REVISTA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOMEDICINA

ARTÍCULO DE REVISIÓN
PUBLICADO: 18-08-2026
DOI: 10.29105/rcfb7.1-409

VARIANTES DE PDCD1 (PD-1) EN CÁNCER: COMPARACIÓN LATINOAMÉRICA-ASIA Y BRECHA DE DATOS EN POBLACIÓN MEXICANA

Andre Isabel Briano-Martínez[1], Bryan Alejandro Espinosa-Rodríguez[2], Isaías Balderas-Rentería[3]*

1. Laboratorio de Biotecnología, Vitagénesis S.A. de C.V., Monterrey., Nuevo León, México.
2. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Centro de Laboratorios Especializados, Laboratorio de Biofarmacia, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.
3. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Laboratorio de Farmacología Molecular y Modelos Biológicos, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

* Correspondencia: isaias.balderasrn@uanl.edu.mx

RESUMEN

El eje del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1/ PDCD1 por sus siglas en inglés) y su ligando PD-L1 está asociado con la modulación, la activación linfocitaria y la evasión tumoral; en Latinoamérica, la evidencia genética se encuentra sesgada respecto a la influencia de la vía PD-1/PD-L1. Objetivo: Integrar la evidencia disponible y comparar la composición genotípica de variantes de PDCD1 entre grupos étnicos y tipos de cáncer, con énfasis en la comparación Latinoamérica–Asia, e identificar variantes genotípicas de interés para su validación en poblaciones con ancestría genéticamente mixta. Metodología: se armonizaron conteos genotípicos publicados en casos oncológicos para PDCD1 (rs2227981, rs7421861, rs2227982); se construyeron tablas 2×3 (etnia × genotipo; tipo × genotipo), se aplicó chi-cuadrada y se estimó el tamaño de efecto mediante V de Cramér (V); se derivaron frecuencias alélicas y heterocigosidad. Resultados: se observó heterogeneidad con efectos pequeños a pequeños–medianos: por etnia, V=0.152 (rs2227981), 0.203 (rs7421861) y 0.242 (rs2227982); por tipo, V=0.138, 0.226 y 0.173, respectivamente. Destacó en rs7421861 una mayor frecuencia del alelo G en población mexicana que en asiática (0.744 vs 0.614), mientras que en rs2227981 G fue ligeramente mayor en Asia que en caucásicos (0.657 vs 0.645). Se identificaron perfiles por tumor (pulmón AG↑/GG↓ en rs7421861; cérvix AA↑, mama AG↑ y colon GG↑ en rs2227981). Conclusiones: los datos describen heterogeneidad de la composición genotípica en entre tipos de cáncer y priorizan la validación en cohortes mexicanas caso–control con control de ancestría e integración de correlaciones moleculares.

Palabras clave: Cáncer; Grupos Étnicos; México; Polimorfismo de Nucleótido Único; Receptor de Muerte Programada 1.

REVISTA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOMEDICINA

ARTÍCULO DE REVISIÓN
PUBLICADO: 18-08-2026
DOI: 10.29105/rcfb7.1-409

VARIANTES DE PDCD1 (PD-1) EN CÁNCER: COMPARACIÓN LATINOAMÉRICA-ASIA Y BRECHA DE DATOS EN POBLACIÓN MEXICANA

Andre Isabel Briano-Martínez[1], Bryan Alejandro Espinosa-Rodríguez[2], Isaías Balderas-Rentería[3]*

1. Laboratorio de Biotecnología, Vitagénesis S.A. de C.V., Monterrey., Nuevo León, México.
2. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Centro de Laboratorios Especializados, Laboratorio de Biofarmacia, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.
3. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Laboratorio de Farmacología Molecular y Modelos Biológicos, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

* Correspondencia: isaias.balderasrn@uanl.edu.mx

ABSTRACT

The programmed cell death receptor 1 (PD-1/PDCD1) axis and its ligand PD-L1 are associated with modulation, lymphocyte activation, and tumor evasion; in Latin America, genetic evidence is biased with respect to the influence of the PD-1/PD-L1 pathway. Objective: To integrate the available evidence and compare the genotypic composition of PDCD1 variants across ethnic groups and cancer types, with an emphasis on Latin America–Asia comparisons, and to identify genetic variants of interest for future validation in populations with admixed ancestry. Methodology: Genotypic counts published in cancer cases for PDCD1 (rs2227981, rs7421861, rs2227982) were harmonized; 2×3 tables (ethnicity × genotype; type × genotype) were constructed, chi-square was applied, and effect size was estimated using Cramér's V (V); additionally, allele frequencies and heterozygosity were derived. Results: Heterogeneity with small to small-medium effects was observed: by ethnicity, V=0.152 (rs2227981), 0.203 (rs7421861), and 0.242 (rs2227982); by type, V=0.138, 0.226, and 0.173, respectively. In rs7421861, a higher frequency of the G allele was observed in the Mexican population than in the Asian population (0.744 vs. 0.614), while in rs2227981, G was slightly higher in Asia than in Caucasians (0.657 vs. 0.645). Tumor profiles were identified (lung AG↑/GG↓ in rs7421861; cervix AA↑, breast AG↑, and colon GG↑ in rs2227981). Conclusions: The data describe variation across genotype composition in cases and prioritize validation in Mexican case-control cohorts with ancestry control and integration of molecular correlations.

Keywords: Cancer; Ethnic Groups; Mexico; Single Nucleotide Polymorphism; Programmed Death Receptor 1

INTRODUCCIÓN

El eje PD-1/PD-L1 constituye un centro de convergencia de señales de regulación inmunitaria que integra señales de activación del TCR/CD28 con estímulos tisulares inflamatorios. En linfocitos T activados y en estados de agotamiento, y se favorece fenotipos T disfuncionales redistribuyendo las poblaciones inmunes y reconfigurando la composición inmunocelular[1-7].

Más allá de la regulación somática, la variación germinal en PDCD1/CD274 puede modular los umbrales de ese circuito. En PDCD1, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs *del inglés single nucleotide polymorphisms*) como rs2227981 (PD-1.5), rs2227982 (PD-1.9) y rs7421861 han mostrado asociaciones con susceptibilidad oncológica o rasgos inmunitarios en metanálisis multicohorte, con heterogeneidad por población e histología[8,9]. En CD274, variantes no codificantes en la 3′UTR (como rs4143815 y rs2297136) se han vinculado a modulación postranscripcional (sitios de miRNA) y diferencias de expresión, sin embargo, la consistencia de estas señales varía entre poblaciones y tipos tumorales, provocando que con frecuencia falten conteos genotípicos comparables[10, 11].

Este aspecto es especialmente relevante en Latinoamérica (LatAm), macroregión con alta mezcla (aportes europeos, indígenas americanos y africanos) a nivel molecular que persiste incluso en poblaciones urbanas. En México, la ancestría indígena es heterogénea a escala regional (Altiplano, Península de Yucatán, gradiente Norte-Sur) y se refleja en el genoma mestizo, con implicaciones biomédicas y potencial de confusión genética en estudios de asociación[12,13]. Dado que las frecuencias alélicas y, en ocasiones, la estructura de los patrones desequilibrio de ligamiento (LD) entre los SNPs candidatos difieren entre superpoblaciones (AMR, EAS, EUR, AFR, SAS), la interpretación por población es obligada[14,15]. Además, la carga oncológica en México y América Latina recae en tumores donde el eje PD-1/PD-L1 tiene relevancia inmunobiológica (mama, pulmón, colorrectal, próstata, cérvix/estómago), lo que subraya la utilidad de biomarcadores que integren biología de la vía y contexto poblacional[16].

La evidencia disponible presenta vacíos: (i) predominio de estudios en cohortes asiáticas con tamaños muestrales grandes, donde varias señales emergen o cambian de dirección al estratificar por etnia; (ii) series fragmentadas en Latinoamérica, con mayor uniformidad para PDCD1 (p. ej., reportes mexicanos en melanoma cutáneo) que para CD274 (algunas series brasileñas en NSCLC admix), y (iii) ausencia frecuente de conteos genotípicos por etnia/histología y de control de ancestría, lo que limita comparaciones homogéneas y estimación de riesgo[8–11, 17]. Estos vacíos impiden construir inferencias causales robustas y aconsejan enfoques descriptivos y comparativos que identifiquen señales de heterogeneidad como paso previo a estudios caso-control estandarizados.

Este trabajo compila el estado del arte de polimorfismos en PDCD1 (PD-1) con énfasis poblacional en México/LatAm y comparación con Asia, y organiza evidencia cuantitativa “solo-casos” allí donde existen conteos genotípicos comparables. De forma específica, se (i) priorizan rs2227981, rs2227982 y rs7421861 (PD-1) como núcleos analizables; (ii) se contrastan distribuciones genotípicas por etnia (Latino América vs. Asia) y por tipo de cáncer mediante χ^2 y V de Cramér (tamaño de efecto); y (iii) se discuten lagunas y oportunidades para variantes adicionales (p. ej., rs2297136, rs4742098, rs2890657/rs2890658), subrayando la necesidad de controles, modelado de ancestría y correlatos moleculares en cohortes mexicanas. Esta aproximación no pretende inferir riesgo causal, sino identificar polimorfismos en coherentes con un eje inmunológico afectado por el microambiente y constitución genética del huésped[1,4,8-12].

EJE PD-1/PD-L1: FUNDAMENTOS INMUNOLÓGICOS Y CLÍNICOS

El eje PD-1-PD-L1/PD-L2 funciona como amortiguador del sistema inmune: integra la señal de activación del TCR/CD28 con señales de daño e inflamación del tejido, también aparece en B y NK; sus ligandos PD-L1 (CD274; Q9NZQ7) y PD-L2 (PDCD1LG2) se expresan en células presentadoras de antígeno y, en cáncer, en células tumorales y estromales[1-3]. El resultado no es binario, sino un ajuste fino del tono inmunitario que condiciona densidad, fenotipo y eficacia del infiltrado T.

En la célula T, la unión PD-1-ligando fosforila los motivos ITIM/ITSM y recluta SHP-2 (±SHP-1), lo que desfosforila efectores proximales del TCR/CD28 (CD3ζ, ZAP70, PI3K-p85) y suprime los ejes PI3K–AKT–mTOR y RAS–MEK–ERK; de forma coordinada se atenúan NF-κB, NFAT y AP-1, con descenso de IL-2, proliferación y citotoxicidad, y un programa transcripcional de agotamiento (p. ej., BATF/TOX)[4-5, 11-12]. Este circuito se acopla a un reajuste metabólico característico del agotamiento, consolidando una fracción T menos efectora[1].

La expresión tumoral de PD-L1 proviene de dos entradas principales: La adaptativa, inducida por IFN-γ secretado por células T residentes (JAK1/2–STAT1-IRF1), que explica las zonas con mayor densidad de células positivas en ensayos de inmunohistoquímica[6-7]; Y la constitutiva, impulsada por programas oncogénicos (pérdida de PTEN/PI3K-AKT-mTOR, MAPK/ERK, NF-κB o HIF-1α en hipoxia; también EGFR/ALK), que sostiene PD-L1 aun con baja inflamación[8-10]. En la región no traducida 3′ (3′UTR) de CD274 coexisten sitios de unión a miRNA; variantes como rs4143815 y rs2297136 pueden modular estabilidad/traducción del ARNm y desplazar el “umbral” de PD-L1 frente a un mismo estímulo, coherente con diferencias de expresión y de curso clínico descritas en tejido pulmonar y gástrico[18].

Los repositorios de información (p. ej., KEGG para la vía; UniProt para identidades proteicas) sitúan la vía PD-1/PD-L1 en un amplio espectro de procesos inmunorregulados y neoplásicos; estas fuentes ofrecen contexto curado, mientras que el detalle mecanístico proviene de los estudios de señalización y regulación citados arriba[1-3].

El estrato poblacional añade un modulador a la red de señalización. En línea germinal, SNPs de PDCD1 (rs2227981, rs2227982, rs7421861/rs36084323) y de CD274 (3′UTR: rs4143815, rs2297136) se han vinculado con heterogeneidad por tumor y población a susceptibilidad, expresión tumoral o desenlaces[13-15]. En datos recientes de población mexicana (melanoma cutáneo), variantes de PDCD1 han mostrado asociaciones y cambios de expresión, así mismo, series latinoamericanas adicionales, como las de Brasil en PD-L1 no codificante, sugieren efectos sobre pronóstico/expresión en NSCLC en poblaciones con ancestría genéticamente mixta, aunque la comparabilidad por conteos genotípicos aún es limitada[16, 17]. En nuestras comparaciones solo-casos, la composición genotípica de PDCD1 difirió entre LatAm y Asia y entre histologías, con tamaños de efecto (V de Cramér) en rango pequeño–mediano; este patrón es consistente con modulación dependiente de contexto más que con un único “alelo de riesgo”[13–16].

POLIMORFISMOS EN PDCD1 (PD-1) Y CD274 (PD-L1): ESTADO DEL ARTE

La evidencia disponible sugiere que la contribución de variantes germinales del eje PD-1/PD-L1 a la oncogénesis es dependiente de población y de tipo tumoral, con resultados heterogéneos entre estudios y metanálisis[1,2,8]. En el conjunto que se logró armonizar con conteos genotípicos comparables, la mayor parte corresponde a PDCD1; en CD274, muchos trabajos se centran en expresión/pronóstico o no reportan genotipos por etnia/tumor de forma uniforme, por lo que el "núcleo analizable" quedó acotado a rs4143815. Este sesgo de disponibilidad guía la síntesis y delimita las inferencias.

PDCD1 (PD-1). rs2227981 (PD-1.5). Metanálisis multicáncer han descrito señales modestas en el análisis global y por subgrupos, con cambios de dirección al estratificar por etnia o histología[1,2]. En la comparación solo-casos (LatAm vs. Asia; estratificado por tumor) se observaron diferencias de composición genotípica con tamaños de efecto pequeños–medianos (V de Cramér), lo que es compatible con modulación dependiente de contexto más que con un único "alelo de riesgo" universal[1-3]. La ausencia de controles y de ajuste por ancestría impide estimar riesgo causal, pero apunta prioridades para estudios caso-control en población mexicana/latinoamericana. **rs2227982 (PD-1.9).** Se ha asociado a diversos tumores con resultados no concordantes entre poblaciones; los metanálisis coinciden en la heterogeneidad residual y posible sesgo de publicación[1,2]. En población mexicana (melanoma cutáneo) se reportan asociaciones y cambios de expresión de PDCD1 vinculados al genotipo, reforzando la pertinencia de cohortes locales con controles, ancestría y correlatos moleculares (p. ej., PD-L1 IHC/firma IFN-γ)[3]. **rs7421861**. Estudios recientes muestran asociación con cáncer de esófago y otros, con efectos que varían al estratificar por etnia; algunas señales se atenúan o invierten en subpoblaciones[4]. En las matrices solo-casos se detecta diversos polimorfismos por etnia y tumor, si bien la escasez de series latinoamericanas limita la robustez de las inferencias. Integrar haplotipos PDCD1 (p. ej., rs36084323, rs10204225) podría capturar LD local y clarificar patrones dependientes de población[1,4].

CD274 (PD-L1). rs4143815 (3′UTR). Metanálisis y cohortes han vinculado rs4143815 (C>G) con riesgo y con modulación postranscripcional de PD-L1 (alteración de sitios miRNA), con señales más consistentes en poblaciones asiáticas y en NSCLC/gástrico[5,6]. En Latinoamérica, poblaciones con ancestría genéticamente mixta (p. ej., Brasil en NSCLC) sugieren relación con expresión/pronóstico, pero los conteos genotípicos comparables por etnia/tumor son limitados, lo que explica que la síntesis cuantitativa se concentrara en PD-1[7,8].

PANORAMA POBLACIONAL LATINOAMERICANO Y MEXICANO

Latinoamérica presenta alta poblaciones con ancestría genéticamente mixta con aportes europeos, indígenas americanos y, en menor medida, africanos, con gradientes geográficos y a nivel molecular que persisten incluso en poblaciones urbanas. En México, la ancestría indígena es heterogénea (p. ej., Altiplano vs. Península de Yucatán) y se refleja en el genoma mestizo, con implicaciones biomédicas directas y potencial de confusión genética en estudios de asociación[1,2].

Estas características son relevantes para PDCD1 (PD-1) y CD274 (PD-L1) porque las frecuencias alélicas y, en ocasiones, la estructura de LD de SNPs candidatos (p. ej., rs2227981, rs2227982, rs7421861 en PDCD1; rs4143815 en la 3′UTR de CD274) difieren entre superpoblaciones (AMR, EAS, EUR, AFR, SAS) en 1000 Genomas/gnomAD; además, varias síntesis señalan heterogeneidad por etnia en estimaciones de efecto para estos loci[3–7].

En el contexto epidemiológico, los tumores de mayor carga en México (mama y próstata; seguidos por colorrectal, tiroides y cérvix) y en América Latina (próstata, mama, colorrectal, pulmón, estómago) posicionan al eje PD-1/PD-L1 como un componente inmunobiológico transversal de interés, reforzando la pertinencia local de contrastes poblacionales y por histología[8]. En cohortes mexicanas se han reportado señales para PDCD1 (p. ej., melanoma cutáneo), mientras que en Brasil existen series para CD274 3′UTR (NSCLC en poblaciones con ancestría genéticamente mixta); la asimetría en disponibilidad de conteos genotípicos comparables explica que el análisis cuantitativo se enfoque en PD-1 y deje a PD-L1 como agenda prioritaria[9,10].

Implicaciones metodológicas. Los análisis en México/LatAm deben (i) modelar ancestría global y local (componentes principales y/o ancestria local), (ii) estratificar por histología y sitio geográfico de reclutamiento, y (iii) cuando sea posible, integrar correlación moleculares (PD-L1 IHC, firmas de IFN-γ) para traducir diferencias de composición genotípica en hipótesis funcionales[1–3,9,10]. Las matrices Etnia × Genotipo y Tipo × Genotipo en solo-casos muestran efectos pequeños a moderados (V de Cramér) entre LatAm y Asia, coherentes con este marco de subestructura/MAF/LD diferencial[5–7].

JUSTIFICACIÓN DE LA COMPARACIÓN CON ASIA

Comparar LatAm/México con Asia es adecuado por: (1) Base empírica disponible. La mayoría de los estudios y metanálisis sobre PDCD1/CD274 en cáncer se concentra en cohortes asiáticas; allí emergen o cambian de dirección señales para rs2227981 (PD-1) y rs4143815 (PD-L1 3′UTR) al estratificar por etnia[5–7]. (2) Biología de poblaciones. Los SNPs diana muestran MAF y LD distintos en EAS vs. AMR (1000G), lo que obliga a contextualizar por población y ofrece un marco de referencia grande y bien caracterizado para situar las señales solo-casos[3,4,10]. (3) Ventaja estadística. Los diseños trans-étnicos aprovechan diferencias de LD/MAF para refinar mapeo fino, mejorar potencia y generalización de hallazgos; por ello, contrastar con Asia no es solo conveniente, es estándar en genética compleja[11,12]. En conjunto, la comparación LatAm-Asia permite priorizar rsID (p. ej., rs2227981/rs2227982/rs7421861 y rs4143815), planear caso-control con control de ancestría en México y valorar reproducibilidad de señales bajo entornos genéticos distintos.

METODOLOGÍA DE EXTRACCIÓN Y ARMONIZACIÓN (REVISIÓN)

Diseño y guías de reporte. Esta es una revisión exploratoria (scoping review) de datos publicados sobre polimorfismos de PDCD1 (PD-1) y CD274 (PD-L1) en cáncer. Esta revisión de alcance se realizó siguiendo las directrices establecidas en la guía PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) desarrollada por Tricco *et al.* (2018). No se registró un protocolo en una base pública porque la revisión se planteó como una síntesis descriptiva ante la falta de uniformidad en el reporte de variables genéticas y clínicas (poblaciones, tipos tumorales, criterios de inclusión y formatos de resultados), lo que impidió definir a priori un esquema viable de metanálisis o comparaciones de efecto homogéneas. Por ello, la evidencia se integró mediante síntesis narrativa siguiendo SWiM, con reporte explícito de criterios y limitaciones.

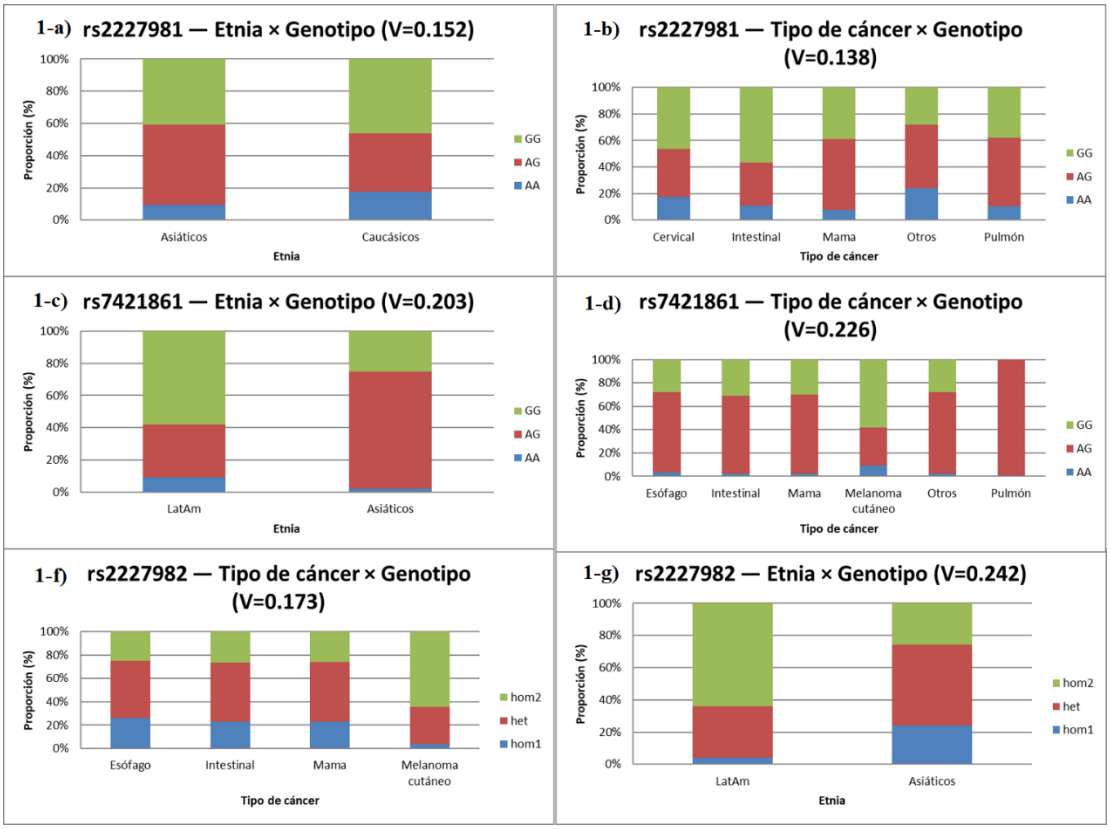


Figura 1. Distribución genotípica por etnia y por tipo tumoral en SNPs de PDCD1 (PD-1): rs2227981, rs7421861 y rs2227982. Barras apiladas 100% que muestran la proporción de genotipos (AA/AG/GG o CC/CT/TT, armonizados por rsID) en casos agregados; se reportan χ^2, gl, p y V de Cramér (V) como tamaño de efecto (guía: 0.1 pequeña, 0.3 mediana, 0.5 grande). Pruebas χ^2 solo-casos sin corrección de continuidad; n = total de individuos en cada matriz. 1-a) *rs2227981 — Etnia* × *Genotipo* (Asiáticos vs Caucásicos), n=3 395: $\chi^2(2)=78.45$, $p=9.242\times10^{-18}$, V=0.152 (pequeña). 1-b) *rs2227981 — Tipo de cáncer* × *Genotipo* (Cervical, Intestinal, Mama, Pulmón, Otros), n=3 395: $\chi^2(8)=128.81$, $p=4.998\times10^{-24}$, V=0.138 (pequeña). 1-c) *rs7421861 — Etnia* × *Genotipo* (LatAm vs Asiáticos), n=2 449: $\chi^2(2)=101.32$, $p=9.975\times10^{-23}$, V=0.203 (pequeña–mediana). 1-d) *rs7421861 — Tipo de cáncer* × *Genotipo* (Esófago, Intestinal, Mama, Melanoma cutáneo, Pulmón, Otros), n=2 449: $\chi^2(10)=249.23$, $p=7.866\times10^{-48}$, V=0.226 (pequeña–mediana). 1-f) *rs2227982 — Tipo de cáncer* × *Genotipo* (Esófago, Intestinal, Mama, Melanoma cutáneo), n=1 564: $\chi^2(6)=93.42$, $p=5.908\times10^{-18}$, V=0.173 (pequeña). 1-g) *rs2227982 — Etnia* × *Genotipo* (LatAm vs Asiáticos), n=1 564: $\chi^2(2)=91.53$, $p=1.331\times10^{-20}$, V=0.242 (pequeña–mediana) Polimorfismos CC=Hom1, CT=Het y TT=Hom2.

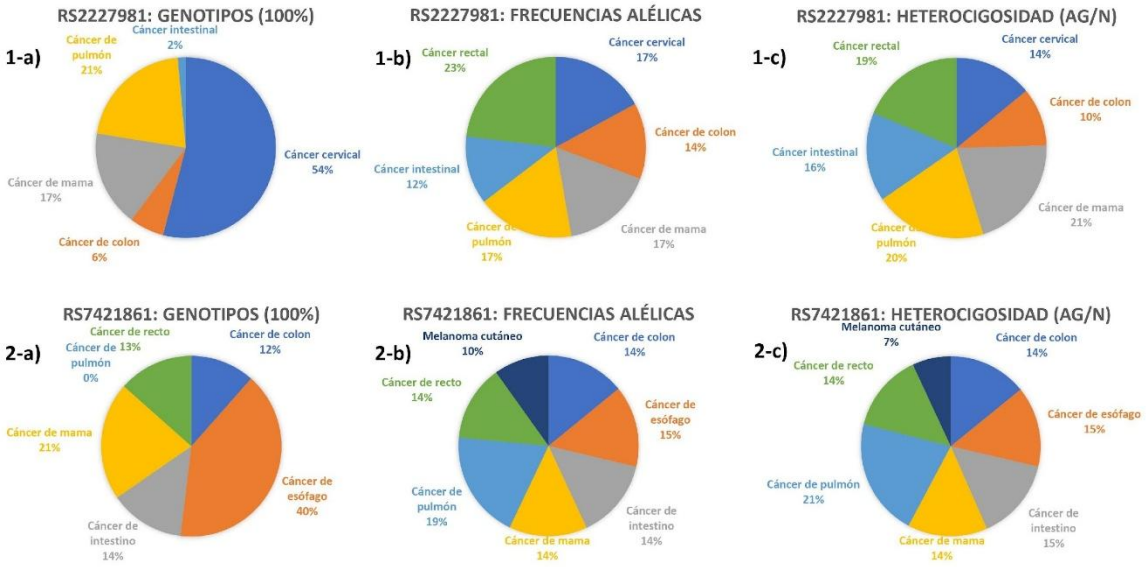


Figura 2. Composición por tipo de cáncer para rs2227981 y rs7421861: genotipos, frecuencias alélicas y heterocigosidad. Distribución por tipo de cáncer para PDCD1 en rs2227981 (paneles 1-a–1-c) y rs7421861 (2-a–2-c). En (a) se muestran las proporciones de casos por tumor dentro de la mezcla genotípica (AA/AG/GG). En (b) se presentan las frecuencias alélicas calculadas a partir de los conteos ($fA=(2\cdot AA+AG)/(2n)$, $fG=1-fA$): 1-b, fG de rs2227981 por tumor = intestinal 0.746, colon 0.717, mama 0.656, cervical 0.645, pulmón 0.637, recto 0.520; 2-b, fG de rs7421861 = melanoma cutáneo 0.744, recto 0.648, mama 0.638, colon 0.636, intestino 0.630, esófago 0.623, pulmón 0.500. En (c) se muestra la contribución relativa de cada tumor a la heterocigosidad (AG/n) dentro de los casos. Los porcentajes de las gráficas circulares corresponden a participación interna por panel (no estiman riesgo ni prevalencia); los conteos AA/AG/GG y las pruebas χ^2/gl/p con V de Cramér para Tipo×Genotipo se reportan en la Figura 1 y en el material suplementario.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda. Se consultaron PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science (2010–2025). Se empleó ResearchRabbit como apoyo de cocitación, la estrategia de búsqueda se complementó mediante búsqueda encadenada de citaciones, revisando las referencias de los artículos índice y los estudios que los citan. Finalmente, se aplicó un análisis exploratorio de cocitación para ampliar el conjunto inicial de registros antes del cribado. Las cadenas de búsqueda completas, fechas y filtros se proporcionan en el Suplemento (Tabla suplementaria 1).

Criterios de elegibilidad. Inclusión: estudios en humanos que reportaran conteos genotípicos por rsID en casos oncológicos, con etnia/país y tipo tumoral identificables. Exclusión: ausencia de genotipos (p. ej., solo frecuencias alélicas), duplicados manifiestos (se priorizó el mayor n o la publicación más reciente), y series con mezcla étnica no reasignable.

Selección y extracción. Títulos/resúmenes se cribaron de forma dirigida; los artículos incluidos se extrajeron en tabla (autor/año, rsID, etnia/país, tipo de cáncer, total de casos, mujeres/hombres cuando disponible, genotipos AA/AG/GG o CC/CT/TT). Se verificó la orientación alélica en dbSNP y se armonizaron tripletes genotípicos por rsID.

Grupos y síntesis. Etnia: Latinoamérica (incl. México), Asiáticos, Caucásicos, Otros. Tipo tumoral: categorías recurrentes (Mama, Pulmón, Esófago, Intestinal, Cervical, Melanoma cutáneo, Laringe, Otros). Para cada rsID se construyeron matrices Etnia × Genotipo (2×3) y Tipo × Genotipo (R×3); cuando hubo múltiples estudios por celda, los conteos se agregaron por suma. Se aplicaron χ^2 y se reportaron χ^2, gl, p y V de Cramér como tamaño de efecto (umbral orientativo: 0.1/0.3/0.5). Resultados en barras apiladas 100% y heatmaps. Dado el diseño solo-casos, los hallazgos se interpretan como señales de heterogeneidad entre tipos de cáncer (no riesgo).

RESULTADOS

En la Figura 1, los contrastes por etnia evidencian diferencias pequeñas a pequeñas–medianas: rs2227981, V=0.152; rs7421861, V=0.203; rs2227982, V=0.242. Por tipo de cáncer, la magnitud es algo menor y más heterogénea: rs2227981, V=0.138; rs7421861, V=0.226; rs2227982, V=0.173. En promedio, el efecto por etnia fue ligeramente mayor (V≈0.20) que por histología (V≈0.18), sugiriendo que la ascendencia explica una fracción relevante de la mezcla genotípica observada, sin excluir heterogeneidad dependiente de tumor (más marcada en rs7421861).

Estas señales se representan de forma porcentual y como frecuencias alélicas por tipo de cáncer en la Figura 2. Para rs2227981: la composición genotípica está dominada por cáncer cervical (≈54%, 1-a), con contribuciones menores de colon (≈6%) e intestinal (≈2%); las frecuencias alélicas muestran fG por tumor: intestinal 0.746, colon 0.717, mama 0.656, cervical 0.645, pulmón 0.637, recto 0.520; y la heterocigosidad relativa se concentra en mama ≈21% y pulmón ≈20%, siendo menor en colon ≈10% y cervical ≈14% (intermedios: recto ≈19%, intestinal ≈16%). Para rs7421861: la mezcla genotípica resalta esófago (≈40%), seguida de mama ≈21%, intestinal ≈14%, pulmón ≈13%, colon ≈12% y recto ≈0%; en frecuencias alélicas se observan fGf_GfG de 0.744 (melanoma cutáneo), 0.648 (recto), 0.638 (mama), 0.636 (colon), 0.630 (intestino), 0.623 (esófago) y 0.500 (pulmón); la heterocigosidad relativa es mayor en pulmón ≈21% y menor en melanoma ≈7% (intestino/esófago ≈15%, colon/mama ≈14%).

Complementariamente, las frecuencias por etnia corroboran que G es más común en asiáticos que en caucásicos para rs2227981 (0.657 vs 0.645; Δ=−1.23 p.p.) y más alto en México que en Asia para rs7421861 (0.744 vs 0.614; Δ=+13.1 p.p.), con AG aumentado en Asia en rs2227981 (49.6% vs 36.2%). El análisis de residuales estandarizados identifica las celdas que impulsan la χ^2: en rs2227981, AG↑/AA↓ en Asia y perfiles cervical pro-AA, mama pro-AG, colon pro-GG; en rs7421861, pulmón AG↑/GG↓ y melanoma GG↑/AA↑. En el control descriptivo de HWE en casos, rs7421861 mostró exceso de heterocigotos en Asia, coherente con la concentración de AG en pulmón, y desviación leve en México.

DISCUSIÓN

La variación germinal en genes del eje PD-1/PD-L1 puede modular los umbrales de coinhibición del linfocito T (reclutamiento de SHP-2 vía ITIM/ITSM y atenuación de PI3K–AKT–mTOR, RAS–MEK–ERK y NF-κB/NFAT/AP-1) y, por tanto, interactuar con señales del microambiente tumoral (IFN-γ/JAK-STAT→IRF1, programas oncogénicos, hipoxia)[11, 18–22]. Bajo este marco, es esperable que diferencias de ancestría (MAF, LD, subestructura) se reflejen en la composición genotípica observada en los casos oncológicos sin implicar necesariamente un "alelo de riesgo" universal[11, 23-26,29,30].

En la cohorte de estudios, las diferencias por etnia resultaron ligeramente mayores que las observadas por histología (promedio V≈0.20 vs V≈0.18), lo que sugiere que la ascendencia contribuye de forma apreciable a la variación en mezcla AA/AG/GG de los casos. Esto se ilustra en la Figura 1: para rs2227981, rs7421861 y rs2227982 los tamaños de efecto por Etnia × Genotipo fueron V=0.152, 0.203 y 0.242, mientras que por Tipo × Genotipo fueron V=0.138, 0.226 y 0.173 (paneles 1-b, 2-b, 3-a). La Figura 2 complementa este patrón al desglosar porcentajes y frecuencias alélicas por tumor: por ejemplo, fGf_GfG para rs2227981 es mayor en intestinal (0.746) y colon (0.717) que en recto (0.520), y para rs7421861 resalta melanoma cutáneo (0.744) frente a pulmón (0.500); además, la heterocigosidad relativa se concentra en mama/pulmón para rs2227981 y en pulmón (alta) vs melanoma (baja) para rs7421861. Estas diferencias no implican riesgo, sino heterogeneidad de composición compatible con estratificación poblacional y contexto tumoral.

En términos poblacionales, la comparación LatAm–Asia es informativa porque las poblaciones mexicanas y latinoamericanas muestran poblaciones con ancestría genéticamente mixta (aportes indígenas, europeos y africanos con gradientes regionales), lo cual afecta MAF y, a veces, la estructura de LD de SNPs candidatos[27,28,29]. Nuestros contrastes de frecuencia alélica son consistentes con ello: rs7421861 presenta G más alto en México que en Asia (Δ≈+13 p.p.), mientras que rs2227981 muestra G ligeramente mayor en Asia (Δ≈−1.2 p.p.). La distribución de residuales (no mostrada en figura, descrita en Resultados) indica además celdas específicas que explican la χ^2 (p. ej., AG↑/AA↓ en Asia para rs2227981; GG↑/AG↓ en México para rs7421861), compatibles con diferencias de MAF y mezcla por tumor.

Los VALORES-P extremadamente bajos se explican en parte por el tamaño muestral agregado, mientras que V de Cramér acota la magnitud real (efectos pequeños a pequeños–medianos). Del mismo modo, las desviaciones del equilibrio de Hardy–Weinberg en casos (p. ej., exceso

de AG en Asia para rs7421861) son esperables por mezcla de series, selección por histología o, a nivel molecular[11, 23–26, 29, 30].

Existen además inconsistencias intrínsecas al agregado que condicionan la interpretación: (i) heterogeneidad diagnóstica en la definición de "intestinal" vs colon/recto; (ii) desbalances severos de n entre tumores y etnias que distorsionan márgenes; (iii) plataformas de genotipado y criterios de QC no uniformes (riesgo de error de clasificación de heterocigotos); (iv) falta de conteos AA/AG/GG para variantes de CD274 3′UTR (p. ej., rs4143815/rs2297136), pese a evidencia funcional y de expresión en la literatura[25,26]; y (v) posible sesgo de publicación/informes incompletos. Estas limitaciones explican por qué no se presenta un avance a modelos de asociación y por qué se seleccionó una lectura de heterogeneidad respaldada por Figura 1 (tablas 2×3, χ^2, V) y Figura 2 (porcentajes y fGf_GfG por tumor).

Implicaciones para México/LatAm. Los resultados priorizan un núcleo de variantes para replicación caso–control con control de ancestría en cohortes mexicanas: rs2227981, rs2227982, rs7421861 (PDCD1) y, cuando se disponga de conteos comparables, rs4143815/rs2297136 (CD274 3′UTR)[11, 23–27,29–32].

CONCLUSIONES

En suma, los datos indican heterogeneidad genética en PDCD1 (PD-1) tanto entre poblaciones como entre tipos de cáncer dentro de series solo-casos, con asociaciones χ^2 altamente significativas y tamaños de efecto pequeños a pequeños–medianos. A nivel poblacional, la distribución genotípica difiere entre LatAm vs Asiáticos para rs7421861 (n=2,449; $\chi^2(2)=101.32$; $p=9.975\times10^{-23}$; V=0.203) y para rs2227982 (n=1,564; $\chi^2(2)=91.53$; $p=1.331\times10^{-20}$; V=0.242), así como entre Asiáticos vs Caucásicos para rs2227981 (n=3,395; $\chi^2(2)=78.45$; $p=9.242\times10^{-18}$; V=0.152). En paralelo, la composición genotípica varía por tipo tumoral: rs2227981 (n=3,395; $\chi^2(8)=128.81$; $p=4.998\times10^{-24}$; V=0.138), rs7421861 (n=2,449; $\chi^2(10)=249.23$; $p=7.866\times10^{-48}$; V=0.226) y rs2227982 (n=1,564; $\chi^2(6)=93.42$; $p=5.908\times10^{-18}$; V=0.173). En términos alélicos, las frecuencias calculadas a partir de conteos muestran gradientes por tumor: para rs2227981, fG varía desde intestinal 0.746 y colon 0.717 hasta recto 0.520 (mama 0.656; cérvix 0.645; pulmón 0.637); para rs7421861, fG oscila entre melanoma cutáneo 0.744 y recto 0.648 frente a pulmón 0.500 (mama 0.638; colon 0.636; intestino 0.630; esófago 0.623). Coherentemente, la descomposición por tumor de la mezcla genotípica sugiere perfiles diferenciados (p. ej., en rs7421861 pulmón con mayor contribución relativa de heterocigotos AG y menor proporción relativa de GG, mientras melanoma cutáneo concentra mayor proporción de GG; en rs2227981, patrones consistentes con un sesgo pro-AA en cérvix, pro-AG en mama y pro-GG en colon).

En conjunto, estos hallazgos deben interpretarse como señales descriptivas de distribución (no estimaciones de riesgo), útiles para priorizar variantes (rs2227981, rs7421861, rs2227982) y entidades tumorales en estudios futuros con diseños controlados, como, control de estratificación poblacional y estandarización clínica-funcional. Las diferencias en las distribuciones alélicas y genotípicas observadas entre poblaciones podrían estar relacionadas con (i) variaciones en la frecuencia del alelo menor (MAF), (ii) diferencias en los patrones de desequilibrio de ligamiento (LD) y en la estructura haplotípica entre ancestrías, y (iii) el contexto biológico del microambiente tumoral que modula la señalización de la vía PD-1/PD-L1. Sin embargo, a partir de la información genotípica actualmente disponible para la población mexicana, no es posible determinar si estos patrones se reproducen localmente ni si se traducen en diferencias funcionales o clínicas; por ello, cualquier interpretación debe considerarse exploratoria y requiere comprobación. En este sentido, es prioritario evaluar la variabilidad de haplotipos y variantes en el eje PD-1/PD-L1 (particularmente en PDCD1) en cohortes mexicanas con ancestría genéticamente mixta, y probar si dicha variabilidad se asocia de forma reproducible con rasgos inmunes del tumor (p. ej., firmas de IFN-γ, infiltración linfocitaria, expresión de PD-1/PD-L1) y/o desenlaces clínicos. Para ello se recomiendan diseños caso–control con control explícito de estratificación poblacional (componentes de ancestría), mapeo fino e inferencia haplotípica para separar señales de LD, e integración con datos de expresión y la tasa de expresión génica (PDCD1/CD274). Bajo este marco, rs2227981, rs2227982 y rs7421861 pueden plantearse como variantes candidatas para construir referencias alélicas mexicanas y paneles iniciales de marcadores, con el objetivo de evaluar —y no presuponer— su posible contribución a la heterogeneidad inmunogenética entre tipos de cáncer y poblaciones.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo brindado por la beca otorgada por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), a través del programa "Becas Nacionales Para Estudios De Posgrado Convocatoria 2024-2".

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Hui, E., Cheung, J., Zhu, J., Su, X., Taylor, M. J., Wallweber, H. A., Sasmal, D. K., Huang, J., Kim, J. M., Mellman, I., & Vale, R. D. (2017). T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1–mediated inhibition. Science, 355(6332), 1428–1433.

2. Marasco, M., Berteotti, A., Weyershaeuser, J., Thorausch, N., Sikorska, J., Krausze, J., Brandt, H. J., Kirkpatrick, J., Rios, P., Schamel, W. W., Köhn, M., & Carlomagno, T. (2020). Molecular mechanism of SHP2 activation by PD-1 stimulation. Science Advances, 6(5), eaay4458.

3. Sheikh, A. A., & Utzschneider, D. T. (2022). IRF2 integrates inflammatory signals to balance T cell exhaustion. Immunity, 55(12), 2225–2227.

4. Garcia-Diaz, A., Shin, D. S., Moreno, B. H., Saco, J., Escuin-Ordinas, H., Rodriguez, G. A., Zaretsky, J. M., Sun, L., Hugo, W., Wang, X., Parisi, G., Saus, C. P., Torrejon, D. Y., Graeber, T. G., Comin-Anduix, B., Hu-Lieskovan, S., Damoiseaux, R., Lo, R. S., & Ribas, A. (2017). Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. Cell Reports, 19(6), 1189–1201.

5. Akbay, E. A., Koyama, S., Carretero, J., Altabef, A., Tchaicha, J. H., Christensen, C. L., Mikse, O. R., Cherniack, A. D., Beauchamp, E. M., Pugh, T. J., Wilkerson, M. D., Fecci, P. E., Butaney, M., Reibel, J. B., Soucheray, M., Cohoon, T. J., Janne, P. A., Meyerson, M., Hayes, D. N., … Wong, K.-K. (2013). Activation of the PD-1 Pathway Contributes to Immune Escape in EGFR-Driven Lung Tumors. Cancer Discovery, 3(12), 1355–1363.

6. Chen, N., Fang, W., Zhan, J., Hong, S., Tang, Y., Kang, S., Zhang, Y., He, X., Zhou, T., Qin, T., Huang, Y., Yi, X., & Zhang, L. (2015). Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. Journal of Thoracic Oncology, 10(6), 910–923.

7. Noman, M. Z., Desantis, G., Janji, B., Hasmim, M., Karray, S., Dessen, P., Bronte, V., & Chouaib, S. (2014). PD-L1 is a novel direct target of HIF-1α, and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. Journal of Experimental Medicine, 211(5), 781–790.

8. Dong, W., Gong, M., Shi, Z., Xiao, J., Zhang, J., & Peng, J. (2016). Programmed Cell Death-1 Polymorphisms Decrease the Cancer Risk: A Meta-Analysis Involving Twelve Case-Control Studies. PLOS ONE, 11(3), e0152448.

9. Hashemi, M., Karami, S., Sarabandi, S., Moazeni-Roodi, A., Małecki, A., Ghavami, S., Wiechec, E., Hashemi, M., Karami, S., Sarabandi, S., Moazeni-Roodi, A., Małecki, A., Ghavami, S., & Wiechec, E. (2019). Association between PD-1 and PD-L1 Polymorphisms and the Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. Cancers, 11(8).

10. Du, W., Zhu, J., Chen, Y., Zeng, Y., Shen, D., Zhang, N., Ning, W., Liu, Z., & Huang, J.-A. (2017). Variant SNPs at the microRNA complementary site in the B7-H1 3'-untranslated region increase the risk of non-small cell lung cancer. Molecular Medicine Reports, 16(3), 2682–2690.

11. Wu, Y., Zhao, T., Jia, Z., Cao, D., Cao, X., Pan, Y., Zhao, D., Zhang, B., & Jiang, J. (2019). Polymorphism of the programmed death-ligand 1 gene is associated with its protein expression and prognosis in gastric cancer. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34(7), 1201–1207.

12. Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. V., Acuña-Alonzo, V., Sandoval, K., Eng, C., Romero-Hidalgo, S., Ortiz-Tello, P., Robles, V., Kenny, E. E., Nuño-Arana, I., Barquera-Lozano, R., Macín-Pérez, G., Granados-Arriola, J., Huntsman, S., Galanter, J. M., … Bustamante, C. D. (2014). The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. Science, 344(6189), 1280–1285.

13. Homburger, J. R., Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Nelson, D., Sanchez, E., Ortiz-Tello, P., Pons-Estel, B. A., Acevedo-Vasquez, E., Miranda, P., Langefeld, C. D., Gravel, S., Alarcón-Riquelme, M. E., & Bustamante, C. D. (2015). Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. PLOS Genetics, 11(12), e1005602.

14. Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., … National Eye Institute, N. (2015). A global reference for human genetic variation. Nature, 526(7571), 68–74.

15. Wagner, M., Jasek, M., & Karabon, L. (2021). Immune Checkpoint Molecules—Inherited Variations as Markers for Cancer Risk. Frontiers in Immunology, 11.

16. Cancer (IARC), T. I. A. for R. on. (2023). Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/

17. Machado-Rugolo, J., Prieto, T. G., Fabro, A. T., Cuentas, E. R. P., Sá, V. K., Baldavira, C. M., Rainho, C. A., Castelli, E. C., Farhat, C., Takagaki, T. Y., Nagai, M. A., & Capelozzi, V. L. (2021). Relevance of PD-L1 Non-Coding Polymorphisms on the Prognosis of a Genetically Admixed NSCLC Cohort. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 14, 239–252.

18. Krawczyk, P., Grenda, A., Wojas-Krawczyk, K., Nicoś, M., Kucharczyk, T., Jarosz, B., Reszka, K., Pankowski, J., Krukowska, K., Bożyk, A., Szumiło, J., Sawicki, M., Trojanowski, T., & Milanowski, J. (2019). PD-L1 gene copy number and promoter polymorphisms regulate PD-L1 expression in tumor cells of non-small cell lung cancer patients. Cancer genetics, 237, 10–18.

19. Dang Q. (2025). T cell exhaustion: Focus on molecular pathways. Pathology, research and practice, 272, 156081.

20. Wu, Y., Zhao, T., Jia, Z., Cao, D., Cao, X., Pan, Y., Zhao, D., Zhang, B., & Jiang, J. (2019). Polymorphism of the programmed death-ligand 1 gene is associated with its protein expression and prognosis in gastric cancer. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34(7), 1201–1207.

21. Kuol, N., Yan, X., Barriga, V., Karakkat, J., Vassilaros, S., Fyssas, I., Tsimpanis, A., Fraser, S., Nurgali, K., Apostolopoulos, V., Kuol, N., Yan, X., Barriga, V., Karakkat, J., Vassilaros, S., Fyssas, I., Tsimpanis, A., Fraser, S., Nurgali, K., & Apostolopoulos, V. (2022). Pilot Study: Immune Checkpoints Polymorphisms in Greek Primary Breast Cancer Patients. Biomedicines, 10(8).

22. Bailey, C. M., Liu, Y., Liu, M., Du, X., Devenport, M., Zheng, P., Liu, Y., & Wang, Y. (2022). Targeting HIF-1α abrogates PD-L1-mediated immune evasion in tumor microenvironment but promotes tolerance in normal tissues. The Journal of clinical investigation, 132(9), e150846.

23. Da, L. S., Zhang, Y., Zhang, C. J., Bu, L. J., Zhu, Y. Z., Ma, T., & Gu, K. S. (2018). The PD-1 rs36084323 A > G polymorphism decrease cancer risk in Asian: A meta-analysis. Pathology, research and practice, 214(11), 1758–1764.

24. Zhang, W., Song, Y., & Zhang, X. (2021). Relationship of Programmed Death-1 (PD-1) and Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Polymorphisms with Overall Cancer Susceptibility: An Updated Meta-Analysis of 28 Studies with 60 612 Subjects. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 27, e932146.

25. Sun, H., Li, Y., Si, W., Hua, T., Chen, J., & Kang, S. (2022). Genetic Variation of PD-L1 Gene Affects its Expression and Is Related to Clinical Outcome in Epithelial Ovarian Cancer. Frontiers in oncology, 12, 763134.

26. Borda, V., Loesch, D. P., Guo, B., Laboulaye, R., Veliz-Otani, D., French, J. N., Leal, T. P., Gogarten, S. M., Ikpe, S., Gouveia, M. H., Mendes, M., Abecasis, G. R., Alvim, I., Arboleda-Bustos, C. E., Arboleda, G., Arboleda, H., Barreto, M. L., Barwick, L., Bezzera, M. A., Blangero, J., … O'Connor, T. D. (2024). Genetics of Latin American Diversity Project: Insights into population genetics and association studies in admixed groups in the Americas. Cell genomics, 4(11), 100692.

27. Castañeda-González, J. P., Parra-Medina, R., Riess, J. W., Gandara, D. R., & Carvajal-Carmona, L. G. (2025). Genetic Ancestry and Lung Cancer in Latin American Patients: A Crucial Step for Understanding a Diverse Population. Clinical lung cancer, 26(5), e342–e352.

28. Chacón-Duque J,-C., Adhikari K., Fuentes-Guajardo M., *et al.* (2018). Latin Americans show wide-spread Converso ancestry and

imprint of local Native ancestry on physical appearance. Nature Communications, 9, 5388.

29. Asimit, J. L., Hatzikotoulas, K., McCarthy, M., Morris, A. P., & Zeggini, E. (2016). Trans-ethnic study design approaches for fine-mapping. European Journal of Human Genetics, 24(9), 1330–1336.

30. Valdez-Salazar, F., Rio, L. A. J.-D., Guevara-Gutiérrez, E., Mendoza-Ochoa, A. M., Zorrilla-Marina, M. J., García-Nuño, D. K., Padilla-Gutiérrez, J. R., Muñoz-Valle, J. F., Valdés-Alvarado, E., Valdez-Salazar, F., Rio, L. A. J.-D., Guevara-Gutiérrez, E., Mendoza-Ochoa, A. M., Zorrilla-Marina, M. J., García-Nuño, D. K., Padilla-Gutiérrez, J. R., Muñoz-Valle, J. F., & Valdés-Alvarado, E. (2025). Association Study of PDCD1 Gene Variants and Its Gene Expression with Cutaneous Melanoma in a Mexican Population. Genes, 16(8).

31. Zang, B., Chen, C., & Zhao, J.-Q. (2020). PD-1 gene rs10204525 and rs7421861 polymorphisms are associated with increased risk and clinical features of esophageal cancer in a Chinese Han population. Aging (Albany NY), 12(4), 3771–3790.

32. Yang M., Liu Y., Zheng S., *et al.* (2024). Associations of PD-1 and PD-L1 gene polymorphisms with cancer risk: A meta-analysis based on 50 studies. Aging (Albany NY), 16(7), 6068–6097.