02/02:62/02:63/02:64/02:65/02:66/02:67Q/02:69/02:70/02:71/02:74/02:78/02:79/02:80/02:81/02:82/02:83/02:84/02:85/02:86/02:88/02:90/02:92N/02:93/02:96/02:100/02:102/02:105N/02:106/02:108/02:112/02:113/02:114/02:116/02:117/02:119/02:120/02:121N/02:122/02:123/02:127/02:128/02:129/02:130/02:132/02:136/02:138/02:139/02:140/02:141/02:142/02:144/02:145/02:146/02:147/02:148/02:149/02:150N/02:151/02:153/02:154/02:155/02:156/02:157/02:163/02:165N/02:166/02:170/02:171/02:172/02:173/02:175/02:177/02:178/02:179/02:183/02:184/02:185/02:186/02:187/02:188/02:190/02:192N/02:193N/02:194/02:195/02:196/02:198/02:199				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/13	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*05:01:01:01/05:01:01:02/05:01:01:03/05:01:01:04/05:01:01:05/05:01:01:06/05:01:01:07/05:01:01:08/05:01:01:09/05:01:01:10/05:01:01:11/05:01:01:12/05:01:01:13/05:01:01:14/05:01:01:15/05:01:01:16/05:01:01:17/05:01:01:18/05:01:01:19/05:01:01:20/05:01:01:21/05:01:01:22/05:01:01:23/05:01:01:24/05:01:01:25/05:01:01:26/05:01:01:27/05:01:01:28/05:01:01:29/05:01:01:30/05:01:01:31/05:01:01:32/05:01:01:33/05:01:01:34/05:01:01:35/05:01:01:36/05:01:01:37/05:01:01:38/05:01:01:39/05:01:01:40/05:01:01:41/05:01:01:42/05:01:01:43/05:01:01:44/05:01:01:45/05:01:01:46/05:01:01:47/05:01:01:48/05:01:01:49/05:01:01:50/05:01:01:51/05:01:01:52/05:01:01:53Q/05:01:03/05:01:04/05:01:05/05:01:06/05:01:07/05:01:08/05:01:09/05:01:10/05:01:11/05:01:12/05:01:13/05:01:14/05:01:15/05:01:17/05:01:19/05:01:21/05:01:24/05:01:25/05:01:26/05:01:27/05:01:28/05:01:32/05:01:33/05:01:34/05:01:35/05:01:36/05:01:37/05:01:38/05:01:39/05:01:40/05:01:41/05:01:42/05:01:43/05:01:45/05:01:46/05:01:47/05:01:48/05:01:49/05:01:52/05:01:54/05:01:55/05:01:56/05:01:57/05:03/05:04/01/05:04:02/05:05:02/05:06/05:08/05:10/05:13/05:14/05:15/05:18/01/05:18:03/05:21/05:24/05:26/05:28/05:31/05:33/05:34/05:35/05:37/05:40/05:41/05:45/05:48N/05:49/05:51Q/05:53/05:54/05:56/05:57/05:58/02/05:59/05:60/05:61/05:63/05:64/02/05:65/05:66/05:67/05:69/05:71/05:72/05:74/05:75/05:77/05:80/05:82/05:83/05:85/05:87/05:88/05:89/05:90/05:91N/05:93/05:95/05:96/05:97/05:99N/05:100/05:101/05:102/05:103/01/05:103/02/05:104/05:105/05:106/01/05:108/05:109/05:110/05:113N/05:114/05:116/05:117/05:118/05:119/05:120/05:121/05:122/05:125/05:126/05:130/05:131/05:136/05:137/05:138/05:139/05:140/05:142/05:144/05:145/05:149/05:150/05:152/05:153N/05:154N/05:157/05:158/05:159/05:161/05:162/05:165/05:167/05:168/05:169N/05:170/05:171:01/01/05:171:01/02/05:172/05:175N/05:176/05:177/05:178:01/01/05:178:01/02/05:179/05:181/05:182/05:185/05:186/05:187/05:189/05:192/05:193/05:194/05:196/05:198/05:199/05:203/05:204/05:208N/05:209/05:210/05:211/05:212/05:213N/05:214/05:216:01/01/05:216:01/02/05:218/05:219/05:220/05:221/05:222/05:223/05:224/05:225/05:226/05:227/05:228/05:229/05:230/05:231/05:232/05:233/05:234/05:235/05:236/05:237/05:239N/05:242/05:243/05:244N/05:246				

List of Alleles:

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 14
Sample ID: 14

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	NOT ASSIGNED	12:XX		Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/14	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
NOT ASSIGNED				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/14	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*12:02:08/12:02:12/12:03:01:01/12:03:01:02/12:03:01:03/12:03:01:04/12:03:01:05/12:03:01:06/12:03:01:07/12:03:01:08/12:03:01:09/12:03:01:10/12:03:01:11/12:03:01:12/12:03:01:13/12:03:01:14/12:03:01:15/12:03:01:16/12:03:01:17/12:03:01:18/12:03:01:19/12:03:01:20/12:03:01:21/12:03:01:22/12:03:01:23/12:03:01:24/12:03:01:25/12:03:01:26/12:03:01:27/12:03:01:28/12:03:01:29/12:03:01:30/12:03:01:31/12:03:01:32/12:03:01:33/12:03:01:34/12:03:01:35/12:03:01:36/12:03:01:37/12:03:01:38/12:03:01:39/12:03:03/12:03:04/12:03:05/12:03:06/12:03:07/12:03:08/12:03:09/12:03:10/12:03:12/12:03:13/12:03:14/12:03:15/12:03:16/12:03:18/12:03:20/12:03:21/12:03:24/12:03:25/12:03:26/12:03:27/12:03:28/12:03:29/12:03:31/12:03:33/12:03:34/01/12:03:34/02/12:03:35/12:03:36/12:03:37/12:03:38/12:03:39/12:03:40/12:03:41/12:03:42/12:03:43/12:03:44/12:03:45/12:03:46/12:03:47/12:03:48/12:03:49/12:03:50/12:03:51/12:03:52/12:03:53/12:03:54/12:03:55/12:03:56/12:03:57/12:03:58/12:03:59/12:03:60/12:03:61/12:03:62/12:03:63/12:03:64/12:03:65/12:06/12:07/12:11/12:23/12:24/12:25/12:26/12:29/12:32/12:34/12:35/12:37/12:38/12:39N/12:42Q/12:43/12:47/12:48/12:50/12:51/12:52/12:53/12:57:01/12:57:02/12:59/12:61/12:62/12:65/12:70/12:71/12:75/12:76/12:77/12:78/12:79/12:82/12:87/12:88/12:89/12:90/12:91/12:92/12:93/12:94/12:95/12:97/12:98/12:99/02/12:100/12:101/12:102/12:107/12:109/12:110/12:111/12:116/12:120/12:121/12:125/12:129/12:131/12:133/12:138/12:139Q/12:143/12:149/12:150/12:152/12:157/12:158/12:159/12:160/12:163/12:165/12:167/12:170/12:171/12:172/12:173/12:174/12:178/12:182/12:184/12:185/12:186/12:187/12:189/12:190/12:191/12:192/12:197/12:199/12:201/12:203/12:205/12:206/12:209/12:210/12:211/12:213/12:215/12:216/12:218/12:220/12:223/12:225/12:229/12:230/12:232N/12:237/12:238/12:242/12:244/12:245/12:246/12:248/12:249/12:251/12:253/12:254/12:256/12:257/12:258/12:260:01/12:260:02/12:262/12:264/12:265/12:266/12:267/12:271/12:272/12:273/12:274:01N/12:276/12:277/12:278/12:283/12:284/12:286/12:288/12:289/12:290/12:291/12:292/12:293/12:295N/12:297/12:300/12:302/12:305/12:306/12:310/12:311N/12:312/12:313/12:314/12:317/12:318/12:319/12:320/12:321/12:322/12:323/12:324N/12:326/12:330N/12:331/12:332				

List of Alleles:

HLA-C AG1 SSO_C_30112022	C*05:129/08:02:01:01/08:02:01:02/08:02:01:03/08:02:01:04/08:02:01:05/08:02:01:06/08:02:01:07/08:02:01:08/08:02:01:09/08:02:01:10/08:02:01:11/08:02:01:12/08:02:01:13/08:02:01:14/08:02:01:15/08:02:01:16/08:02:01:17/08:02:01:18/08:02:01:19/08:02:01:20/08:02:01:21/08:02:01:22/08:02:01:23/08:02:01:24/08:02:01:25/08:02:01:26/08:02:01:27/08:02:01:28/08:02:01:29/08:02:01:30/08:02:01:31/08:02:01:32/08:02:02/08:02:06/08:02:08/08:02:09/08:02:11:01/08:02:11:02/08:02:12/08:02:13/08:02:14/08:02:15/08:02:16/08:02:17/08:02:18/08:02:19/08:02:20/08:02:21/08:02:22/08:02:24/08:02:25/08:02:26/08:02:27/08:02:28/08:02:29/08:02:30/08:02:31/08:05/08:12:01:01/08:12:01:02/08:17/08:18/08:19:02/08:27/08:29/08:30/08:32/08:33/03/08:34/08:43/08:45/08:52N/08:53/08:55N/08:67/08:68/08:69/08:70Q/08:71/08:74/08:75/08:76/08:77/08:90/08:92/08:94/08:100/08:107/08:110/08:111/08:112/08:114/08:116/08:120/08:125/08:126/08:132/08:134/08:140/08:146/08:150/08:151/08:156/08:159/08:161N/08:166/08:169/08:170/08:171/08:172/08:179/08:181N/08:184/08:195/08:198/08:200/08:201/08:202/08:206/08:211/08:214N/08:215/08:216/08:218
-----------------------------	---

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 15
Sample ID: 15

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	07:XX	12:XX	Cw7,Null	Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/15	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*07:02:01:01/07:02:01:02/07:02:01:03/07:02:01:04/07:02:01:05/07:02:01:06/07:02:01:07/07:02:01:08/07:02:01:09/07:02:01:10/07:02:01:11/07:02:01:12/07:02:01:13/07:02:01:14/07:02:01:15/07:02:01:16/07:02:01:17N/07:02:01:18/07:02:01:19/07:02:01:20/07:02:01:21/07:02:01:22/07:02:01:23/07:02:01:24/07:02:01:25/07:02:01:26/07:02:01:27/07:02:01:28/07:02:01:29/07:02:01:30/07:02:01:31/07:02:01:32/07:02:01:33/07:02:01:34/07:02:01:35/07:02:01:36/07:02:01:37/07:02:01:38/07:02:01:39/07:02:01:40/07:02:01:41/07:02:01:42/07:02:01:43/07:02:01:44/07:02:01:45/07:02:01:46/07:02:01:47/07:02:01:48/07:02:01:49/07:02:01:50/07:02:01:51/07:02:01:52/07:02:01:53/07:02:01:54/07:02:01:55/07:02:01:56/07:02:01:57/07:02:01:58/07:02:01:59/07:02:01:60/07:02:01:61/07:02:01:62/07:02:01:63/07:02:01:64/07:02:01:65/07:02:01:66/07:02:01:67/07:02:01:68/07:02:01:69/07:02:01:70/07:02:01:71/07:02:01:72/07:02:01:73/07:02:01:74Q/07:02:01:75/07:02:01:76/07:02:01:77/07:02:01:78/07:02:01:79/07:02:01:80/07:02:01:81/07:02:01:82/07:02:01:83/07:02:01:84/07:02:01:85/07:02:01:86/07:02:01:87/07:02:01:88/07:02:01:89/07:02:01:90/07:02:01:91/07:02:01:92/07:02:01:93/07:02:01:94/07:02:01:95/07:02:01:96/07:02:01:97/07:02:01:98/07:02:01:99/07:02:01:100/07:02:01:101/07:02:01:102/07:02:01:103/07:02:01:104/07:02:01:105/07:02:01:106/07:02:01:107/07:02:01:108/07:02:01:109/07:02:01:110/07:02:01:111/07:02:01:112/07:02:01:113/07:02:01:114/07:02:01:115/07:02:02:03/07:02:02:04/07:02:05/07:02:07/07:02:08/07:02:09/07:02:11/07:02:12/07:02:13/07:02:14/07:02:15/07:02:16/07:02:17/07:02:18/07:02:19/07:02:20/07:02:21/07:02:22/07:02:23/07:02:24/07:02:25/07:02:26/07:02:27/07:02:28/07:02:29/07:02:30/07:02:31/07:02:32/07:02:33/07:02:34/07:02:36/01/07:02:36/02/07:02:37/07:02:38/07:02:39/07:02:40/07:02:41/07:02:42/07:02:44/07:02:47/07:02:49/07:02:50/07:02:51/07:02:53/07:02:54/07:02:55/07:02:58/07:02:59/07:02:60/07:02:61/07:02:62/07:02:63/07:02:66/07:02:67/07:02:68/07:02:69/07:02:70/07:02:71/07:02:72/07:02:73/07:02:74/07:02:76/07:02:77/07:02:78/07:02:79/07:02:80/07:02:81/07:02:82/07:02:83/07:02:84/07:02:85/07:02:86/07:02:87/07:02:89/07:02:90/07:02:91/07:02:92/07:02:93/07:02:95/07:02:96/07:02:97/07:02:98/07:02:99/07:02:100/07:02:101/07:02:102/07:02:103/07:02:104/01/07:02:104/02/07:02:105/07:02:106/01/07:02:106/02/07:02:107/07:02:108/07:02:110/07:02:112/07:02:113/07:02:114/07:02:115/07:02:116/07:02:117/07:02:118/07:02:119/07:02:120/07:02:122/07:02:123/07:02:124/07:02:125/07:02:126/07:02:127/07:02:128/07:02:129/07:02:130/07:10/07:31:01/07:38:01/07:38:02/07:42/07:47/07:48/07:50/07:51/07:54/07:61N/07:62/07:66/07:74/07:75/07:80/07:84/07:87/07:88/07:90/07:97/07:99/07:100/07:105/07:107/07:117/07:121Q/07:126/07:130/07:133/02/07:135/07:138/07:143/07:144/07:145/07:146/07:147/07:149/07:152N/07:154/07:158/07:159/07:160/07:167/07:168/07:169/07:174/07:175/07:178/07:183/07:185/07:187/07:193/07:195/07:198N/07:202/07:208/07:209/07:211/07:213/07:217/07:220/07:221/07:229/07:232/07:234/07:239/07:240/07:243/07:244/07:245/07:252/07:259/07:261/07:262/07:270/07:273/07:274/07:275/07:283/07:284/07:286/07:287/07:288/07:290/07:291/07:305/07:306/07:308/07:318/07:319/07:320/07:321/07:325/07:326/07:327/07:333/07:339/07:340/07:341/01/07:341/02/07:344/07:345/07:346/07:348/07:367/07:375/07:382/07:391/07:415/07:416/07:423/07:433/07:457/07:484N/07:497/07:507N/07:518/07:529/07:576/07:727/07:763/07:773N/07:775/07:849N/07:851/07:866/07:891				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/15	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*12:03:01:01/12:03:01:02/12:03:01:03/12:03:01:04/12:03:01:05/12:03:01:06/12:03:01:07/12:03:01:08/12:03:01:09/12:03:01:10/12:03:01:11/12:03:01:12/12:03:01:13/12:03:01:14/12:03:01:15/12:03:01:16/12:03:01:17/12:03:01:18/12:03:01:19/12:03:01:20/12:03:01:21/12:03:01:22/12:03:01:23/12:03:01:24/12:03:01:25/12:03:01:26/12:03:01:27/12:03:01:28/12:03:01:29/12:03:01:30/12:03:01:31/12:03:01:32/12:03:01:33/12:03:01:34/12:03:01:35/12:03:01:36/12:03:01:37/12:03:01:38/12:03:01:39/12:03:04/12:03:06/12:03:07/12:03:09/12:03:10/12:03:12/12:03:13/12:03:14/12:03:15/12:03:18/12:03:21/12:03:24/12:03:25/12:03:26/12:03:27/12:03:28/12:03:31/12:03:33/12:03:35/12:03:36/12:03:37/12:03:38/12:03:39/12:03:40/12:03:41/12:03:42/12:03:43/12:03:44/12:03:45/12:03:46/12:03:48/12:03:49/12:03:51/12:03:53/12:03:54/12:03:55/12:03:56/12:03:57/12:03:58/12:03:59/12:03:60/12:03:62/12:03:63/12:03:64/12:03:65/12:03:66/12:06/12:07/12:20/12:23/12:25/12:28/12:29/12:32/12:34/12:35/12:37/12:39N/12:42Q/12:43/12:47/12:52/12:53/12:57/01/12:57/02/12:62/12:63/12:65/12:70/12:75/12:76/12:77/12:78/12:79/12:87/12:88/12:89/12:90/12:91/12:92/12:93/12:95/12:97/12:100/12:101/12:102/12:107/12:108/12:109/12:110/12:111/12:116/12:118/12:121/12:125/12:129/12:131/12:133/12:138/12:139Q/12:141/12:143/12:147/12:149/12:150/12:157/12:158/12:159/12:160/12:165/12:167/12:170/12:171/12:172/12:173/12:174/12:182/12:184/12:186/12:187/12:189/12:190/12:192/12:197/12:199/12:201/12:202/12:205/12:206/12:209/12:210/12:211/12:213/12:215/12:216/12:218/12:220/12:223/12:225/12:229/12:230/12:232N/12:237/12:242/12:244/12:245/12:246/12:249/12:253/12:254/12:256/12:257/12:259/12:260/01/12:260/02/12:262/12:265/12:266/12:267/12:271/12:273/12:274/01N/12:276/12:277/12:278/12:282/12:283/12:284/12:286/12:288/12:289/12:290/12:291/12:292/12:293/12:295N/12:297/12:300/12:302/12:305/12:306/12:311N/12:312/12:313/12:314/12:316/12:317/12:318/12:319/12:321/12:322/12:323/12:324N/12:326/12:330N/12:331/12:332				

List of Alleles:

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 16
Sample ID: 16

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	06:XX	08:XX	Cw6,Null	Cw8	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/16	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:01:04/06:02:01:05/06:02:01:06/06:02:01:07/06:02:01:08/06:02:01:09/06:02:01:10/06:02:01:11/06:02:01:12/06:02:01:13/06:02:01:14/06:02:01:15/06:02:01:16/06:02:01:17/06:02:01:18/06:02:01:19/06:02:01:20/06:02:01:21/06:02:01:22/06:02:01:23/06:02:01:24/06:02:01:25/06:02:01:26/06:02:01:27/06:02:01:28/06:02:01:29/06:02:01:30/06:02:01:31/06:02:01:32/06:02:01:33/06:02:01:34/06:02:01:35/06:02:01:36/06:02:01:37/06:02:01:38/06:02:01:39/06:02:01:40/06:02:01:41/06:02:01:42/06:02:01:43/06:02:01:44/06:02:01:45/06:02:01:46/06:02:01:47/06:02:01:48/06:02:01:49/06:02:01:50/06:02:03/06:02:04/06:02:05/06:02:07/06:02:08/06:02:09/06:02:10/06:02:13/06:02:14/06:02:15/06:02:17/06:02:18/06:02:19/06:02:20/06:02:21/06:02:22/06:02:23/06:02:24/06:02:25/06:02:27/06:02:28/06:02:29/06:02:30/06:02:31/06:02:32/06:02:34/06:02:36/06:02:39/06:02:40/06:02:41/06:02:42/06:02:44/06:02:45/06:02:47/06:02:48/06:02:49/06:02:50/01/06:02:50/02/06:02:51/06:02:52/06:02:53/06:02:54/06:02:55/06:02:56/06:02:57/06:02:58/06:02:59/06:02:60/06:02:61/06:02:62/06:02:63/06:02:64/06:02:66/06:02:67/06:02:69/06:02:70/06:02:72/06:02:73/06:02:74/06:02:75/06:02:76/06:02:77/06:02:78/06:02:79/06:02:80/06:02:81/06:02:82/06:02:86/06:07/06:13/06:15/06:16N/06:17/06:18/06:19/06:20/06:21/06:22/06:25/06:26/06:29/06:32/06:33/06:36/06:37/06:38/06:39/06:41/06:43/02/06:45/06:46N/06:49N/06:50/06:51/06:54/06:55/06:56/06:57/06:60/06:62/06:63/06:64/06:68/06:71/06:73/06:74Q/06:75/06:80/06:83/06:84/06:85/06:88/06:90/06:91/06:92/06:94/06:95/06:97/06:99/06:100/06:102/01/06:102/02/06:104/06:105/06:108/06:109/06:110/06:111/06:112/06:113/06:114/06:115/06:116N/06:119/06:120/06:121/06:128N/06:133/06:134N/06:135/06:137/06:139/06:140/06:146/06:148/06:150/06:151/06:152N/06:154/06:155:01/01/06:155:01/02/06:156/06:158/06:159/06:162/06:163/06:164/06:165/06:167/06:169/06:170/06:171:01/01N/06:171:01/02N/06:172/06:173/06:174/06:176/06:177/06:178/06:180/06:181/06:185/06:187/06:190/06:192/06:193/06:194/06:195/06:196/06:199/06:200Q/06:201/06:202/06:205/06:206/06:207/06:208N/06:209:01/06:211:01/01N/06:211:01/02N/06:212/06:213/06:214/06:215N/06:216/06:218/06:219/06:220N/06:221/06:222/06:223/06:225/06:227/06:228/06:229/06:230/06:231/06:232/06:234/06:236/06:238/06:239/06:240/06:241/06:243/06:244/06:245/06:246/06:249/06:251/06:253/06:254/06:255/06:256/06:257N/06:258/06:259N/06:260/06:261/06:262/06:263N/06:266/06:267N/06:268/06:269/06:270/06:272/06:273/06:274/06:275/06:276/06:277:01/01/06:277:01/02/06:278/06:279/06:281N/06:282/06:283/06:285Q/06:286/06:287/06:288/06:289/06:292/06:294/06:296/06:297/06:298/06:299/06:301N/06:302/06:307/06:308/06:309N/06:310/06:311/06:312/06:313/06:314/06:315/06:316N				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/16	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*08:03:01:01/08:03:01:02/08:03:02/08:03:03/08:40/08:61/08:101/08:117/08:174				

List of Alleles:

HLA-C AG1 SSO_C_30112022	C*06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:01:04/06:02:01:05/06:02:01:06/06:02:01:07/06:02:01:08/06:02:01:09/06:02:01:10/06:02:01:11/06:02:01:12/06:02:01:13/06:02:01:14/06:02:01:15/06:02:01:16/06:02:01:17/06:02:01:18/06:02:01:19/06:02:01:20/06:02:01:21/06:02:01:22/06:02:01:23/06:02:01:24/06:02:01:25/06:02:01:26/06:02:01:27/06:02:01:28/06:02:01:29/06:02:01:30/06:02:01:31/06:02:01:32/06:02:01:33/06:02:01:34/06:02:01:35/06:02:01:36/06:02:01:37/06:02:01:38/06:02:01:39/06:02:01:40/06:02:01:41/06:02:01:42/06:02:01:43/06:02:01:44/06:02:01:45/06:02:01:46/06:02:01:47/06:02:01:48/06:02:01:49/06:02:03/06:02:04/06:02:05/06:02:07/06:02:08/06:02:09/06:02:10/06:02:13/06:02:14/06:02:15/06:02:17/06:02:18/06:02:19/06:02:20/06:02:21/06:02:22/06:02:23/06:02:24/06:02:25/06:02:27/06:02:28/06:02:29/06:02:30/06:02:31/06:02:32/06:02:34/06:02:36/06:02:39/06:02:40/06:02:41/06:02:42/06:02:44/06:02:45/06:02:47/06:02:48/06:02:49/06:02:50/01/06:02:50/02/06:02:51/06:02:52/06:02:53/06:02:54/06:02:55/06:02:56/06:02:57/06:02:58/06:02:59/06:02:60/06:02:61/06:02:62/06:02:63/06:02:64/06:02:66/06:02:67/06:02:69/06:02:70/06:02:72/06:02:73/06:02:74/06:02:75/06:02:76/06:02:77/06:02:78/06:02:79/06:02:80/06:02:81/06:02:82/06:02:86/06:07/06:13/06:15/06:16N/06:17/06:18/06:19/06:20/06:21/06:22/06:25/06:26/06:29/06:32/06:33/06:36/06:37/06:38/06:39/06:41/06:43/02/06:45/06:46N/06:49N/06:50/06:51/06:54/06:55/06:56/06:57/06:60/06:62/06:63/06:64/06:68/06:71/06:73/06:74Q/06:75/06:80/06:83/06:84/06:85/06:88/06:90/06:91/06:92/06:94/06:95/06:97/06:99/06:100/06:102/01/06:102/02/06:104/06:105/06:108/06:109/06:110/06:111/06:112/06:113/06:114/06:115/06:116N/06:119/06:120/06:121/06:128N/06:133/06:134N/06:135/06:137/06:139/06:140/06:146/06:148/06:150/06:151/06:152N/06:154/06:155:01/01/06:155:01/02/06:156/06:158/06:159/06:162/06:163/06:164/06:165/06:167/06:169/06:170/06:171:01/01N/06:171:01/02N/06:172/06:173/06:174/06:176/06:177/06:178/06:180/06:181/06:185/06:187/06:190/06:192/06:193/06:194/06:195/06:196/06:199/06:200Q/06:201/06:202/06:205/06:206/06:207/06:208N/06:209:01/06:211:01/01N/06:211:01/02N/06:212/06:213/06:214/06:215N/06:216/06:218/06:219/06:220N/06:221/06:222/06:223/06:225/06:227/06:228/06:229/06:230/06:231/06:232/06:234/06:236/06:238/06:239/06:240/06:241/06:243/06:246/06:249/06:251/06:253/06:254/06:255/06:256/06:257N/06:258/06:259N/06:260/06:261/06:262/06:263N/06:266/06:267N/06:268/06:269/06:270/06:272/06:273/06:274/06:275/06:276/06:277:01/01/06:277:01/02/06:278/06:279/06:281N/06:282/06:283/06:285Q/06:286/06:287/06:288/06:289/06:292/06:294/06:296/06:297/06:298/06:299/06:301N/06:302/06:307/06:308/06:309N/06:310/06:311/06:312/06:313/06:314/06:315/06:316N
HLA-C AG2 SSO_C_30112022	C*08:03:01:01/08:03:01:02/08:03:02/08:03:03/08:40/08:61/08:101/08:117/08:174

Vendor: Immucor, Inc
Sample ID: 16

Patient Name: 16

Report Date: 11/30/22

MATCH IT! DNA 1.2.4
Page 1 of 2

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Laboratorio de Inmunogenetica e Histocompatibilidad
Avda. Italia S/N Piso 4 Hospital de Clinicas
Montevideo, Uruguay,

Phone: 598 2487 15 28 int. 118
Fax: 598 2487 69 42

Patient Information:

Patient Name: 18
Sample ID: 18

Reported By: adrianat

Assignment Snapshot:

Locus	Batch	AG1	AG2	SE1	SE2	Match Type	Merged
HLA-C	SSO_C_30112022	08:XX	15:XX	Cw8,Null	Null	Exact	No

Assignment Details:

Locus	Batch Name	Lot No	Expiration Date	IMGT
HLA-C AG1	SSO_C_30112022/18	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*08:01:18/08:02:01:01/08:02:01:02/08:02:01:03/08:02:01:04/08:02:01:05/08:02:01:06/08:02:01:07/08:02:01:08/08:02:01:09/08:02:01:10/08:02:01:11/08:02:01:12/08:02:01:13/08:02:01:14/08:02:01:15/08:02:01:16/08:02:01:17/08:02:01:18/08:02:01:19/08:02:01:20/08:02:01:21/08:02:01:22/08:02:01:23/08:02:01:24/08:02:01:25/08:02:01:26/08:02:01:27/08:02:01:28/08:02:01:29/08:02:01:30/08:02:01:31/08:02:01:32/08:02:03/08:02:06/08:02:08/08:02:09/08:02:11/08:02:12/08:02:13/08:02:14/08:02:15/08:02:16/08:02:17/08:02:18/08:02:19/08:02:20/08:02:21/08:02:24/08:02:26/08:02:27/08:02:28/08:02:29/08:02:31/08:04:01:01/08:04:01:02/08:04:03/08:15:01/08:15:02/08:17/08:19:02/08:23/08:30/08:32/08:33/03/08:34/08:43/08:45/08:51/08:52N/08:53/08:65/08:66/08:67/08:68/08:70Q/08:71/08:74/08:75/08:76/08:77/08:90/08:92/08:93/08:100/08:107/08:110/08:111/08:112/08:114/08:120/08:125/08:126/08:132/08:140/08:146/08:150/08:151/08:156/08:159/08:161N/08:166/08:167/08:169/08:171/08:172/08:177/08:179/08:181N/08:184/08:185/08:186/08:187/08:188/08:189/08:190/08:191/08:192/08:193/08:194/08:195/08:196/08:197/08:198/08:199/08:200/08:201/08:202/08:206/08:211/08:214N/08:215/08:216				
HLA-C AG2	SSO_C_30112022/18	3011304 3010993-Ce	06/11/23	3.43
C*15:02:01:01/15:02:01:02/15:02:01:03/15:02:01:04/15:02:01:05/15:02:01:06/15:02:01:07/15:02:01:08N/15:02:01:09/15:02:01:10/15:02:01:11/15:02:01:12/15:02:01:13/15:02:01:14/15:02:01:15/15:02:01:16/15:02:01:17/15:02:01:18/15:02:01:19/15:02:01:20/15:02:01:21/15:02:01:22/15:02:01:23/15:02:01:24/15:02:01:25/15:02:01:26/15:02:01:27/15:02:01:28/15:02:01:29/15:02:01:30Q/15:02:01:31/15:02:02:01/15:02:02:02/15:02:04/15:02:05/15:02:06/15:02:07/15:02:08/15:02:10/15:02:11/15:02:12/15:02:16/15:02:19/15:02:20/15:02:22/15:02:23/15:02:24/15:02:26/15:02:27/15:02:29/15:02:30/15:02:31/15:02:32/15:02:33/01/15:02:33/02/15:02:34/15:02:35/15:02:36/15:02:37/15:02:38/15:02:40/15:02:41/15:02:42/15:02:43/15:02:45/15:02:46/15:08:01/15:08:02/15:13:01:01/15:13:01:02/15:18/15:28/15:32Q/15:33/15:35/15:37/15:38/15:39/15:41/15:44/01/15:44/02/15:47/15:50/15:52/01/15:52:02/15:56/15:58/15:72/15:73/15:78/01/15:79/15:81/15:82/15:83/15:84Q/15:86/15:87/15:88/15:89/15:91/15:92N/15:93/15:96Q/15:97/15:98/15:101/15:103/15:106/15:109/15:112/15:114/15:119/15:120/15:121/15:122N/15:123/15:124/15:127/15:130/15:131/15:132/15:133/15:134/15:135/15:136/15:137/15:139/15:141/15:145N/15:146/15:149/15:150/15:151/15:154/15:157/15:159/15:160N/15:161/15:163/15:166/15:168/15:170/15:171/15:173/15:174/15:175/15:176/15:179/15:182/15:183/15:184/15:186/15:187/15:189N/15:191/15:193/15:196/15:197/15:198/15:199/15:200/15:202/15:205/15:206/15:207/15:209/15:212/15:213N/15:215/15:216N/15:217/15:219/15:220/15:221/15:223/15:225/15:226/15:227/15:228/15:230				

List of Alleles:

HLA-C AG1 SSO_C_30112022	C*08:01:18/08:02:01:01/08:02:01:02/08:02:01:03/08:02:01:04/08:02:01:05/08:02:01:06/08:02:01:07/08:02:01:08/08:02:01:09/08:02:01:10/08:02:01:11/08:02:01:12/08:02:01:13/08:02:01:14/08:02:01:15/08:02:01:16/08:02:01:17/08:02:01:18/08:02:01:19/08:02:01:20/08:02:01:21/08:02:01:22/08:02:01:23/08:02:01:24/08:02:01:25/08:02:01:26/08:02:01:27/08:02:01:28/08:02:01:29/08:02:01:30/08:02:01:31/08:02:01:32/08:02:03/08:02:06/08:02:08/08:02:09/08:02:11/08:02:12/08:02:13/08:02:14/08:02:15/08:02:16/08:02:17/08:02:18/08:02:19/08:02:20/08:02:21/08:02:24/08:02:26/08:02:27/08:02:28/08:02:29/08:02:31/08:04:01:01/08:04:01:02/08:04:03/08:15:01/08:15:02/08:17/08:19:02/08:23/08:30/08:32/08:33/03/08:34/08:43/08:45/08:51/08:52N/08:53/08:65/08:66/08:67/08:68/08:70Q/08:71/08:74/08:75/08:76/08:77/08:90/08:92/08:93/08:100/08:107/08:110/08:111/08:112/08:114/08:120/08:125/08:126/08:132/08:140/08:146/08:150/08:151/08:156/08:159/08:161N/08:166/08:167/08:169/08:171/08:172/08:177/08:179/08:181N/08:184/08:185/08:186/08:187/08:188/08:189/08:190/08:191/08:192/08:193/08:194/08:195/08:196/08:197/08:198/08:199/08:200/08:201/08:202/08:206/08:211/08:214N/08:215/08:216
HLA-C AG2 SSO_C_30112022	C*15:02:01:01/15:02:01:02/15:02:01:03/15:02:01:04/15:02:01:05/15:02:01:06/15:02:01:07/15:02:01:08N/15:02:01:09/15:02:01:10/15:02:01:11/15:02:01:12/15:02:01:13/15:02:01:14/15:02:01:15/15:02:01:16/15:02:01:17/15:02:01:18/15:02:01:19/15:02:01:20/15:02:01:21/15:02:01:22/15:02:01:23/15:02:01:24/15:02:01:25/15:02:01:26/15:02:01:27/15:02:01:28/15:02:01:29/15:02:01:30Q/15:02:01:31/15:02:02:01/15:02:02:02/15:02:04/15:02:05/15:02:06/15:02:07/15:02:08/15:02:10/15:02:11/15:02:12/15:02:16/15:02:19/15:02:20/15:02:22/15:02:23/15:02:24/15:02:26/15:02:27/15:02:29/15:02:30/15:02:31/15:02:32/15:02:33/01/15:02:33/02/15:02:34/15:02:35/15:02:36/15:02:37/15:02:38/15:02:40/15:02:41/15:02:42/15:02:43/15:02:45/15:02:46/15:08:01/15:08:02/15:13:01:01/15:13:01:02/15:18/15:28/15:32Q/15:33/15:35/15:37/15:38/15:39/15:41/15:44/01/15:44/02/15:47/15:50/15:52/01/15:52:02/15:56/15:58/15:72/15:73/15:78/01/15:79/15:81/15:82/15:83/15:84Q/15:86/15:87/15:88/15:89/15:91/15:92N/15:93/15:96Q/15:97/15:98/15:101/15:103/15:106/15:109/15:112/15:114/15:119/15:120/15:121/15:122N/15:123/15:124/15:127/15:130/15:131/15:132/15:133/15:134/15:135/15:136/15:137/15:139/15:141/15:145N/15:146/15:149/15:150/15:151/15:154/15:157/15:159/15:160N/15:161/15:163/15:166/15:168/15:170/15:171/15:173/15:174/15:175/15:176/15:179/15:182/15:183/15:184/15:186/15:187/15:189N/15:191/15:193/15:196/15:197/15:198/15:199/15:200/15:202/15:205/15:206/15:207/15:209/15:212/15:213N/15:215/15:216N/15:217/15:219/15:220/15:221/15:223/15:225/15:226/15:227/15:228/15:230

Anexo 8: Secuenciaciones NGS.

Sample: P3

Full typing result

	Allele 1	Allele 2	CWD 1	CWD 2	Review status	Edits
HLA-C	06:02:01:01	08:02:01:01	C	C	Accepted (1 st rev.)	2

Genotype ambiguities

HLA-C	06:06:01:01	08:29	WD	No
HLA-C	06:127:01:01	08:12:01:01	No	WD
HLA-C	05:42	06:217	No	No
HLA-C	06:129	08:15:01	No	No

Allele ambiguities

Major fields	CWD	3rd field	CWD	4th field	CWD
C*06:02:01:01		C*06:02:01:01		C*06:02:01:01	
: C*06:46N	No	: C*06:02:03	No	: C*06:02:01:02	WD
: C*06:55	No	: C*06:02:29	No	: C*06:02:01:03	No
: C*06:73	No	: C*06:02:30	No	: C*06:02:01:04	No
: C*06:83	No	: C*06:02:36	No	: C*06:02:01:05	No
: C*06:111	No	: C*06:02:41	No	: C*06:02:01:06	No
: C*06:146	No	: C*06:02:49	No	and 88 more	
: C*06:176	No	: C*06:02:50:01	No		
: C*06:201	No	: C*06:02:50:02	No		
: C*06:211:01:01N	No	: C*06:02:53	No		
: C*06:211:01:02N	No	: C*06:02:60	No		
: C*06:213	No	: C*06:02:61	No		
: C*06:214	No	: C*06:02:63	No		
: C*06:227	No	: C*06:02:64	No		
: C*06:228	No	: C*06:02:73	No		
: C*06:234	No	: C*06:02:76	No		
: C*06:236	No	: C*06:02:78	No		
: C*06:238	No	: C*06:02:79	No		
: C*06:239	No	: C*06:02:80	No		
: C*06:240	No	: C*06:02:82	No		
: C*06:244	No	: C*06:02:94	No		
: C*06:246	No	: C*06:02:96	No		
: C*06:255	No	: C*06:02:98	No		
: C*06:258	No	: C*06:02:100	No		
: C*06:260	No	: C*06:02:103	No		
: C*06:261	No	: C*06:02:105	No		
: C*06:262	No	: C*06:02:108	No		
: C*06:266	No				
: C*06:268	No				
: C*06:272	No				
: C*06:273	No				
: C*06:274	No				
: C*06:275	No				
: C*06:276	No				
: C*06:277:01:01	No				
: C*06:277:01:02	No				
: C*06:278	No				
: C*06:279	No				
: C*06:283	No				
: C*06:285Q	No				
: C*06:287	No				
: C*06:288	No				
: C*06:289	No				
: C*06:294	No				
: C*06:297	No				
: C*06:302	No				
: C*06:308	No				
: C*06:310	No				
: C*06:312	No				
: C*06:314	No				
: C*06:315	No				
: C*06:324	No				
: C*06:327	No				
: C*06:328	No				
: C*06:329:01:01	No				

Sample: P8

Full typing result

	Allele 1	Allele 2	CWD 1	CWD 2	Review status	Edits
HLA-C	04:01:01:01	06:02:01:01	C	C	Accepted (1 st rev.)	3

Genotype ambiguities

HLA-C	04:94:01	06:06:01:02	No	No
-------	----------	-------------	----	----

Allele ambiguities

4th field	CWD
C*04:01:01:01	
: C*04:01:01:10	No
: C*04:01:01:11	No
: C*04:01:01:14	No
: C*04:01:01:75	No
: C*04:01:01:76	No
and 162 more	
C*06:02:01:01	
: C*06:02:01:72	No
C*06:06:01:02	
: C*06:06:01:01	WD

Typing result G group

HLA-C	04:01:01G	06:02:01G	C	C	Accepted (1 st rev.)	3
-------	-----------	-----------	---	---	---------------------------------	---

Genotype ambiguities

HLA-C	04:94:01	06:06:01G	No	WD
-------	----------	-----------	----	----

Libraries used

IMGT 3.52.0

Source files

P8_S6_L001_R1_001.fastq.gz
P8_S6_L001_R2_001.fastq.gz

Review comments

Locus	User	Level	Action	Date
HLA-C	laboratorio	First reviewer	Approve	23-Oct.-2023 11:36
	Análisis Cluster del amplicon. Hay 2 combinaciones posibles que no se pueden diferenciar por falta de cobertura en secuencia de referencia de 04:94:01			
	laboratorio	First reviewer	Approve	23-Oct.-2023 11:34
	Asigna dos opciones sin MM. Una de ellas tiene un alelo con baja cobertura en secuencia de referencia			

Sample: P12
Locus: HLA-C

Full typing result

Allele 1	Allele 2	CWD 1	CWD 2	Review status
C*06:02:01:01	C*07:02:01:01	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

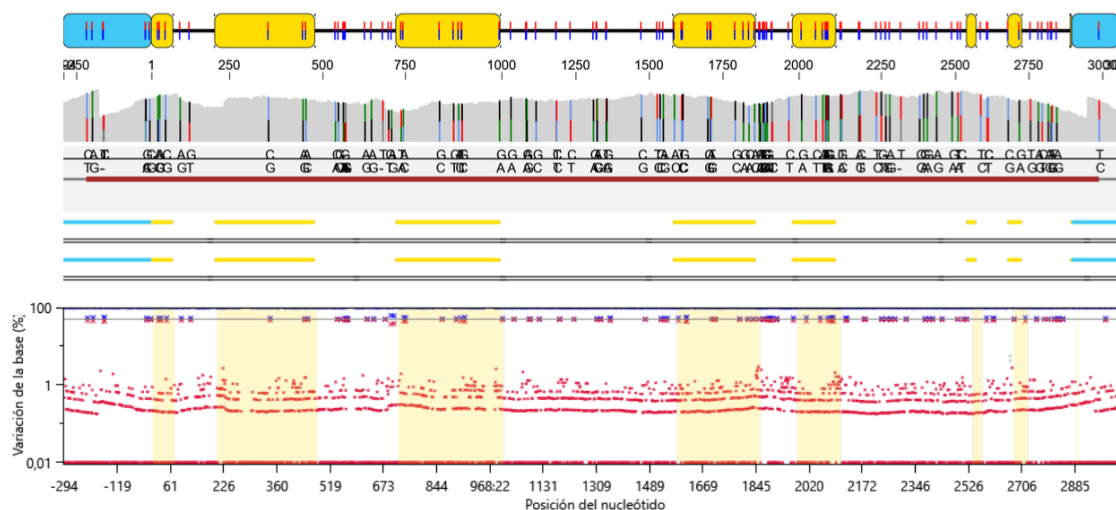
Allele ambiguities

4th field	CWD
C*06:02:01:01 : C*06:02:01:72	No
C*07:02:01:01 : C*07:02:01:15	No
: C*07:02:01:37	No
: C*07:02:01:107	No

Typing result G group

C*06:02:01G	C*07:02:01G	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

Visualization



Analysis

Date: 13 December 2023
Library: IMGT 3.52.0
Source file(s): P12_S1_L001_R1_001.fastq.gz
P12_S1_L001_R2_001.fastq.gz
Software: NGSengine 2.30.1.29498

Analysis settings

Locus	Amplicon	Analysis Region	Ignore Regions	Phasing algorithm	Read depth threshold	Allele ratio threshold	Quality trimming
HLA-C	NGSgo-AmpX	Amplicon	Default	Cluster	20	20	20, 70, 10

Sample: P16
Locus: HLA-C

Full typing result

Allele 1	Allele 2	CWD 1	CWD 2	Review status
C*06:02:01:01	C*08:03:01:01	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

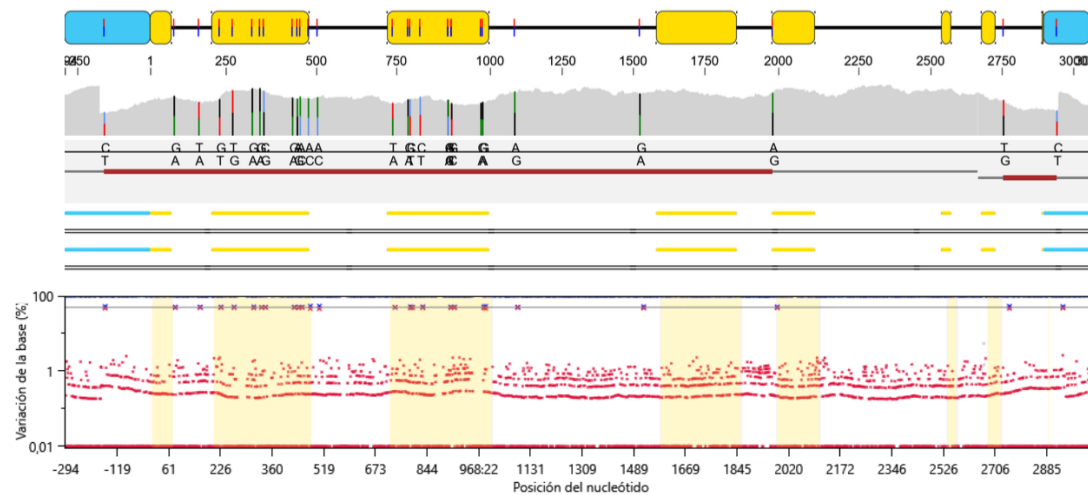
Allele ambiguities

4th field CWD
C*06:02:01:01 : C*06:02:01:72 No

Typing result G group

C*06:02:01G	C*08:03:01G	C	C	Accepted (1 st rev.)
Core ⁺ mm: 0	Core ⁺ mm: 0			
Exon ⁺ mm: 0	Exon ⁺ mm: 0			
Intron mm: 0	Intron mm: 0			

Visualization



Analysis

Date: 13 December 2023
Library: IMGT 3.52.0
Source file(s): P16_S2_L001_R1_001.fastq.gz
P16_S2_L001_R2_001.fastq.gz
Software: NGSengine 2.30.1.29498

Analysis settings

Locus	Amplicon	Analysis Region	Ignore Regions	Phasing algorithm	Read depth threshold	Allele ratio threshold	Quality trimming
HLA-C	NGSgo-AmpX	Amplicon	Default	Cluster	20	20	20, 70, 10

Quality trimming numbers: Absolute threshold, Relative threshold, Window size