

---

# HLA y Enfermedades

---

*Dr. Jorge Fernández'*

---

Una vista retrospectiva a los 50 años de historia del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), nos permite conocer los puntos básicos que dieron lugar a su descubrimiento y estudio.

Su análisis se inició con experimentos (Medawar) sobre procesos inmunológicos responsables del rechazo de trasplantes en ratones donde se mostraba que la estructura antigénica reconocida por el receptor como extraña no solo se encontraba en tejido transplantado, sino en otras células nucleadas como los leucocitos. Observaciones hechas posteriormente en el hombre, llevaron a que en 1954 se descubriera (Daussett) que después de transfusiones sanguíneas se desarrollaban anticuerpos contra leucocitos, los cuales reaccionaban selectivamente con las células de los individuos donadores. De estos estudios surgió la descripción de la primera especificidad antigénica del sistema HLA identificada como MAC (HL A-A2). En 1958 se describen hallazgos de anticuerpos detectables en sueros de mujeres embarazadas, los cuales aglutinaban los leucocitos de sus esposos y de otras personas no relacionadas; entonces, se supuso que esos anticuerpos habían surgido de la sensibilidad de la madre a los antígenos del feto (Van Rood, Payne). Una nueva dimensión agregada a los estudios serológicos de los antígenos MHC en glóbulos rojos, permite conocer que su presencia y función en estas células es de menor importancia con respecto a otras estirpes celulares de

hecho, varias especies vertebradas no expresan moléculas MHC en glóbulos rojos y las que lo hacen es solamente para descartar información remanente en el citoplasma después de la expulsión del núcleo.

Por otra parte, el MHC da la impresión de ser el sitio de genes misteriosos, gobernando la respuesta inmune (genes Ir), distintos del MHC como tal, pero mágicamente unidos a él. Este momento impresionante de la historia de la Inmunología generado en falsas premisas, es desvelado con el reconocimiento de que los (genes Ir) no son más que el MHC disfrazado; la huella ha sido tan profunda que todavía no se supera la terminología de genes Ir, región I y antígenos la.

En un número de especies de vertebrados el MHC está asociado íntimamente a genes que codifican para componentes de complemento, hecho suficiente para convencer a los inmunólogos que los genes de complemento son parte del MHC; sin embargo, hasta ahora no se encuentra ligazón de que ambos grupos de loci actúen juntos funcional y evolutivamente.

En esta presentación definimos el MHC como un grupo de loci que codifican para proteínas que proveen el contexto para el reconocimiento antigénico por los Linfocitos-T. Por "contexto" entendemos que una célula -T no reconoce un antígeno solo, sino junto a moléculas MHC de la célula presentadora de antígenos (CPA), superando el concepto tradicional de ver el MHC como un grupo de loci que ocupa ciertos segmentos

---

(\*} Jefe del Banco de Sangre del Hospital Escuela

cromosómicos arbitrariamente delineados, y excluye los loci de **complemento** puesto que su función es diferente y su estructura no es análoga a MHC.

Utilizando la definición evolutiva, los loci de MHC se dividen en dos clases, designadas I y II.

Las principales características de los genes de clase I son: proteínas glicadas (glicopeptidos), con peso molecular de 44000, cadena de 350 aminoácidos en promedio, presencia de tres dominios extramembrana, asociación con beta-2-microglobulina y actividad asociada más a linfocitos T- citotóxicos.

Los glicopéptidos de clase II tienen dos cadenas, alpha y beta, con peso molecular de 28000 y 34000 respectivamente, cadenas de 220 y 230 aminoácidos, presencia de dos dominios extramembrana, dimerización de sus cadenas y asociación funcional con linfocitos T- cooperadores y supresores. (figura No.1)

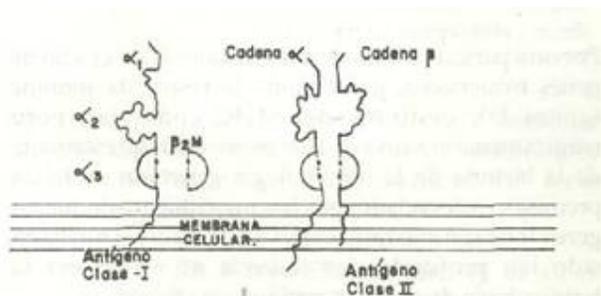


Figura n°1)- Representación diagramática de moléculas HLA clases I y II, con sus respectivas cadenas y dominios β<sub>2</sub>m = Beta-2-microglobulina.

Las moléculas clase I proveen contexto para reconocimiento de antígenos que forman parte integral de la membrana, e.g., antígenos virales en tanto que las moléculas de clase II lo hacen para antígenos solubles que son aceptados y procesados por las CPA. Este proceso conocido como reconocimiento restringido, es un evento que ha evolucionado de manera que permite que el sistema inmune responda efectivamente a antígenos extraños, y al mismo tiempo reconozca y no responda a los antígenos propios {figura No.2).

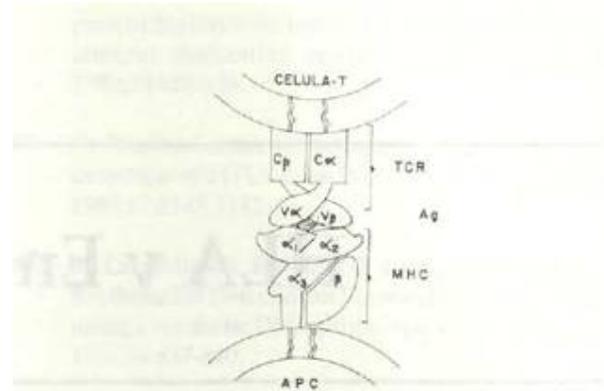


Figura N°2.- Representación diagramática del complejo de activación trimolecular de células-T, que comprende al receptor de células T (TCR), antígeno y molécula MHC. Vα, Vβ, Cα, Cβ son las regiones variables y constantes de las cadenas α y β de TCR. κ<sub>1</sub>, κ<sub>2</sub>, κ<sub>3</sub> y β representan los tres dominios κ y el dominio β del complejo MHC.

La región clase I contiene por lo menos 17 genes diferentes, siendo los más conocidos los que codifican para los antígenos HLA-A, -B y -C y recientemente HLA-E, -F y -G que aún se encuentran en estudio. La región clase II (HLA-D), está constituida de cuatro subregiones: DP, DN/DO, DX/DV/DQ y DR.

La presencia de moléculas clase I es universal en las células nucleadas y plaquetas, en tanto que las de clase II se expresan en monocitos, células dendríticas, **linfocitos** B, células T activadas, cosinófilos, células endoteliales y fibroblastos, y de manera anormal en algunos tejidos con trastornos autoinmunes {e.g., tiroides y páncreas).

Una característica principal de estos genes es que cada uno de ellos es extraordinariamente polimórfico y otra es que se heredan de manera codominante de padres a hijos, es decir, los productos de ellos son siempre expresados en la descendencia. Estas características han permitido que sean usados como marcadores genéticos en el estudio de enfermedades asociados a ellos, principalmente en aquellas cuya etiología tiene un fondo inmunológico. También son muy útiles en la caracterización de la estructura genética de las poblaciones, ya que la frecuencia de sus alelos varía de un grupo étnico a otro; y finalmente en la selección de individuos candidatos para donación y trasplante de órganos.

El elevado polimorfismo de cada uno de los genes MHC tendría como consecuencia la formación de una gran cantidad de combinaciones entre sus alelos y por tanto debería de existir **un** gran número de **haplo tipos**; sin embargo, se ha observado que puede presentarse una distribución no al azar entre alelos de dos loci diferentes que se encuentren cercanos entre sí, por lo que se presentan combinaciones de alelos con una frecuencia mayor a la esperada, es lo que se conoce como desequilibrio de enlace. Cuando todos los alelos de los loci del MHC se encuentran en desequilibrio se le llama haplotipo extendido, pudiendo ser característicos dependiendo de la población que se estudie.

El conocimiento de que las moléculas HLA sirven como elementos de contexto para el reconocimiento antigénico, hizo pensar que el sistema podría relacionarse con la predisposición para desarrollar algunas enfermedades. Así, se han estudiado más de 500 enfermedades de las cuales la mitad presentan algún tipo de asociación con el sistema HLA (tabla No.1).

ANTIGENO	ENFERMEDAD	RIESGO RELATIVO
HLA - A A3	Hemocromatosis	28.2
HLA - B B5 B7	Enfermedad de Behcet	6.3
B8	Numerosas enfermedades en alta asociación con DR2	
B27	Numerosas enfermedades sobre todo autoinmune en alta asociación con DR3	
	Espondilitis anquilosante	87.4
	Uveítis anterior aguda	10.4
	Enfermedad de Reiter	37.0
B35	Tiroiditis subaguda	14.6
B47	Hiperplasia adrenal congénita	15.4
HLA - C Cw6	Psoriasis	13.3
HLA - DR DR2	Síndrome de Goodpasture	15.9
	Lepra tuberculoide	8.1
DR3	Cirrosis biliar primaria	7.6
	Enfermedad celíaca	18.6
	Síndrome seco	9.7
	Enfermedad de Addison idiopática	8.8
	Nefropatía membranosa idiopática	12.0
DR4	Diabetes mellitus tipo II	6.4
	Penfigo vulgar	14.4
DR7	Psoriasis	8.6

El estudio de relaciones HLA y enfermedad presenta varios problemas:

- 1) Los alelos asociados a una enfermedad también se encuentran en la población normal.
- 2) Un solo alelo se puede asociar con más de una enfermedad.
- 3) En una misma enfermedad no hay asociación en 100% de los casos con un solo alelo. Así, se ha buscado un mayor polimorfismo llevando a la descripción de subtipos de alelos o incluso de epítopes que determinan susceptibilidad de padecer una enfermedad, tal es el caso de diabetes mellitus tipo I que es asociada con la presencia de una aminoácido sin carga en la posición 57 de la cadena beta de DQ.

A pesar de esto no ha sido posible determinar categóricamente una asociación específica entre el sistema HLA y enfermedad. Son varias las ideas que se discuten para intentar explicar la fenomenología de asociación:

1. La hipótesis de la semejanza molecular en la que se postula que la estructura de agentes infecciosos es similar a los antígenos HLA, por lo que puede existir reactividad cruzada.
2. La hipótesis del receptor, en la cual ciertos antígenos HLA, pueden actuar como receptores específicos para agentes **infecciosos** y que tal evento se ligue con el estado de enfermedad.
3. La hipótesis del antígeno HLA modificado por **antígenos extraños, estimulando el reconocimiento** por células inmunológicamente activas.
4. Es plausible pensar en la presencia de genes localizados dentro del sistema HLA que no le pertenecen, pero que sean los que produzcan la enfermedad. Es posible que más de un mecanismo de los propuestos esté involucrado.

El estudio del sistema HLA ha permitido el empleo exitoso en diferentes áreas, talvez la más común sea la selección de donadores de órganos lo que ha permitido un incremento de sobrevivencia del trasplante.

Su complejidad, sin embargo, está todavía siendo revelada mediante técnicas de secuencia, linfolisis, anticuerpos monoclonales o clonaje de DNA. Hasta que se haga posible una definición mucho más precisa de los productos MHC, los estudios de asociación con enfermedad no tendrán más que interés académico; por ahora, no tienen una aplicación en el manejo convencional de pacientes, pero empiezan a tener un lugar en las nuevas formas de diagnóstico y tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Klouda P.T. and Bradley B.A.: The interface between HLA genes and immunological diseases. Recent Advances in Clinical Immunology III. Churchill Livingstone, New York, 1973.
2. Van Rood L., de Vries R.P. and Bradley B.A.: Genetics and biology of the HLA system. In: Dorf M.E. (ED): The Role of the MHC in immunobiology, J. Wiley and sons, Chichester, 1981.
3. Sachs D.H.: The MHC, In: Paul W.E. (Ed): Fundamental Immunology. Raven Press, New York, 1984.
4. Kaskins H., Kapler J-, and Marrack P.: The MHC resstricted antigen receptor on T- cells. In: Paul W.E., Fathman C.G. and Metzger H. (Eds) Annual Review of Immunology II. A.R. Inc., Palo Alto, 1984.
5. Granados J.: Sistema HLA: Biología y Aplicaciones. Noti-Behring 5 (2): 2, 1990.