

Relación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II con la susceptibilidad o resistencia a algunas enfermedades autoinmunes y neoplásicas que afectan a los perros

Yolanda M. Sánchez Castilleja¹

Resumen. El documento es una revisión que describe la estructura de la molécula DLA (del inglés Antígeno Leucocitario Canino) Clase II, su función en la presentación antigénica, y la asociación de sus alelos y haplotipos específicos del DLA Clase II (DLA-DRB1/DQA1/DQB1) con la susceptibilidad (riesgo) o resistencia (protección) a enfermedades autoinmunes y neoplásicas en perros. Un patrón repetitivo es la homocigosidad y la heterogeneidad entre razas en los genes DLA, aumentando la susceptibilidad a enfermedades y donde un mismo alelo puede conferir riesgo en una raza o enfermedad, y protección o neutralidad en otra. Destacan alelos comunes como DQA1*006 o DQA1*001.01 al asociarse al riesgo a diversas razas y enfermedades autoinmunes a la vez que se identifican como alelos de protección en otras. En general, la identificación de los alelos DLA Clase II es importante para comprender la patogénesis de las enfermedades y tiene implicaciones significativas para la medicina veterinaria en la prevención y control de enfermedades en animales.

Palabras clave: MHC; DLA; Enfermedades autoinmunes y neoplásicas; Perros.

Abstract. This document is a review describing the structure of the DLA (del inglés Dog Leukocyte Antigen) Class II molecule, its role in antigen presentation, and the association of its specific DLA Class II alleles and haplotypes (DLA-DRB1/DQA1/DQB1) with susceptibility (risk) or resistance (protection) to autoimmune and neoplastic diseases in dogs. A repetitive pattern is homozygosity and heterogeneity between breeds in DLA genes, increasing disease susceptibility and where the same allele can confer risk in one breed or disease, and protection or neutrality in another. Common alleles such as DQA1*006 or DQA1*001.01 stand out because they are associated with risk in various breeds and autoimmune diseases while being identified as protective alleles in others. Overall, the identification of DLA Class II

¹ Departamento de Producción Agrícola y Animal. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Ciudad de México. Correo electrónico: ymsanchez@correo.xoc.uam.mx

alleles is important for understanding disease pathogenesis and has significant implications for veterinary medicine in the prevention and control of animal diseases.

Keywords: *MHC; DLA; Autoimmune and neoplastic; Diseases; Dogs.*

INTRODUCCIÓN

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés Major Histocompatibility Complex), antígeno leucocitario en perros (DLA del inglés Dog Leukocyte Antigen), es un grupo de genes altamente polimórficos, es decir, que poseen una gran cantidad de alelos que lo codifican, capacitándolo para unirse a una extensa variedad de péptidos antigénicos formando el complejo DLA - péptido antigénico (Tizard, 2024).

Particularmente el complejo DLAI - péptido antigénico, es expuesto en la superficie de células dendríticas, macrófagos y linfocitos B conocidas como células presentadoras de antígeno (CPA), de manera que interactúa con los receptores de linfocitos T colaboradores, generando un estímulo y dirigiendo la activación de hacia una respuesta inmune adaptativa celular y humoral contra diversas amenazas a la salud (Gutiérrez, 2010). De esta manera, un alto grado de polimorfismo en el DLA se traduce en una gran diversidad de alelos presentes en la población lo que equivale a una mayor variedad de antígenos que el sistema inmunitario puede reconocer. Esto confiere una ventaja adaptativa, ya que la población es más resistente a diferentes tipos de enfermedades. La disminución en el grado de polimorfismo del DLA, en cambio, implica una menor variedad de antígenos reconocibles, lo que puede aumentar el riesgo de enfermedades infecciosas, autoinmunes y neoplásicas

en una población (Thursz, 2000; Díaz et al., 2005; Denyer et al., 2020). Siendo así, dicho polimorfismo es esencial en la respuesta inmunológica ya que la facultad de reconocer lo propio de lo extraño (Tizard, 2024; Abbas et al., 2023).

Con respecto a lo anterior, se han desarrollado investigaciones basadas en la genotificación del DLA clase II en asociación con algunas enfermedades en perros, utilizando técnicas de biología molecular. En este sentido, la presente revisión tiene como objetivo describir la estructura de la molécula DLAI, su papel en la presentación antigénica y mostrar lo más relevante en estudios sobre la asociación entre DLAI y la susceptibilidad o resistencia a algunas enfermedades autoinmunes y neoplásicas en perros.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda booleana de los años 2007 al 2025 en las bases de datos *Scopus*, *ScienceDirect*, *Web of Science* y *Google Scholar*. Se utilizaron palabras clave tales como: perros, complejo mayor de histocompatibilidad, MHC, DLA, susceptibilidad, predisposición, riesgo, enfermedad, trastorno, condición, perros, en los idiomas español e inglés. Se obtuvieron artículos originales, revisiones de la literatura y tesis. La búsqueda se refinó eliminando los recursos correspondientes a humanos y agricultura, de forma tal que se clasificaron en cinco temas principales: Estructura de la molécula DLA clase II, el papel del DLAI en la presentación antigénica, susceptibilidad o resistencia a enfermedades, enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Estructura de la molécula DLAII clase II

Las moléculas DLAII son codificadas por genes que se localizan en una región cercana al centrómero del cromosoma 12 (Debenham et al., 2005; Barragán Sánchez et al., 2025). Son heterodímeros, lo que significa que están formadas por dos subunidades polipeptídicas unidas por enlaces no covalentes denominadas α y β . Ambas cadenas poseen una región transmembrana y una cola intracitoplasmática. Los dominios extracelulares, se dividen en segmentos de 90 aminoácidos, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ formados por puentes de disulfuro. El área donde se concentran los residuos más polimórficos, $\alpha 1$ y $\beta 1$, conforman la hendidura de unión a péptidos de hasta 20 aminoácidos. El asa $\beta 2$, de 90 aminoácidos, corresponde a una región no polimórfica que establece contacto con el correceptor CD4 de los linfocitos T colaboradores. Cabe mencionar que las moléculas DLAII sólo se expresan de forma constitutiva en la superficie de las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (Roitt et al., 2004; Punt et al., 2020; Abbas et al., 2023; Tizard, 2024).

Para codificar las cadenas de las moléculas DLAII, los caninos heredan de sus progenitores genes en haplotipos *DLA-DRA1*, no muy polimórfico (Denyer et al., 2020) y *DLA-DRB1*, *DLA-DQA1* y *DLA-DQB1* polimórficos, con 181, 30 y 86 alelos respectivamente, reconocidos en diversos estudios llevados a cabo por Wagner, (2003), Debenham et al. (2005), Kennedy et al. (2007), Catchpole et al. (2008), Niels et al. (2011), Kennedy et al. (2012) y publicados conjuntamente por el Canine MHC Nomenclature Committee en: IPD-MHC database (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/group/DLA/>).

El papel del DLAII en la presentación antigénica

El desarrollo de una respuesta efectiva frente a patógenos, implica complejas interacciones entre células hematopoyéticas, linfoides e inflamatorias. Patógenos extracelulares, son captados por células del sistema mononuclear fagocítico, formando un fagosoma al que se le unirá un lisosoma, conformando una estructura denominada fagolisosoma, la cual permite que enzimas proteolíticas tengan contacto con el patógeno, fragmentándolo en péptidos antigénicos. Estos, posteriormente, se unen a los DLAII, para ser transportados hasta la membrana celular quedando expuestos al exterior donde serán reconocidos por linfocitos T colaboradores (Roitt et al., 2004; Baghizadeh et al., 2009; Punt et al., 2020; Abbas et al., 2023; Ishina et al., 2023; Tizard, 2024).

La estimulación del sistema inmune específico adaptativo contra agentes no infecciosos mediante la presentación DLAII – péptido antigénico es fundamental para la diferenciación y selección positiva o negativa de los linfocitos T así como la posterior expresión de interleucinas (Perry et al., 2011).

El proceso se basa en cambios epigenéticos que activan diversas vías de señalización intracelular. Estos cambios, consisten esencialmente en un desplazamiento de los nucleosomas y por ende en una modificación transitoria de la cromatina. Enzimas como la acetiltransferasa, participan en el relajamiento del nucleosoma, mediante la hiperacetilación de las histonas, dirigidos a residuos de lisina, permitiendo que un gen se exprese, en caso contrario, cuando el nucleosoma está condensado, por desacetilación, el gen permanecerá silenciado. Otros mecanismos, tales como la metilación, permiten la formación de cromatina cerrada, generando el silenciamien-

to del gen mediante la adición de un grupo metilo (CH_3) en una base nitrogenada, generalmente citosina dentro del ADN (Zhou et al., 2020; Barragán-Sánchez et al., 2025). Este, según Burón y Suárez et al. (2018), es el principal mecanismo de control en la expresión de genes de los linfocitos colaboradores (Th), pues al haber una hiperacetilación de las histonas en los loci, se diferenciarán en células Th1, en tanto, su metilación dará paso al desarrollo de células Th2.

La diferenciación en células Th1, involucra al factor de transcripción STAT 4, activador de los genes de transcripción de interferón γ (INF γ). El INF γ producido, se adhiere a su receptor, produciendo la fosforilación de tirosina e induciendo la activación de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT1), así como la transcripción de los genes para T-bet, la cual estimula la expresión del receptor de interleucina 12 β 2 (IL12R β 2), aumentando la producción de INF γ y favoreciendo la diferenciación de los linfocitos hacia el fenotipo Th1. Estos tipos celulares, producen interleucina 2 (IL2), INF γ y el factor de necrosis tumoral β (TNF β por sus siglas en inglés), las cuales activan macrófagos a producir óxido nítrico microbicida y metabolitos de superóxido, así como a expresar monocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión que dirigen la infiltración leucocitaria al tejido dañado (Abbas et al., 2012; Lang et al., 2024; Barragán Sánchez et al., 2025).

En lo referente a la diferenciación Th2, es el factor de transcripción GATA-3 el que regula e induce la expresión de los genes de citocinas IL3, IL4, IL5, IL9, IL10 e IL13, localizadas en el mismo *locus* génico y, las cuales además de promover las respuestas por parte de los linfocitos B, optimizan la producción de inmunoglobulinas (Ig) contra parásitos y patógenos extracelulares (Zhou y Ouyang, 2003; Monticelli et al., 2005). Por su parte, el factor de transcripción STAT3, activado por la IL6 (producida

por células dendríticas) induce la producción de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-17, IL21, IL-22 e IL23 por parte de linfocitos Th17, en respuesta a bacterias, hongos y autoantígenos (Cubides et al., 2015).

Susceptibilidad o resistencia a enfermedades

Estudios realizados mediante metodologías de biología molecular, han demostrado que diferentes alelos del DLAII se asocian a la respuesta de esta frente a un agente, lo que determina la resistencia o susceptibilidad a enfermedades (Konno et al., 2026). Esto se explica por los genes polimórficos del DLAII, ya que poseen varios alelos diferentes en los individuos de una población proporcionando un amplio espectro de moléculas con la capacidad de cargar al péptido adecuado para su presentación a linfocitos T colaboradores. En ciertas circunstancias cuando disminuye el grado de polimorfismo del DLA, es decir que se reduce la variedad de antígenos que se pueden reconocer, aumentan los riesgos de enfermedades en las poblaciones (Thursz, 2000; Díaz et al., 2005; Denyer et al., 2020).

En relación a lo anterior, se han desarrollado investigaciones basados en la determinación de la presencia o ausencia de variantes genéticas de los genes DLAII (*DLA-DRB1/DQA1/DQB1*) asociados a la resistencia/protección o susceptibilidad/riesgo del desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplásicas como: diabetes (Kennedy et al., 2007; Catchpole et al., 2008; Holder et al., 2015; Denyer et al., 2020), hipoadrenocorticismo (Hughes et al., 2010; Safra et al., 2011; Massey et al., 2013; Gershony et al., 2019; Treeful et al., 2019;), complejo lupus eritematoso sistémico (Wilbe et al., 2009; Wilbe y Andersson, 2012), tiroiditis linfocítica autoinmune

canina (Wilbe et al., 2010), queratitis crónica superficial canina (Jokinen et al., 2011), tumor glandular mamario (Vahedi et al., 2019) y carcinoma de la glándula del saco anal (Aguirre Hernández et al., 2010).

Enfermedades autoinmunes

La importancia de la diabetes canina (diabetes mellitus) desde el punto de vista epidemiológico, radica en el aumento de casos a nivel global. Si bien su prevalencia es desconocida, se calcula que 5 de cada 1,000 perros pueden padecerla (Davison et al., 2005; Kennedy et al., 2006b).

Su relación con los haplotipos *DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008*, *DLA-DRB1*015/DQA1*0061/DQB1*023* y *DLA-DRB1*002/DQA1*009/DQB1*001* fue demostrada por Kennedy et al. (2006^b) y Kennedy et al. (2007) en perros de las razas Samoyedo, Terrier Tibetano y Terrier Cairn respectivamente. De acuerdo a los resultados obtenidos, los autores, en coincidencia con el estudio de Catchpole et al. (2013) suponen probabilidad de heterogeneidad entre razas, en otras palabras, la susceptibilidad a diabetes puede tener distintas causas genéticas dependiendo de la raza. Sin embargo, Catchpole et al. (2008) identificaron previamente el haplotipo *DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008* en las razas referidas, con una mayor frecuencia en la raza Samoyedo. Contrariamente, Denyer et al. (2020), no encontraron asociación significativa entre las mismas razas y la presencia de diabetes.

Un hallazgo importante en el estudio de Catchpole et al. (2008) indica la presencia de alelos protectivos (*DLA-DQA1*004/DQB1*013*), similares a los encontrados en la diabetes humana por Kennedy et al. (2006^{b,c}), pero diferente al notificado por Denyer et al. (2020) (haplotipo

19; *DLA-DRB1*015:01/DQA1*006:01/DQB1*020:02*) en las razas Cocker Spaniel y Border Terrier. En opinión de Denyer et al. (2020), los resultados obtenidos deben interpretarse con reserva, especialmente cuando se trata de estudios de casos controles. Aunado a ello, se advierte en estos, la exclusión de otros factores relacionados con los individuos, p.e. edad, número de animales, raza, etapa de la enfermedad, otros padecimientos, etc., lo que abre la posibilidad de dominancia de ciertos haplotipos. Por ende, se sugiere un diseño de muestreo más riguroso que reduzca el riesgo de sesgos.

La diabetes en perros se define como una enfermedad de origen autoinmune debido, entre otros aspectos, al elevado número de células Th40 identificadas y que se asocian al proceso inflamatorio crónico (Vaitaitis et al., 2024). En animales diabéticos se observa deficiencia relativa o absoluta de insulina, hiperglucemia, glucosuria persistente (Davison et al., 2008; Kumar et al., 2014; Ringstad et al., 2022) y signos clínicos como polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso (Behrend et al., 2018). Su tratamiento se basa en la administración de insulina, pero en algunas razas (Terrier Tibetano, Terrier Cairn, Schnauzer miniatura y Dachshund) puede desencadenar anticuerpos anti-insulina (Holder et al., 2015; Kim et al., 2016). Esto ocurre por la presentación de péptidos insulínicos a través del DLA clase II, lo que estimula la respuesta inmune adaptativa mediada por linfocitos T colaboradores y producción de inmunoglobulinas G. En relación con lo anterior, resulta interesante el estudio realizado por Holder et al. (2015), quienes afirman que en algunos casos de perros diabéticos y tratados, la formación de dichos anticuerpos se ve influenciada por genes DLA haplotipo *DRB1*0015/DQA1*006/DQB1*023*, sugiriendo que estos están involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

Otra enfermedad autoinmune que afecta a los perros denominada hipoadrenocorticismo primario o enfermedad de Addison, resulta en un desorden endócrino a causa de la destrucción inmunomediada del córtex adrenal seguida de insuficiencia suprarrenal y la consecuente disminución de producción de hormonas glucocorticoides como el cortisol (importante en respuestas a estrés, como regulador de la homeostasis metabólica y respuesta inmunológica) y mineralocorticoides como la aldosterona (esencial en el equilibrio de agua y electrolitos) causando signos que varían desde una simple gastroenteritis hasta el coma (Guzmán et al., 2022).

Esta enfermedad ocurre tanto en humanos como en perros jóvenes de mediana edad. Razas como Cocker Spaniel, Rottweiler, Bassethound, West Highland White Terriers y Wheaten Terriers presentan baja frecuencia (Massey et al., 2013), a la vez que otras muestran mayor riesgo a desarrollarla, estas son: Springer Spaniel, Collie barbudos (Gershony et al., 2019) Poodles (Treeful et al., 2019) y Retriever Nueva Escocia (Hughes et al., 2010). En esta última, Hughes et al. (2010) observaron con elevada frecuencia el haplotipo *DLA-DRB1*015:02/DQA1*006:01/DQB1*023:01* en animales enfermos. Sin embargo, en otros estudios identificaron un haplotipo que difiere en el alelo *DRB1* (*DLA-DRB1*015:01/DQA1*006:01/DQB1*023:01*) en las razas Poodle (Safra et al., 2011), Springer Spaniel y Cocker Spaniel (Massey et al., 2013), más aún, Treeful et al. (2019) lo identifican solo en Poodles machos. En hembras Poodles enfermas, en cambio, encontraron un haplotipo totalmente diferente (*DLA-DRB1*009:01/DQA1*001:01/DQB1*008:01:1*), aunque los investigadores lo atribuyen al limitado número de casos en su estudio (9/124), por lo que sugieren un mayor número poblacional. Un punto importante de convergencia en estas investigaciones es la

presentación de la enfermedad de manera más temprana en individuos homocigotos sin importar el haplotipo.

Por otro lado, Massey et al. (2013) identifican un haplotipo compartido en perros de raza Labrador y West Highland White Terrier (*DLA-DRB1*001:01/DQA1*001:01/DQB1*002:01*) lo que se corresponde con lo notificado por Gershony et al. (2019) específicamente en las razas West Highland White Terrier y Leonberger. Sin embargo, asocian un haplotipo de riesgo (*DLA-DRB1*009:01/DQA1*001:01/DQB1*008:02*) en perros de raza Collie barbudo, afirmando que el alelo *DLA-DQA1*001:01* en asociación con *DLA-DQB1*008:02* o *DLA-DQB1*002:01* son alelos que conforman los haplotipos de riesgo.

Pocos son los estudios respecto a otras afecciones autoinmunes, entre ellos están los realizados por Wilbe et al. (2009) y Wilbe y Andersson (2012), en perros de la raza Retriever de Nueva Escocia, susceptibles a desarrollar el complejo lupus eritematoso sistémico. Esta enfermedad es crónica, poco común, pero si se presenta, puede ser potencialmente mortal. Afecta a perros de otras razas, entre ellas, Beagle, Collies, Pastor Alemán, Setter Irlandés, Antiguo Pastor Inglés y Pastor de las Islas Shetland.

El complejo, se conforma por la enfermedad reumática o poliartritis inmunomediada (IMRD por sus siglas en inglés) y la meningitis-arteritis sensible a esteroides (SRMA por sus siglas en inglés); la primera, se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial causando dolores articulares y rigidez, en tanto la SRMA presenta inflamación de meninges y arterias generando fiebre elevada, dolor intenso e hiperestesia cervical (Wohlsein y Tipold, 2023). Los animales positivos a lupus eritematoso sistémico usualmente presentan anticuerpos antinucleares (ANA por sus siglas en inglés), es decir autoanticuerpos contra el contenido nuclear, los cuales

son útiles en el diagnóstico mediante la técnica de inmunofluorescencia (Hansson Hamlin y Lilliehöök 2009).

El estudio de Wilbe et al. (2009) formado por 3 grupos de perros de la raza Retriever de Nueva Escocia (78 controles, 51 IMRD y 49 SRMA), mostró un haplotipo de riesgo (*DRB1*006:01/DQA1*0050:11/DQB1*020:01*) asociado a IMRD y ANA positivos, siendo nuevamente los perros homocigotos los más susceptibles a padecer la enfermedad. En perros con SRMA no se evidenció correlación con el haplotipo. En sus hallazgos se destaca la función esencial del proceso de regulación por el cual se expresan los genes, en particular en la región DLA de clase II (Barragán-Sánchez et al., 2025) pues este tiene influencia en la activación del sistema inmune adaptativo. En este sentido y de acuerdo a Handunnethi et al. (2010) la desregulación genética puede inducir enfermedades como lupus u otras afecciones autoinmunitarias. Con todo, Wilbe y Andersson (2012) se abstienen de dar recomendaciones a criadores basándose exclusivamente en pruebas genéticas para el genotipo DLA clase II.

Las conclusiones de diversos autores con respecto a otras enfermedades autoinmunes presentan ciertas discrepancias, tal es el caso de la tiroiditis linfocítica autoinmune, pues Kennedy et al. (2006a), aún después de asociarla al haplotipo de riesgo *DLA-DRB1*012:01/DQA1*001:01/DQB1*002:01* en perros de raza Doberman Pinscher concluyen que no es vinculable con otras razas, sin embargo, años más tarde, Sundberg (2012), identificó el mismo haplotipo de riesgo en perros de raza Schnauzer gigante, pero detalla que el riesgo de padecer la enfermedad está más en dependencia del alelo *DRB1*012:01* que del haplotipo. Por otra parte, Wilbe et al. (2010) y Sundberg (2012) consideran que el haplotipo protector encontrado (*DLA-DRB1*013:01/DQA1*003:01/DQB1*005:01*) proporciona información suficiente para la selección de animales, no obstante, es

recomendable realizar estudios adicionales para alcanzar conclusiones definitivas. Esta enfermedad en particular, es de interés en medicina veterinaria debido al deterioro gradual de la glándula tiroides causada por la formación de anticuerpos contra ésta, lo que conlleva a una reacción inflamatoria seguida de hipotiroidismo y disminución de la producción de hormonas que controlan diversas funciones metabólicas.

Una enfermedad autoinmune que se ha asociado a un haplotipo DLAII (*DLA-DRB1*015:01/DQA1*006:01/DQB1*003:01*) es la queratitis crónica superficial en perros homocigotos de la raza Pastor Alemán (Jokinen et al., 2011; Barrientos et al., 2013). Dicha enfermedad se presenta en el 82% de perros entre 4 y 7 años de edad de la raza mencionada (Ergin et al., 2021). Ésta es una afección crónica progresiva que se distingue por la inflamación bilateral de la córnea causada por la infiltración de células inmunitarias en el epitelio corneal y estroma.

Cabe destacar que en investigaciones llevadas a cabo por Williams (2005) han logrado identificar células que expresan DLAII, linfocitos T colaboradores e interferón gamma (INF γ) en estroma (capa que se localiza en la córnea y esclerótica, responsable de dar soporte estructural), epitelio del limbo corneal (zona entre la córnea y esclerótica, que contiene células madres regeneradoras de la córnea) y epitelio conjuntival (capa que cubre la superficie interna del párpado), lo cual podría ser un factor determinante en la presentación de la inflamación corneal en los casos de individuos que cursan la enfermedad.

En relación a lo antes expuesto, se conoce además que las moléculas DLAII están estrechamente relacionadas con el proceso de tolerancia inmunológica al afectar la capacidad de las células T para reconocer y reaccionar contra los autoantígenos, ya sea aumentando la susceptibilidad o confiriendo resistencia. En otras pa-

labras, si los linfocitos T en desarrollo dentro del timo reconocen las moléculas del DLAII unidos a péptidos propios (autoantígenos) con una avidéz o fuerza de unión demasiado alta, se promoverá la apoptosis de estas células T (selección negativa), previniendo enfermedades autoinmunes, mientras que una avidéz intermedia permite la selección positiva que conduce a la generación de células T que suprimen la respuesta autoinmune (células T reguladoras) (Chávez et al., 2017).

Neoplasias

El carcinoma de la glándula del saco anal y los tumores de la glándula mamaria son neoplasias de gran importancia, debido a su comportamiento agresivo, potencial metastásico, severo compromiso funcional y drástica afectación en la calidad de vida de los perros (Ariyaratna et al., 2022; Repasy et al., 2022; Tkaczyk-Wliził et al., 2023). En un estudio llevado a cabo en perros de la raza Cocker spaniel inglés con edades de 8 años y mayores, Aguirre-Hernández et al. (2010) demuestran que el riesgo de padecer neoplasias como el carcinoma de la glándula del saco anal se asocia con el alelo *DLA-DQB1*007:01*, en tanto el alelo *DLA-DQB1*020:01* resultó ser protector. Por su parte, Vahedi et al. (2019) evidencian la relación de *DLA-DRB1.2* con el riesgo de padecer tumor glandular mamario en perras homocigotas pero no encontró diferencia significativa entre las razas. No obstante, estudios de ocurrencia indican una mayor frecuencia en razas puras como Poodle, Cocker spaniel, Pastor Alemán (Bronden et al., 2010; Salas et al., 2015), Labrador retriever, Maltes, Chihuahua, Beagle, Yorkshire terrier, Bichon frisé, Springer spaniel inglés, Setter, Hound (Bronden et al., 2010), incluso se reporta mayor predisposición en hembras enteras (Cassali et al., 2011; Choi et al., 2023) con edades entre

los 8 y 10 años (Clavijo Maldonado et al., 2020; Moon et al., 2022; Srisawat et al., 2024) presentando además, un alto porcentaje de mortalidad (Adams et al., 2010; Davis y Ostrander, 2014).

Es importante mencionar que células del sistema inmune innato y adaptativo se encuentran normalmente en la glándula del saco anal y en los lóbulos secretores de las glándulas mamarias, permitiendo que los complejos DLA/II - péptidos antigénicos sean presentados por las CPA a los linfocitos T citotóxicos y colaboradores, mediando la respuesta inmune celular y humoral contra el desarrollo de tumores (Farhood et al., 2018). El aumento del infiltrado celular, principalmente de macrófagos y linfocitos T en los tejidos de soporte (estroma) y funcional (parénquima) de la glándula mamaria (Goff y Danforth, 2021; Monteiro et al., 2021), así como en el estroma de la glándula del saco anal influye en la aparición y desarrollo de tumores (Bacci et al., 2024). En pocas palabras, en un ambiente normal, la infiltración de leucocitos e interleucinas son importantes para la eliminación de tumores, sin embargo, la inflamación crónica producida por una infiltración mayor, se correlaciona negativamente con la aparición de tumores.

En este contexto, se reconoce a los genes DLAII como la región mejor caracterizada que evidencia su participación en el desarrollo de los tumores (Chaudhuri et al., 2000; Harrath et al., 2006; Yang et al., 2011), es decir, los tumores utilizan estrategias para evadir el sistema inmunitario disminuyendo la expresión de antígenos en su superficie unidos al DLA, dificultando su reconocimiento por parte de los linfocitos T, este proceso se conoce como escape inmunitario (Ahmadi et al., 2024).

Por otra parte, las interleucinas y su regulación genética también tienen un papel importante en el desarrollo de patologías no infecciosas (Barragán Sánchez et al., 2025). A manera de ejemplo, ciertas interleucinas

como la IL6, IL8 e IL10 pueden actuar como inmunopromotores activando el sistema inmunitario para atacar células cancerosas o como inmunosupresores permitiendo la supervivencia, proliferación y metástasis de células tumorales, no obstante, en el caso de enfermedades autoinmunes, sus efectos varían de acuerdo a la enfermedad, por ejemplo un incremento de IL10 en lupus eritematoso sistémico contribuye a la patogenia de la enfermedad (Angelo y Kurzrock, 2007; Hamidullah et al., 2012; Gelaleti et al., 2012; Ma et al., 2017; Copiolo et al., 2018). Por otro lado, a la IL17 se le relaciona con procesos inflamatorios crónicos de autoinmunidad y respuesta antitumoral. Esta, según Perry et al. (2011) además de su papel inflamatorio en casos de lupus en humanos, modula la respuesta de los linfocitos B, interfiriendo con el proceso de selección clonal que permite eliminar linfocitos B autorreactivos, lo que conduce a una mayor producción de autoanticuerpos, contribuyendo a la patogénesis de enfermedades autoinmunes.

En los estudios presentados en esta revisión, se advierte la asociación de alelos de los genes del DLA clase II en la predisposición al desarrollo de enfermedades autoinmunes y neoplásicas (Tabla 1 y 2). Destaca particularmente un alelo de riesgo común (*DQA1*006*) asociado a diabetes en perros Terrier tibetano (Kennedy et al., 2007), hipoadrenocorticismo en Retriever de Nueva Escocia (Hughes et al., 2010), Poodle (Safra et al., 2011), Springer spaniel, cocker spaniel (Massey et al., 2013) así como a queratitis crónica superficial en Pastor Alemán (Jokinen et al., 2011) en tanto se identifica como alelo de protección contra diabetes en las razas cocker spaniel y Border terrier (Denyer et al., 2020). Lo mismo sucede con el alelo *DQA1*001.01*, pues coincide en distintas razas vinculados con diferentes enfermedades autoinmunes como hipoadrenocorticismo (Treeful et al., 2019; Massey et al., 2013; Gershony et al., 2019) y tiroiditis linfocítica autoinmune

(Wilbe et al., 2010). Esto sugiere que la función del alelo difiere entre las razas en las diversas enfermedades, probablemente debido a las interacciones genéticas dadas por las combinaciones con otros genes del DLA o de otras partes del genoma o bien por presiones selectivas distintas. En resumen, lo que es dañino en una raza podría ser beneficioso en otro o en todo caso neutro. Aunque se necesitan más factores genéticos para entender la expresión completa de la enfermedad, los hallazgos pueden ser un buen indicador temprano de la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y neoplásicas en perros.

Investigadores como Kennedy et al. (2006b, 2007) y Catchpole et al. (2013) atribuye sus resultados a la heterogeneidad entre razas, lo que indica la alta variabilidad genética presente en los genes DLA dentro de una población, incluyendo las diferentes razas. Esta variabilidad es crucial para la defensa inmunológica, ya que permite al sistema reconocer una amplia gama de patógenos. Es una manifestación de la evolución y adaptación de las poblaciones a diferentes entornos y desafíos inmunológicos, con implicaciones importantes para la salud individual y colectiva. En contraste, la homocigosidad reportada por Wilbe et al. (2009), Hughes et al. (2010), Jokinen et al. (2011), Safra et al. (2011), Massey et al. (2013) y Vaheedi et al. (2019) producto de cruce entre consanguíneos con el fin de conservar características y genes específicas en ciertas razas puras (cría selectiva-endogamia), trae como consecuencia una diversidad genética limitada en el DLA y por ende una capacidad reducida del animal a responder frente a patógenos, aumentando el riesgo a presentar enfermedades (Ardanaz, 2008; Letko et al., 2023; Miyamae et al., 2023).

Tabla 1. Genes DLA relacionados con enfermedades autoinmunes en caninos

Enfermedad	Razas	Genes DLA II de riesgo	Genes DLA protectivos	Autor	
Diabetes canina	Samoyedo	DRB1*009/DQA1*001/ DQB1*008	-	Kennedy et al., 2006b Kennedy et al., 2007	
	Terrier tibetano	DRB1*015/DQA1*006/ DQB1*023	-		
	Terrier cairn	DRB1*002/DQA1*009/ DQB1*001	-		
	Samoyedo	DRB1*009/DQA1*001/ DQB1*008	DQA1*004/DQB1*013	Catchpole et al., 2008	
	Terrier tibetano				
	Terrier cairn				
	Samoyedo	Sin hallazgos	-	Denyer et al., 2020	
	Terrier tibetano				
	Terrier cairn				
	Cocker spaniel	-	haplotipo 19, DRB1*015:01/ DQA1*006:01/ DQB1*020:02		
	Border terrier				
Hipoadrenocortici- cismo	Retriever de Nueva Escocia	DRB1*015:02/ DQA1*006:01/ DQB1*023:01	-	Hughes et al., 2010	
	Poodle	DRB1*015:01/DQA1*006:01/ DQB1*023:01	-	Safra et al., 2011	
	Springer spaniel	DRB1*015:01/DQA1*006:01/ DQB1*023:01	-	Massey et al., 2013	
	Cocker spaniel				
	Poodle	Machos	-	Treeful et al., 2019	
		DRB1*015:01/DQA1*006:01/ DQB1*023:01			
		Hembras			
		DRB1*009:01/DQA1*001:01/ DQB1*008:01:1			
	Labrador	DRB1*001:01/DQA1*001:01/ DQB1*002:01	-	Massey et al., 2013	
	West Highland White Terrier				
	West Highland White Terrier	DRB1*001:01/DQA1*001:01/ DQB1*002:01	-	Gershony et al., 2019	
	Leonberger				
	Collies barbudos	DRB1*009:01/DQA1*001:01/ DQB1*008:02	-	Gershony et al., 2019	

Complejo lupus eritomatoso	Retriever de Nueva Escocia	DRB1*006:01/DQA1*0050:11/ DQB1*020:01	-	Wilbe et al., 2009
Tiroiditis linfocítica autoinmune	Doberman pinscher	DRB1*012:01/DQA1*001:01/ DQB1*002:01	-	Kennedy et al., 2006b
	Schnauzer gigante	DRB1*012:01/DQA1*001:01/ DQB1*002:02	DRB1*013:01/ DQA1*003:01/ DQB1*005:00	Sundberg (2012)
	Schnauzer gigante	DRB1*012:01/DQA1*001:01/ DQB1*002:01	DRB1*013:01/ DQA1*003:01/ DQB1*005:01	Wilbe et al., 2010
Queratitis crónica superficial	Pastor Alemán	DRB1 *015:01/DQA1 *006:01/ DQB1 *003:01	-	Jokinen et al., 2011 Barrientos et al., 2013

Tabla 2. Genes DLA relacionados con enfermedades neoplásicas en caninos

Enfermedad	Razas	Genes DLA II de riesgo	Genes DLA protectivos	Autor
Carcinoma de la glándula del saco anal	Cocker spaniel	DLA-DQB1*007:01	DLA-DQB1*020:01	Aguirre-Hernández <i>et al.</i> , 2010
Tumor glandular mamario	-	DLA-DRB1.2	-	Vahedi <i>et al.</i> , 2019

Aun cuando es necesario identificar otros factores genéticos asociados a las enfermedades autoinmunes y neoplásicas, los aspectos descritos adquieren relevancia en la medicina veterinaria en la reducción de la incidencia, prevención y control de enfermedades de animales en riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, lo mismo que para la selección de animales con características deseables (Cole et al., 2016; Gershony et al., 2019). Investigaciones recientes llevadas por Konno et al. (2026) en perros de raza Beagle han permitido el análisis de las secuencias completas de los genes DLAI y DLAII mediante técnicas de genotificación. Sus resultados son promisorios,

pues aportan evidencia significativa para comprender la relación entre el polimorfismo DLA completo y la heterogeneidad de la respuesta inmune en perros.

CONCLUSIONES

Los hallazgos en los estudios analizados muestran asociación de alelos DLA con diferentes enfermedades autoinmunes y neoplásicas en perros de diversas razas.

El alto polimorfismo del DLA es un mecanismo de defensa evolutivo, en tanto la homocigosidad observada

con una mayor frecuencia es el resultado de la cría selectiva para preservar rasgos de razas puras, lo que se correlaciona con una diversidad genética limitada en el DLA, aumentando el riesgo a diversas patologías autoinmunes y neoplásicas.

Aunque la identificación de haplotipos de riesgo es un indicador temprano de susceptibilidad, la complejidad de la patogénesis de estas enfermedades, que involucra interacciones genéticas y factores externos, sugiere la necesidad de un muestreo más riguroso y análisis más profundos en futuras investigaciones.

Es indudable que la participación de los genes del DLA involucrados en la presentación antigénica a los linfocitos T, constituyen un recurso en la detección de animales resistentes o susceptibles a enfermedades y, por ende, un método factible para la prevención y control de estas, así como para la selección de animales en riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., y Pillai, S. (2023). *Basic immunology* (7.^a ed.). Elsevier.
- Adams, V. J., Evans, K. M., Sampson, J., y Wood, J. L. N. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 512–524. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x>
- Aguirre Hernández, J., Polton, G., Kennedy, L. J., y Sargan, D. R. (2010). Association between anal sac gland carcinoma and dog leukocyte antigen-DQB1 in the English Cocker Spaniel. *Tissue Antigens*, 76(6), 476–481. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01554.x>
- Ahmadi, M., Abbasi, R., y Rezaie, J. (2024). Tumor immune escape: Extracellular vesicles roles and therapeutics application. *Cell Communication and Signaling*, 22, 9. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01370-3>
- Angelo, L. S., y Kurzrock, R. (2007). Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clinical Cancer Research*, 13, 2825–2830. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2416>
- Ariyaratna, H., Aberdein, D., Thomson, N., Gibson, I., y Munday, J. (2022). Canine mammary gland disease in New Zealand: A review of samples from 797 dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 70(2), 95–100. <https://doi.org/10.1080/00480169.2021.2004953>
- Bacci, B., Brunetti, B., Maino, C., Martinoli, G., Bacon, N. J., y Avallone, G. (2024). The immune contexture in canine anal sac adenocarcinoma: Immunohistochemical quantification of tumor-infiltrating lymphocytes and tumor-associated macrophages with image analysis. *Animals*, 14(24), 3696. <https://doi.org/10.3390/ani14243696>
- Baghizadeh, A., Bahaaddini, M., Mohamadabadi, M. R., y Askari, N. (2009). Allelic variations in exon 2 of caprine MHC class II DRB3 gene in Raeini Cashmere goat. *American-Eurasian Journal of Agricultural and Environmental Sciences*, 6(4), 454–459.
- Barragán Sánchez, P., Balastegui, M. T., Marín García, P. J., y Llobat, L. (2025). Genetic regulation of immune response in dogs. *Genes*, 16(7), 764. <https://doi.org/10.3390/genes16070764>
- Barrientos, L. S., Zapata, G., Crespi, J. A., Posik, D. M., Díaz, S., It, V., Peral-García, P., y Giovambattista, G. (2013). A study of the association between chronic superficial keratitis and polymorphisms in the upstream regulatory regions of DLA-DRB1, DLA-DQB1 and DLA-DQA1. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 156(3–4), 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.10.009>
- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., y Schulman, R. (2018). AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1–21. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>
- Bronden, L. B., Nielsen, S. S., Toft, N., y Kristensen, A. T. (2010). Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Veterinary Record*, 166, 586–590. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>

- Burón, H. J. S., y Suárez, F. G. M. (2018). Mecanismos epigenéticos en la plasticidad y flexibilidad de los linfocitos T CD4. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(1), 42–50.
- Cassali, G. D., Lavalle, G. E., Nardi, A. B. D., Ferreira, E., Estrela Lima, A., Alessi, A. C., Daleck, C. R., Salgado, B. S., Fernandes, C. G., Sobral, R. A., **et al.** (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(2), 153–180. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v17i3p152-163>
- Catchpole, B., Adams, J. P., Holder, A. L., Short, A. D., Ollier, W. E. R., y Kennedy, L. J. (2013). Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *The Veterinary Journal*, 195(2), 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.11.013>
- Catchpole, B., Kennedy, L. J., Davison, L. J., y Ollier, W. E. R. (2008). Canine diabetes mellitus: From phenotype to genotype. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 4–10. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x>
- Chaudhuri, S., Cariappa, A., Tang, M., Bell, D., Haber, D. A., Isselbacher, K. J., Finkelstein, D., Forcione, D., y Pillai, S. (2000). Genetic susceptibility to breast cancer: HLA DQB03032 and HLA DRB111 may represent protective alleles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(21), 11451–11454. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.21.11451>
- Chávez, S. F. R., Rojas-Lemus, M., Fortoul, V. T. I., y Tenorio, Z. E. P. (2017). Células T reguladoras tímicas: Su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 36–44.
- Choi, J., Yoo, M. J., Park, S. Y., y Seol, J. W. (2023). Antitumor effects of esculetin, a natural coumarin derivative, against canine mammary gland tumor cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Veterinary Sciences*, 10(2), 84. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020084>
- Clavijo Maldonado, A., Pérez Zapata, J. M., Ferreira, E., Vargas Hernández, C., y Rivera Páez, F. A. (2020). Tumor mamario canino: Factores de riesgo y su influencia epidemiológica en Manizales, Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, 25(3), 98–107. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1888>
- Copio, J. C., Porporatto, C., Lazara, D. X., 2018, Inmunología e inmunopatología: Desde la complejidad biomolecular hacia la simplificación conceptual. 1ª. edición. Ed. Brujas, Córdoba.
- Cubides, H. H., Mora, K. C. M., Parra, I. L. V., y Londoño, P. J. (2015). Perfil de citocinas relacionadas con linfocitos Th17: Rol fisiopatológico y potencial uso como biomarcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(4), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.08.002>
- Davis, B. W., y Ostrander, E. A. (2014). Domestic dogs and cancer research: A breed-based genomics approach. *ILAR Journal*, 55, 59–68.
- Davison, L. J., Herrtage, M. E., y Catchpole, B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 156(15), 467–471. <https://doi.org/10.1136/vr.156.15.467>
- Davison, L. J., Weenink, S. M., Christie, M. R., Herrtage, M. E., y Catchpole, B. (2008). Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 126, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.06.016>

- Debenham, S. L., Hart, E. A., Ashurst, J. L., Howe, K. L., Quail, M. A., Ollier, W. E., y Binns, M. M. (2005). Genomic sequence of the class II region of the canine MHC: Comparison with the MHC of other mammalian species. *Genomics*, 85, 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.09.009>
- Denyer, A. L., Massey, J. P., Davison, L. J., Ollier, W. E., Catchpole, B., y Kennedy, L. J. (2020). Dog leucocyte antigen (DLA) class II haplotypes and risk of canine diabetes mellitus in specific dog breeds. *Canine Medicine and Genetics*, 7, 15. <https://doi.org/10.1186/s40575-020-00093-9>
- Diaz, S., Giovambattista, G., y Peral-García, P. (2005). Polymorphisms of the upstream regulatory region of the major histocompatibility complex DRB genes in domestic horses. *International Journal of Immunogenetics*, 32(2), 91–98. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2005.00496.x>
- Ergin, I., Sainkaplan, S., y Şenel, O. O. (2021). Clinical assessment of chronic superficial keratitis (Überreiter's syndrome) in dogs: A retrospective study (2012–2019). *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 70(2), 185–195. <https://doi.org/10.51607/22331360.2021.70.2.185>
- Farhood, B., Najafi, M., y Mortezaee, K. (2018). CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8509–8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>
- Gelaleti, G. B., Jardim, B. V., Leonel, C., Moschetta, M. G., y Zuccari, D. A. (2012). Interleukin-8 as a prognostic serum marker in canine mammary gland neoplasias. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 146, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2012.02.005>
- Gershony, L. C., Belanger, J. M., Hytönen, M. K., Lohi, H., Famula, T. R., y Oberbauer, A. M. (2020). Genetic characterization of Addison's disease in bearded collies. *BMC Genomics*, 21(1), 833. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07243-0>
- Gershony, L. C., Belanger, J. M., Short, A. D., Le, M., Hytönen, M. K., Lohi, H., Famula, T. R., Kennedy, L. J., y Oberbauer, A. M. (2019). DLA class II risk haplotypes for autoimmune diseases in the bearded collie offer insight into autoimmunity signatures across dog breeds. *Canine Medicine and Genetics*, 6, 2. <https://doi.org/10.1186/s40575-019-0070-7>
- Goff, S. L., y Danforth, D. N. (2021). The role of immune cells in breast tissue and immunotherapy for the treatment of breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 21(1), e63–e73. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.06.011>
- Gutiérrez, P. J. A. (2010). *Inmunología veterinaria*. Manual Moderno.
- Guzmán, R. P. J., Bennaim, M., Shiel, R. E., y Mooney, C. T. (2022). Diagnosis of canine spontaneous hypoadrenocorticism. *Canine Medicine and Genetics*, 9, 6. <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00119-4>
- Hamidullah, Changkija, B., y Konwar, R. (2012). Role of interleukin-10 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1855-x>
- Handunnetthi, L., Ramagopalan, S. V., Ebers, G. C., y Knight, J. C. (2010). Regulation of major histocompatibility complex class II gene expression, genetic variation and disease. *Genes and Immunity*, 11(2), 99–112. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.83>
- Hansson-Hamlin, H., y Lilliehöök, I. A. (2009). Possible systemic rheumatic disorder in the Nova Scotia Duck Tolling Retriever. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-51-16>

- Holder, A. L., Kennedy, L. J., Ollier, W. E. R., y Catchpole, B. (2015). Breed differences in development of anti-insulin antibodies in diabetic dogs and investigation of the role of dog leukocyte antigen (DLA) genes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 167(3–4), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.07.014>
- Hughes, A. M., Jokinen, P., Bannasch, D. L., Lohi, H., y Oberbauer, A. M. (2010). Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Tissue Antigens*, 75(6), 684–690. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01440.x>
- Ishina, I. A., Zakharova, M. Y., Kurbatskaia, I. N., Mamedov, A. E., Belogurov, A. A., y Gabibov, A. G. (2023). MHC class II presentation in autoimmunity. *Cells*, 12(2), 314. <https://doi.org/10.3390/cells12020314>
- Jokinen, P., Rusanen, E. M., Kennedy, L. J., y Lohi, H. (2011). MHC class II risk haplotype associated with canine chronic superficial keratitis in German Shepherd dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 140(1–2), 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.11.007>
- Kennedy, L. J., Altet, L., Angles, J. M., Barnes, A., Carter, S. D., Francino, O., Gerlach, J. A., Happ, G. M., Ollier, W. E., Polvi, A., Thomson, W., y Wagner, J. L. (2000). Nomenclature for factors of the dog major histocompatibility system (DLA): First report of the ISAG DLA Nomenclature Committee. *Animal Genetics*, 31(1), 52–61.
- Kennedy, L. J., Huson, H. J., Leonard, J., Angles, J. M., Fox, L. E., Wojciechowski, J. W., Yuncker, C., y Happ, G. M. (2006a). Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue Antigens*, 67, 53–56. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00518.x>
- Kennedy, L. J., Ollier, W. E., Marti, E., Wagner, J. L., y Storb, R. F. (2012). Canine immunogenetics. En E. A. Ostrander, U. Giger, y K. Lindblad-Toh (Eds.), *The genetics of the dog* (2.^a ed., pp. 91–135). CABI.
- Kennedy, L. J., Willard, M. D., Cardinet, G. H., y Lindstrom, J. (2006b). Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 68, 467–476. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.00716.x>
- Kennedy, L., Barnes, A., Short, A., Brown, J., Lester, S., Seddon, J., Fleeman, L., Francino, O., Brkljacic, M., y Knyazev, S. (2007). Canine DLA diversity: I. New alleles and haplotypes. *Tissue Antigens*, 69, 272–288. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.00779.x>
- Kennedy, L. J., Barnes, A., Ollier, W. E., y Day, M. J. (2006c). Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue Antigens*, 68, 502–508. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.00715.x>
- Kim, J. H., Furrow, E., Ritt, M. G., Utz, P. J., Robinson, W. H., Yu, L., **et al.** (2016). Anti-insulin immune responses are detectable in dogs with spontaneous diabetes. *PLoS ONE*, 11(3), e0152397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152397>
- Konno, H., Miyamae, J., Kajitani, R., Kugou, K., Kataoka, H., Akai, M., Ishizaka, T., y Chiba, K. (2026). PacBio long-read amplicon sequencing of dog leukocyte antigen genes at full-length level in Beagle dogs. *Experimental Animals*, 1341–1357. <https://doi.org/10.1538/expanim.25-0111>

- Kumar, P., Kumari, R. R., Kumar, M., Kumar, S., y Chakrabarti, A. (2014). Current practices and research updates on diabetes mellitus in canine. *Veterinary World*, 7(11), 952–959. <https://doi.org/10.14202/vet-world.2014.952-959>
- Lang, H. P., Osum, K. C., & Friedenberg, S. G. (2024). A review of CD4+ T cell differentiation and diversity in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 275, 110816. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2024.110816>
- Ma, Y., Ren, Y., Dai, Z. J., Wu, C. J., Ji, Y. H., & Xu, J. (2017). IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26, 421–426. <https://doi.org/10.17219/acem/62120>
- Massey, J., Boag, A., Short, A. D., Scholey, R. A., Henthorn, P. S., Littman, M. P., Husebye, E., Catchpole, B., Pedersen, N., Mellersh, C. S., Ollier, W. E. R., & Kennedy, L. J. (2013). MHC class II association study in eight breeds of dog with hypoadrenocorticism. *Immunogenetics*, 65(4), 291–297. <https://doi.org/10.1007/s00251-013-0680-2>
- Miyamae, J., Okano, M., Katakura, F., Kulski, J. K., Moritomo, T., & Shiina, T. (2023). Large-scale polymorphism analysis of dog leukocyte antigen class I and class II genes (DLA-88, DLA-12/88L and DLA-DRB1) and comparison of the haplotype diversity between breeds in Japan. *Cells*, 12(5), 809. <https://doi.org/10.3390/cells12050809>
- Monteiro, L. N., dos Reis, D. C., Salgado, B. S., & Cassali, G. D. (2021). Clinical significance and prognostic role of tumor-associated macrophage infiltration according to histologic location in canine mammary carcinomas. *Research in Veterinary Science*, 135, 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.010>
- Monticelli, S., Lee, D. U., Nardone, J., Bolton, D. L., & Rao, A. (2005). Chromatin-based regulation of cytokine transcription in Th2 cells and mast cells. *International Immunology*, 17(11), 1513–1524. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh329>
- Moon, C. H., Kim, D. H., Yun, S. H., Lee, H. B., & Jeong, S. M. (2022). Assessment of prognostic factors in dogs with mammary gland tumors: 60 cases (2014–2020). *Korean Journal of Veterinary Research*, 62, e18. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20210046>
- Niels, C. P., Liu, H., Greenfield, D. L., & Echols, L. G. (2012). Multiple autoimmune diseases syndrome in Italian Greyhounds: Preliminary studies of genome-wide diversity and possible associations within the dog leukocyte antigen (DLA) complex. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 145(1–2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.11.015>
- Perry, D., Peck, A. B., Carcamo, W. C., Morel, L., & Nguyen, C. Q. (2011). The current concept of T(H)17 cells and their expanding role in systemic lupus erythematosus. *Arthritis*, 2011, 810649. <https://doi.org/10.1155/2011/810649>
- Punt, J., Stranford, S. A., Jones, P. P., & Owen, J. A. (2020). *Kuby. Inmunología* (8.ª ed.). McGraw-Hill.
- Repasy, A. B., Selmic, L. E., & Kisseberth, W. C. (2022). Canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma: A review. *Topics in Companion Animal Medicine*, 50, 100682. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2022.100682>

- Ringstad, N. K., Lingaas, F., & Thoresen, S. I. (2022). Breed distributions for diabetes mellitus and hypothyroidism in Norwegian dogs. *Canine Medicine and Genetics*, 9, 9. <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00121-w>
- Roitt, I. M., Brostoff, J., & Male, D. (2004). *Inmunología* (9.^a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Safra, N., Pedersen, N. C., Wolf, Z., Johnson, E. G., Liu, H. W., Hughes, A. M., Young, A., & Bannasch, D. L. (2011). Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *The Veterinary Journal*, 189(2), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.023>
- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., & Romero, L. (2015). Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002–2012: A growing animal health problem. *PLoS ONE*, 10(5), e0127381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127381>
- Srisawat, W., Pringproa, K., Prachasilchai, W., Thongtharb, A., & Sthitmatee, N. (2024). Epidemiology and classification of canine and feline mammary gland tumors: A histopathological survey of 437 mammary gland tumor biopsies performed in a secondary care hospital in Chiang Mai, Thailand from 2012 to 2019. *PeerJ*, 12, e17077. <https://doi.org/10.7717/peerj.17077>
- Sundberg, K. (2012). *Unraveling the genetics of lymphocytic thyroiditis* (Doctoral thesis). Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Swedish University of Agricultural Sciences. <https://res.slu.se/id/publ/79035>
- Thursz, M. (2000). Genetic susceptibility in infectious diseases. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews*, 17, 253–264.
- Tizard, I. R. (2024). *Veterinary immunology* (11th ed.). Elsevier.
- Tkaczyk-Wlizło, A., Śmiech, A., Kowal, K., Różańska, D., & Ślaska, B. (2023). Histopathological evaluation of canine mammary gland tumours: A study of 92 cases. *Medycyna Weterynaryjna*, 79(7), 356–363. <https://doi.org/10.21521/mw.6771>
- Treeful, A. E., Rendahl, A. K., & Friedenberg, S. G. (2019). DLA class II haplotypes show sex-specific associations with primary hypoadrenocorticism in Standard Poodle dogs. *Immunogenetics*, 71(5–6), 373–382. <https://doi.org/10.1007/s00251-019-01113-0>
- Vahedi, S. M., Nikbakht, G., Jamshidi, S., Lankarani, L., Alimi, N., & Esmailnejad, A. (2019). Association between DLA-DRB1.2 allelic diversity and development of mammary gland tumors in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0491-z>
- Vaitaitis, G., Webb, T., Webb, C., Sharkey, C., Sharkey, S., Waid, D., & Wagner, D. H. (2024). Canine diabetes mellitus demonstrates multiple markers of chronic inflammation including Th40 cell increases and elevated systemic-immune inflammation index, consistent with autoimmune dysregulation. *Frontiers in Immunology*, 14, 1319947. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1319947>
- Wagner, J. L. (2003). Molecular organization of the canine major histocompatibility complex. *Journal of Heredity*, 94(1), 23–26. <https://doi.org/10.1093/jhered/esg002>
- Wilbe, M., & Andersson, G. (2012). MHC class II is an important genetic risk factor for canine systemic lupus erythematosus (SLE)-related disease: Implications for reproductive success. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(Suppl. 1), 27–30. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01962.x>

- Wilbe, M., Jokinen, P., Hermanrud, C., Kennedy, L. J., Strandberg, E., Hansson-Hamlin, H., Lohi, H., & Andersson, G. (2009). MHC class II polymorphism is associated with a canine SLE-related disease complex. *Immunogenetics*, 61, 557–564. <https://doi.org/10.1007/s00251-009-0387-6>
- Wilbe, M., Sundberg, K., Hansen, I. R., Strandberg, E., Nachreiner, R. F., Hedhammar, Å., Kennedy, L. J., Andersson, G., & Björnerfeldt, S. (2010). Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. *Tissue Antigens*, 75(6), 712–719. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01449.x>
- Williams, D. L. (2005). Major histocompatibility class II expression in the normal canine cornea and in canine chronic superficial keratitis. *Veterinary Ophthalmology*, 8(6), 395–400. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2005.00412.x>
- Wohlsein, J. C., & Tipold, A. (2023). Steroid-responsive meningitis-arteritis: What have we learned since 2010? A narrative review. *The Veterinary Journal*, 300–302, 106030. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.106030>
- Yang, X. X., Pan, H. Z., Li, P. Y., Li, F. X., Xu, W. W., Wu, Y. S., Yao, G. Y., & Li, M. (2011). HLA class II variants in Chinese breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(11), 3075–3079.
- Zhou, Y., Sun, W., Qin, Z., Guo, S., Kang, Y., Zeng, S., & Yu, L. (2020). LncRNA regulation: New border in epigenetic solutions to drug chemoresistance. *Biochemical Pharmacology*, 189, 114228. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114228>
- Zhou, M., & Ouyang, W. (2003). The functional role of GATA-3 in Th1 and Th2 differentiation. *Immunologic Research*, 28, 25–37. <https://doi.org/10.1385/IR:28:1:25>

