

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA**



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD**

**“LUIS FELIPE MONCADA”**



**DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA  
EN BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**TEMA:**

**APLICACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS DE LA INMUNOHEMATOLOGÍA**

**SUBTEMA:**

**ANTÍGENO HLA Y SU ASOCIACIÓN A LAS ENFERMEDADES**

**Autores:**

Br. Danilo Santiago González Altamirano.

Br. Valeska Yesenia Rivera Castro.

**Tutora:**

MSc. Maniuska Herrera Espinosa.

**Managua, Nicaragua 2017.**



## I. DEDICATORIA

A Dios, por guiarnos en cada una de nuestras metas, estando presente en cada momento de nuestras vidas y a lo largo de esta carrera con entusiasmo, salud y sobretodo amor.

A nuestras familias y seres amados, que han estado a nuestro lado a cada momento, brindando un apoyo incondicional para continuar esforzándonos para seguir adelante y así cumplir nuestras metas.

A Francisca Marina Matus C. (Q. E. P. D) quien soñó con acompañarme en mi graduación, gran motor motivacional en esta lucha.

A todas las personas que nos han dado siempre su apoyo incondicional

- ❖ Br. Danilo Santiago González Altamirano.
- ❖ Br. Valeska Yesenia Rivera Castro



## **II. AGRADECIMIENTO**

Al pilar de nuestras vidas, Dios que nos ha dado vida, salud y amor.

A nuestras familias que nos apoyan siempre, en la lucha por alcanzar nuestras metas y sueños.

Al Instituto Politécnico de la Salud “Luis Felipe Moncada” y a cada uno de nuestros maestros, que nos brindaron la valiosa oportunidad de lograr y alcanzar nuestras metas, por transmitirnos sus conocimientos los que adquirimos durante cursamos nuestra carrera.

Y a todas aquellas personas que de una u otra manera nos dieron su apoyo incondicional.



### III. VALORACIÓN DEL ESPECIALISTA

El "antígeno leucocitario humano" es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. Las formas en que son transmitidas de padres a hijos constituyen un sistema también denominado de complejo mayor de histocompatibilidad (de *histo*, "tejido") o de la *individualidad* (para diferenciar lo propio de lo ajeno), el denominado sistema HLA. Su descubrimiento ha permitido a la medicina dar un salto cualitativo en las posibilidades de éxito de un trasplante, abriendo un camino prometedor cuyo gran escollo fue el rechazo.

El ADN transmitido de padres a hijos se encuentra en el cromosoma del núcleo de las células de todo el organismo incluidos los glóbulos blancos de la sangre. Está químicamente constituido por un encadenamiento de elementos básicos que se podrían comparar con las letras de un alfabeto. Esos elementos básicos o letras químicas se combinan en palabras que constituyen un texto organizado que transmite un mensaje. En ese texto se pueden reconocer diferentes partes o secciones, denominadas genes.

Aspectos como estos los autores trataron en este estudio tipo documental, permitiendo su enriquecimiento con bibliografías actualizadas. De esta manera considero que el presente trabajo reúne las condiciones metodológicas y que puede ser defendido por sus autores.

Tutora

Lic. Maniuska Herrera Espinosa.



#### IV. RESUMEN

Esta investigación tuvo como objetivo principal, indagar acerca de la importancia del Sistema Mayor de Histocompatibilidad “HLA” y su asociación a las enfermedades. Así como mostrar la importancia de este sistema característicamente polimórfico de sumo interés en el área de inmunohematología, a la misma vez destacar las distintas técnicas de identificación para HLA.

De igual manera se abordaron otros aspectos, tales como los tipos de HLA, la clasificación de las enfermedades, los mecanismos de asociación. El diseño estadístico de esta investigación estuvo basado en un estudio documental descriptivo, en el cual se pudo abordar cada uno de los aspectos que se propusieron.

Para poder obtener la información que sustenta nuestro trabajo, utilizamos técnicas para recolectar datos como fichas bibliográficas, se analizó diversas literaturas y documentos encontrados para lograr el propósito de esta investigación.

Concluyendo que: El sistema HLA es el sistema más complejo y polimórfico conocido en el hombre. Del que se puede destacar su reconocida y valiosa importancia en la aceptación y rechazo de aloinjertos, del que se ha demostrado que desempeña un papel de suma importancia en la susceptibilidad a una gran cantidad de enfermedades, destacándose aquellas de carácter inmunológico o autoinmune. Aquellas enfermedades que se asocian al sistema HLA, generalmente son de etiología desconocida, presentando alteraciones de procesos inmunológicos, además que pueden presentar un agrupamiento familiar y afectar a más de un caso entre consanguíneos. Estas enfermedades se lograron clasificar en dos tipos; un grupo son las basadas en mecanismos de patogénesis y el segundo grupo se clasifica teniendo como base las características de los antígenos HLA responsables de asociación.



## ÍNDICE

<b>I. DEDICATORIA</b> .....	2
<b>II. AGRADECIMIENTO</b> .....	3
<b>III. VALORACIÓN DEL ESPECIALISTA</b> .....	4
<b>IV. RESUMEN</b> .....	5
<b>V. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>VI. JUSTIFICACIÓN</b> .....	9
<b>VII. OBJETIVO GENERAL</b> .....	10
<b>VIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	10
<b>IX. DISEÑO METODOLÓGICO</b> .....	11
<b>X. DESARROLLO DEL SUBTEMA</b> .....	13
<b>1. TIPOS DE HLA</b> .....	15
<b>2. NOMENCLATURA</b> .....	16
<b>3. ESTRUCTURA</b> .....	17
<b>4. DISTRIBUCIÓN</b> .....	17
<b>5. FUNCIONES</b> .....	19
<b>6. FACTORES BIOGENÉTICOS Y HERENCIA</b> .....	24
<b>7. TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN PARA HLA</b> .....	27
<b>8. HLA Y SU ASOCIACIÓN A ENFERMEDAD</b> .....	31
<b>9. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES</b> .....	33
<b>10. MECANISMOS DE ASOCIACIÓN</b> .....	35
<b>11. ESTUDIOS DE ENLACE</b> .....	38
<b>12. ENFERMEDADES</b> .....	39
<b>XI. CONCLUSIONES</b> .....	62
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	63
<b>ANEXOS</b> .....	65
<b>GLOSARIO</b> .....	71



## V. INTRODUCCIÓN

Todas las especies de mamíferos tienen un grupo de genes estrechamente ligados y muy polimórficos. En los años 30, Gorer & Snell estaban estudiando los antígenos de superficie de células sanguíneas, e identificaron varios grupos de genes responsables de esos antígenos. Se percataron de que uno de esos grupos de genes, los cuales estaban estrechamente ligados, determinaba el rechazo de trasplantes entre distintos individuos no emparentados de la misma especie.

Estudiar la naturaleza química de los antígenos de histocompatibilidad siempre resultó complejo, por su variabilidad genética contenida en los diferentes alelos que se expresan de manera individual, este sistema es el más complejo y polimórfico conocido por el hombre. La exploración de estas moléculas se pudo iniciar gracias a los recursos de las cepas congénitas de los ratones.

Durante varios años, el conjunto de antígenos tisulares descubiertos en los ratones, sólo era del interés de inmunólogos por su relación con el rechazo de los trasplantes.

Sin embargo, en la década de los 60, diversos investigadores lograron encontrar evidencias de que en estos espécimen (ratones), la expresión de algunos antígenos de histocompatibilidad se asociaba a la aparición de enfermedades.

En donde se identificaron dos grupos de enfermedades; en el cual, el primer grupo se encontraban las infecciones virales ocasionadas por virus oncogénicos y en otro grupo las enfermedades de carácter auto-inmune.

En los humanos, se observó la posesión de algunos alelos que codifican para la síntesis de ciertas moléculas de HLA, estos constituyen un factor de riesgo, debido a que ellos o sus productos, parecen facilitar la aparición de algunas enfermedades.

Los pacientes con ciertas enfermedades presentan determinados antígenos en su fenotipo HLA con llamativa frecuencia. En otros casos, no aparecen algunos antígenos en su



fenotipo o aparecen con una frecuencia llamativamente menor que en la población general. Vale aclarar que la relación antígeno-enfermedad puede variar en distintas poblaciones.

La presencia o ausencia del antígeno no tiene una relación absoluta con la presencia o ausencia de una determinada enfermedad. Sólo constituye una función orientativa hacia el diagnóstico. Gracias a los avances tecnológicos, la identificación del gran polimorfismo de los genes, ha permitido cada vez más asociar sistemas genéticos y sus productos a la susceptibilidad y la resistencia a enfermedades.

Ejemplos de estas enfermedades son: espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea, uveítis anterior aguda, diabetes mellitus tipo I, esclerosis múltiple, enfermedad de Behcet, enfermedad de Reiter, entre otras.

Los alelos HLA se identifican a través de técnicas de biología molecular (SSOP Y SSP) y pueden alcanzar niveles de alta resolución en el caso que se soliciten. Gracias a los avances tecnológicos, la identificación del gran polimorfismo de los genes, ha permitido cada vez más asociar sistemas genéticos y sus productos a la susceptibilidad y la resistencia a enfermedades.



## VI. JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer como el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA por sus siglas en inglés), actúa y elabora una respuesta inmune, en cuanto a las actividades que desarrolla para proteger el organismo ante los diversos agentes extraños.

Por toda la labor que el HLA ejerce, ocupa un importante lugar en la medicina. Sobre todo cuando hablamos de su relación con las enfermedades.

De hecho, hace más de dos décadas que se descubrió la asociación que tiene los antígenos de HLA con los diferentes tipos de enfermedades, por tal razón la tecnología médica, en búsqueda de la identificación del gran polimorfismo de los genes, es que nos ha permitido asociar cada vez más sistemas genéticos y sus productos de susceptibilidad y resistencia a las enfermedades. Ya hoy se pueden enumerar más de 60 entidades clínicas descubiertas, asociadas a HLA y en diferentes grupo étnicos.

Por lo que este trabajo documental tiene como objetivo de estudio la relación del Antígeno leucocitario humano (HLA) con las distintas enfermedades con las que se les ha vinculado, trazándose como meta ser un aporte para el desarrollo de la inmunoterapia.

Al mismo tiempo, nuestro estudio servirá como una guía para las futuras investigaciones que se relacionen a la temática que desarrollamos, para consultas a futuros estudiantes, personal que se relacione con esta especialidad y personas que tengan interés con dicho tema o que busquen como enriquecerse del mismo.



## **VII. OBJETIVO GENERAL**

- 1 Profundizar en la relación del Antígeno leucocitario humano (HLA) y su asociación en las enfermedades

## **VIII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir la importancia del HLA para la inmunohematología.
2. Definir las distintas técnicas de identificación para HLA, según las normativas existentes.
3. Explicar la asociación de los antígenos de histocompatibilidad en el humano (HLA) y la relación con las enfermedades según la literatura recopiladas.
4. Establecer una valoración sobre la dinámica del sistema HLA en cuanto a los haplotipos y su relación con las enfermedades.



## **IX. DISEÑO METODOLÓGICO**

### *1. TIPO DE ESTUDIO*

Esta es una investigación tipo documental descriptiva. La cual se fundamentó en la consulta de documentos tales como libros, investigaciones, artículos, entre otros. Todo esto teniendo como objetivo analizar de manera exploratoria y descriptiva el tema en cuestión.

### *2. AREA DE ESTUDIO*

Área de Inmunoematología. La inmunoematología, en la medicina transfusional estudia las propiedades antigénicas de aquellos elementos que circulan en la sangre, de igual manera a aquellos anticuerpos que están presentes en el suero sanguíneo. Esta ciencia presente un objetivo, el que consiste en estudiar con detenimiento aquellos procesos inmunitarios que están estrechamente relacionados con la sangre. En las que podemos mencionar aquellas complicaciones inmunológicas, en el que se implica el sistema sanguíneo.

### *3. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN*

La información recopilada se obtuvo de fuentes secundarias, en el que los investigadores recurrieron a libros de Inmunoematología, así como revistas de carácter científico, diversas páginas de internet y todas aquellas publicaciones que tuvieran relación con el tema en estudio. Todos los datos bibliográficos útiles fueron considerados para esta investigación, para ir cumpliendo con los objetivos planteados. Esta investigación se realizó de manera ordenada, planteándose el fin de edificar conocimientos. En el momento en que se recopiló, analizó y revisó toda la documentación obtenida, esta se ordenó para así elaborar el informe final.



#### 4. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Para elaborar este documento investigativo se pusieron en práctica el uso de fichas bibliográficas, se analizó contenidos. Previo a la elaboración del desarrollo de la información contenida en este documento se procedió a realizar un esquema de trabajo, así como el bosquejo del subtema.

#### 5. PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se procesó apegado al planteamiento de cada uno de los objetivos propuestos; definiendo lo siguiente:

- Los datos se procesaron analizando la información recopilada.
- Dicha información se digitó mediante el programa de Microsoft Office Word 2013.
- Para la presentación de este documento investigativo se recurrió al programa Microsoft Office Power Point 2013.

#### 6. ÉTICA EN LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.

Para realizar este estudio, las técnicas utilizadas no conllevaban a ningún tipo de riesgo, ni intervención o modificación fisiológica o psicológica intencionada que afectara de manera directa a alguna persona, de la misma forma que no se violaron los principios éticos en investigación.



## X. DESARROLLO DEL SUBTEMA

La Inmunohematología es la parte de la hematología que tiene como objetivo el estudio de los procesos inmunitarios que tienen lugar en el organismo, siempre en relación con los elementos sanguíneos.

Entre los aspectos que se destacan mayormente, figura el estudio de los Grupos Sanguíneos, ya que están estrechamente relacionados con las transfusiones previniendo los tipos de accidentes hemolíticos relacionados a éstas, ya que la incompatibilidad entre donante y receptor puede ocasionar una violenta destrucción de los eritrocitos que fueron transfundidos, con riesgos inminentes para la vida del paciente.

Estas situaciones ocurrían con frecuencia, hasta que Landsteiner descubriera la existencia de dichos grupos hemolíticos. Gracias a los conocimientos en inmunohematología, se hace posible el trasplante de células madre hematopoyéticas a como lo conocemos hoy en día.

En primer término la identificación fue sobre los hematíes, pero tiempo después se describieron determinantes antigénicos plaquetarios, leucocitarios y séricos. Los antígenos de los grupos sanguíneos fueron definidos serológicamente por la presencia de sus anticuerpos correspondientes.

En el área inmunohematológica, los conocimientos del sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) se han incrementado rápidamente a pesar de que este posee uno de los polimorfismos más complejos que se conocen hasta hoy en la actualidad en los seres humanos, es a lo que se conoce MHC (Complejo Mayor de Histocompatibilidad), por la implicación que este juega en el rechazo de los trasplantes tisulares entre un individuo y otro.

La identificación de la gran diversidad del sistema genera grandes costos económicos, lo que conlleva a que la información relativa a las frecuencias génicas y halotípicas en las poblaciones humanas, es en realidad deficiente.

El origen de lo que hoy en día conocemos como Human Leucocyte Antigens (HLA por sus siglas en inglés) se dio porque en un inicio estos antígenos se detectaban de forma de



leucoaglutininas, esto hizo pensar en la existencia de un sistema de grupos sanguíneos particular en los glóbulos blancos en sangre periférica.

En 1964 el Dr. Paul Teresaki desarrolla prueba de microlinfocitotoxicidad o test NH1, en el cual los linfocitos viables (t-b) de la persona en estudio son expuestos a un panel de antisueros debidamente caracterizados en donde están incluidos los distintos tipos de HLA. La rápida acumulación de antígeno diferentes, llevó a una terminología confusa hasta que en el mismo año de 1964, se iniciaron los International Histocompatibility Workshops a realizarse cada dos años, seguidos de una reunión de un comité de nomenclatura auspiciado por WHO (OPS)

Así fue cómo surgió la denominación de sistema HLA, “H” por humanos (según algunos por hosticompatibilidad), “L” por leucocitos y “A” por el primer locus descrito (y no por el antígeno).

Inicialmente se le asignaba un número correlativo a cada nuevo antígeno, pero debido a su complejidad de sus interrelaciones, se decidió adjudicar una tarea mayúscula para cada locus (sitio del gen del cromosoma), reservando el prefijo HLA para todo el sistema. Actualmente se conocen los diferentes locus A, B, C, d (o DR).

Los antígenos A, B y C están presentes en la membrana de leucocitos, plaquetas y reticulocitos pero no sobre glóbulos rojos, y en forma soluble se encuentran en el suero. Los antígenos D se detectan por cultivo mixto de linfocitos. En 1971, Cepellini y col. observaron que algunos sueros empleados para tipificar HLA-A y B inhibían una reacción positiva en cultivo mixto de linfocitos.

Por otra parte, se había observado que se conseguían títulos más altos con algunos sueros frente a linfocitos periféricos normales. Ambas observaciones llevaron al descubrimiento del locus DR, cuyos antígenos están presentes sobre linfocitos B y no sobre linfocitos T, lo que explica los bajos títulos obtenidos con linfocitos periféricos, donde el 80% son linfocitos T y los mejores resultados obtenidos con líneas celulares ya que son, casi exclusivamente, compuestas por linfocitos B (con excepción de las establecidas específicamente a partir de linfocitos T).



Estos antígenos DR corresponderían a los (Ya) (immune-associated) del ratón y suelen designarse como DRw (Ia) con números de 1 a 8, por ahora. Uno de los propósitos del VII Workshop fue identificar estos antígenos y diferenciarlos o no, de los locus D; se llegó a una conclusión provisoria según la cual las diferencias serían mínimas, usándose D o DR indistintamente, por ahora. Por otra parte, Barnstable demostró en 1978 que la expresión de los antígenos A, B y C depende de la presencia de  $\beta 2$  microglobulina, con la cual están estrechamente asociados en la membrana, lo que permite eliminarlos mediante anticuerpos preparados contra esa substancia. La  $\beta 2$  microglobulina ha sido asociada con el supuesto receptor del linfocito T, lo que asocia aún más los antígenos A, B y C a la respuesta inmune T-dependiente. (Carrea R., 1979)

La técnica descrita por el Dr. Terasaki en 1964, se ha utilizado históricamente por más de 30 años en los laboratorios de histocompatibilidad y logró estandarizarse a todo el mundo, actualmente y debido al alto grado de polimorfismo que exhibe el HLA con numerosas variantes alélicas la tipificación basada a nivel del DNA ha permitido mejorar la asignación del fenotipo HLA del individuo en estudio.

## 1. TIPOS DE HLA.

En la actualidad se diferencian en el sistema HLA dos tipos/clases de antígenos (Manuel Muro):

- **Clase I** (tipos A, B y C) presentes en casi todas las células.
- **Clase II** (tipos D, DR, DQ y DP) asociados exclusivamente a los linfocitos o monocitos en sangre periférica. (Ver anexo 1).

En cada locus HLA hay un polimorfismo de genes alelos, el alelo genético exacto localizado en un particular locus HLA se determina examinando la reactividad inmunológica de su producto, las glicoproteínas expresadas en la superficie celular.

A estos loci genéticos HLA hay muchos otros genes unidos estrechamente, estos otros genes están involucrados en el control de la respuesta inmune pero que no sintetizan



antígenos de histocompatibilidad. Sin embargo, la región entera de los brazos cortos del sexto par de los cromosomas humanos implicados en la respuesta inmune y la histocompatibilidad se llama ahora HLA – HLA (mayor complejo humano de histocompatibilidad)

Para explicar la base selectiva del alto nivel de polimorfismo que tienen los loci del HLA se han formulado una gran cantidad de teorías. Bodmer (1972), expresó que la función de estos loci, puede ser la de dar cierta ventaja (temporal) a nuevas variantes. Partiendo del principio de que los patógenos se deben adaptarse a la respuesta antigénica o inmune característica del hospedero. Si se registra un cambio de antígeno en él, puede necesitarse un cambio correspondiente en el patógeno para poder tener éxito en el hospedero alterado. Aquí se aprecia lo que podría ser una ventaja selectiva, hasta que ocurra una adaptación al nuevo tipo por parte del patógeno, pudiendo darse el origen del polimorfismo.

Muchos de los efectos que se consideran como selectivos solo tienen un débil impacto en largo tiempo sobre la mayor parte de las frecuencias génicas del sistema. (Cutanda, 1990). Según Sánchez-Maza los análisis que se han realizado hasta hoy acerca de las diferencias del sistema HLA, no han logrado evidenciar que ese polimorfismo haya estado sometido a fuertes presiones selectivas en el curso de la evolución y demuestran que al contrario, las diferencias génicas de las poblaciones se explican, tanto a escalas locales como a nivel continental, debido a los procesos de diferenciación geográficos y/o culturales.

Los marcadores de HLA de superficie imprimen de manera única características a las células de cada persona, por tal razón un individuo con su sistema inmunológico pueden reconocer si una célula pertenece a sí mismo.

## **2. NOMENCLATURA**

Históricamente la abreviación HLA designa “Locus antígeno de histocompatibilidad” o “antígeno de leucocito humano”: Algunos investigadores para referirse a los productos de genes MHC reservaron el término HLA, estos pueden actuar como antígenos, en cambio otros usaron el término HLA para hacer referencia al MHC, humano entero.



En el año 1977 se realizó la séptima reunión que realiza la OMS en el área de nomenclatura, donde se llegó al acuerdo que HLA debería referirse exclusivamente al MHC humano completo, y que los términos HLA - A, HLA - B, HLA - C, HLA - D, HLA - DR; se refiere a los individuales definidos dentro de éste. (Ver anexo 2).

En las convenciones y conferencias internacionales la nomenclatura del sistema HLA se cambia continuamente

### **3. ESTRUCTURA**

Los Ce correspondientes a los antígenos HLA-A, B y C conformados de una cadena pesada con un peso molecular 43, 000, una cadena liviana de peso molecular de 12, 000. Las moléculas de HLA y su especificidad antigénica están relacionadas con la secuencia y composición de los aminoácidos de la cadena pesada. El extremo terminal de la cadena aminoácida penetra la doble pared lipídica de la membrana celular.

La cadena liviana, que se une a la cadena pesada cerca del extremo terminal aminoácido, es una macroglobulina B2 y es similar a la cadena liviana asociada en varias inmunoglobulinas.

Una molécula de carbohidrato se une a las cadenas pesadas HLA A, B, C, D, y DR. Por tanto, los antígenos HLA son glicoproteínas. Por otra parte, el carboxi - extremo terminal de la cadena aminoácida penetra a la membrana plasmática y se pone en contacto con el citoplasma. (Ver anexo 3).

### **4. DISTRIBUCIÓN**

Los antígenos no están fijos a la superficie celular, más bien aparentan flotar en la doble membrana fosfolipídica, fluida. Las células epidérmicas tienen antígenos HLA—A, B y C. Las células de Langerhans llevan HLA-D. Por eso la población de células epidérmicas y Langerhans constituyen estimulantes eficaces para la reacción de linfocitos mezclados; hay quienes atribuyen mayor poder estimulante a las células de Langerhans.



Los antígenos HLA-A, B y C se encuentran presentes en todas las células nucleadas y en las plaquetas, al parecer los antígenos HLA—DR están restringidos a los linfocitos B, monocitos, células endoteliales y espermáticas y a ciertas poblaciones de linfocitos T.

Sintetizando: Los antígenos HLA son el resultado de una serie de cuatro o posiblemente cinco genes estrechamente unidos en el segmento corto del cromosoma seis.

Estos genes siguen una expresión codominante y la información antigénica está contenida en dos unidades genéticas llamadas haplotipos. Genes adicionales en la región HLA manejan ciertos componentes del sistema de complemento, a saber C2 y C4 del patrón clásico y factor B del patrón alterno.

#### **a) Antígenos Leucocitarios Humanos clase I**

La presencia y expresión de estos antígenos está codificada genéticamente y localizada en los locus A, B y C. Son antígenos formados por dos cadenas: un glucoproteína pesada (alfa) y una ligera (beta, muy similar a la beta2- microglobulina). La función biológica de este grupo de antígenos HLA clase I es invertir en el brazo eferente de la inmunidad, destruir células con antígenos extraños a la propia constitución corporal del individuo e interactuar con linfocitos T citotóxicos (linfocitos T CD8+).

#### **b) Antígenos Leucocitarios Humanos clase II**

La presencia y expresión de estos antígenos está codificada por estos genes ubicados en los locus DR, DQ, y DP; están constituidos por dos cadenas glucoprotéicas *a* y *b* e intervienen en el brazo aferente de la inmunidad, diseñada para conocer nuevos antígenos mediante interacción con los linfocitos T facilitadores (T CD4+). (Ver anexo 4).

#### **c) Antígenos Específicos Plaquetarios**

En la membrana plasmática de las plaquetas se encuentran antígenos del sistema ABH que son componentes intrínsecos de esa membrana y otros que ésta ha adquirido por adsorción desde el plasma. Las concentraciones de antígenos ABH son muy variables entre los diferentes individuos, resultando que entre el 5% y el 10% de las personas que no son del grupo O tienen cantidades extremadamente elevadas de sustancias A y B en sus plaquetas.



Estas personas parecen constituir una población que expresa una “alta expresión” de la enzima glicosiltransferasa en sus sueros.

#### **d) Anticuerpos del Sistema HLA**

La aloinmunización o presencia de anticuerpos anti-HLA se presenta generalmente en personas que han recibido transfusiones o en las que han tenido un trasplante, por lo que han sido estimulados por los antígenos del MHC del donante o en las mujeres que han sido aloinmunizadas por leucocitos fetales que han pasado transplacentariamente a la madre. Estos anticuerpos son, por ello, de origen inmune del tipo inmunoglobulina G (IgG) con propiedades citotóxicas y leucoaglutinantes. La existencia de estos anticuerpos “preformados” en el paciente que está sujeto a recibir un órgano o transfusión de otro individuo, puede favorecer que el rechazo del órgano o reacción adversa de la transfusión ocurra en el plazo inmediato o mediano, por lo que el detectarlo de manera previa al acto quirúrgico del trasplante o a la transfusión en pacientes altamente aloinmunizados coadyuva al éxito del mismo.

De igual manera, la determinación de anticuerpos anti-HLA es una prueba que en los países más desarrollados se utiliza de manera cotidiana en la evaluación periódica de los pacientes multitransfundidos o inscritos en listas de espera de órganos provenientes de donadores fallecidos, y su importancia es tal, que dicha prueba es considerada como un parámetro importante en la asignación de los órganos, ya que permite establecer criterios de idoneidad con respecto a las posibilidades de éxito del trasplante basadas en conocer si el paciente presenta en su suero anticuerpos que favorezcan el rechazo. (Martínez J., 2013)

### **5. FUNCIONES**

Las proteínas codificadas por los HLA son aquellos en la parte externa de las células del cuerpo que son únicas para esa persona. El sistema inmune utiliza los antígenos de leucocitos humanos para diferenciar células propias y las células no autónomas. Cualquier célula que muestra el tipo de HLA de esa persona pertenece a esa persona por lo tanto no es un invasor.



### a) En la enfermedad infecciosa

Cuando un patógeno extraño entra al cuerpo, las células específicas llamadas células presentadoras de antígeno son encargadas de engullir el patógeno a través de un proceso denominado fagocitosis. Las proteínas del patógeno se dirigen en trozos pequeños y se cargaron en antígenos HLA. A continuación, se muestran por las células presentadoras de antígenos a las células T, que a su vez producen una variedad de efectos de eliminar el patógeno.

A través de un proceso similar, las proteínas producidas en el interior de la mayoría de las células se muestran en HLA en la superficie celular. Las MCI toman muestras de proteínas citosólicas endógenas producidas por la misma célula o por agentes que la han invadidas (virus, bacterias intracelulares, etc.) y las presentan, junto a ellas, en la membrana. Estos complejos MCI-péptido son continuamente inspeccionados por linfocitos T citotóxicos CD8+, los cuales si no reconocen como propio al antígeno se activan y destruyen a la célula que está sintetizando antígenos extraños al organismo.

Las MCII solo están en las membranas de las llamadas células presentadoras de antígenos (CPA) que están constituidas por macrófagos y células derivadas, células dendríticas y linfocitos B; estas moléculas presentan péptidos procedentes de Antígenos externos a la CPA, captados y procesados por ella para finalmente ser presentados en su superficie junto a la MCII. El si no debe destruir a las células que llevan estos antígenos en su superficie; puesto que la CPA no los produce, sino que los capta del interior y los procesa; el complejo MCII-péptido exógeno es reconocido por los linfocitos T cooperadores CD4+ y se lleva a su activación.

### b) Presentación y Procesamiento del Antígeno

Las moléculas del CMH clase I se unen a péptidos derivados de procesamiento citosólico en el retículo endoplásmico RE (ER- Endoplasmatic Reituclum) y los presenta a la superficie de las células T citotóxicas CD8+. El enlace de péptido es crucial para el plegamiento y estabilidad de la molécula clase I. El plegado de la molécula CMH clase I y el enlace del péptido involucra la acción coordinada de un número de proteínas. El



acoplamiento de la molécula CMH clase I-complejo de captación de péptidos comienza con la interacción de la cadena pesada que contiene los dominios extracelulares  $\alpha 1$ , 2, y 3 con la molécula de proteína chaperona- calnexina que retiene la molécula en un estado parcialmente plegado en el RE.

Este complejo se une a continuación con la microglobulina  $\beta 2$ . Con la unión a la  $\beta 2$ -microglobulina, el heterodímero de la cadena  $\alpha$  parcialmente doblada  $\beta$  microglobulina se disocia de la Calnexina y se une a su homólogo, la Calreticulina, que tiene una función chaperona similar.

El complejo de la cadena  $\alpha$  parcialmente plegada:  $\beta 2$  microglobulina: Calreticulina de la molécula CMH clase I es entonces captado por complejo de captación de péptidos (PLC- peptide loading complex) que incluye la proteína Tapasina, formando un puente entre la molécula CMH clase I y el transportador asociado con el procesamiento de antígeno TAP (transporter associated with Antigen Processing).

El PLC también incluye el retículo endoplasmático-ERp57 oxidoreductasa que participa en la formación del enlace de disulfuro. La molécula CMH clase I es retenida en el RE hasta ser liberada por la unión de los péptidos. El PLC mantiene la molécula en un estado que le permite enlazar péptidos transportados en el RE por el TAP. Las moléculas dentro del PLC contribuyen a una función de edición, reemplazando el péptido de baja afinidad con péptidos de mayor afinidad. A continuación de su unión a péptidos de alta afinidad, la molécula CMH clase I completa su plegamiento, el PLC se desensambla y el complejo péptido CMH clase I es capaz de salir de la RE y es transportado a la superficie de la célula.

Las moléculas CMH de clase I generalmente se unen a péptidos de longitud de 8– 10 aminoácidos que son transportados al RE por el TAP. Estos péptidos son generados por proteínas endógenas derivadas de citosol y son transformadas en péptidos por el complejo proteasa. Proteosoma. Los péptidos generados por la proteosoma son optimizados en el extremo C-terminal para su enlace con la CMHI pero a menudo se extienden en el N-terminal. Una vez en el RE, una enzima residente en el retículo endoplasmático, el antígeno



asociado a la aminopeptidasa del retículo endoplasmático con propiedades únicas – ERAAP (Endoplasmatic Reticulum Amonopeptidase associated whith Antigen Processing) escinde los péptidos extendidos en el N-terminal, optimizando el péptido para el enlace con el CMH I.

Las moléculas CMH clase II se unen a péptidos extracelulares para su presentación a los linfocitos T CD4+ colaboradores en la vía endosomal en un sitio denominado “compartimiento de clase II del MHC” o “MIIC”. Los antígenos extracelulares son recogidos en vesículas intracelulares en la célula, generalmente macrófagos y células dendríticas y el Ph de los endosomas disminuyen progresivamente resultando en la activación de proteasas y la ruptura del antígeno en fragmentos de péptidos que se enlazan a CMH clase II en el MIIC para su presentación en la superficie de la célula.

Sin embargo, la molécula de CMH clase II comienza su transporte hacia el MIIC a través de la RE y necesita por lo tanto ser protegido en el RE para evitar su enlace prematuro al peptídico. El enlace peptídico de CMH de clase II en el RE es impedido por una proteína conocida como la cadena invariante (Ii). La cadena invariante forma un trímero, con cada una de sus subunidades vinculándose en forma no covalente a un heterodímero de CMH clase II, con la cadena invariante de polipéptido en la hendidura del sitio de unión al péptido bloqueado así a la unión. Mientras que el complejo del CMH clase II/Ii se está formando, se asocia con la molécula chaperona Calnexin. (ALFAGEME MICHAVILLA, s.f.)

### c) **En el rechazo del injerto**

Cualquier célula que muestra otro tipo de HLA es “no-yo”, y es visto como invasor por el sistema inmunológico del cuerpo, lo que resulta en el rechazo del tejido que lleva esas células. Esto es particularmente importante en el caso de tejido trasplantado, ya que podría conducir a rechazo de trasplantes. Debido a la importancia de HLA en el trasplante, los loci HLA son algunos de los escritos con más frecuencia por serología y PRC.



#### **d) En la autoinmunidad**

Los Tipos de HLA se heredan, y algunos de ellos están relacionados con enfermedades autoinmunes y otras enfermedades. Las personas con ciertos antígenos HLA son más propensas a desarrollar ciertas enfermedades autoinmunes, como la Diabetes tipo I, la Espondilitis Anquilosante, Enfermedad Celíaca, Lupus Eritematoso Sistémico, Miastenia Grave, Miositis por cuerpos de inclusión etc.

La Tipificación de HLA ha dado lugar a algunas mejoras y la aceleración en el diagnóstico de la Enfermedad Celíaca y la Diabetes tipo 1, sin embargo para la tipificación DQ2 para ser útil, se requiere ya sea de alta resolución B1, DQA1, o DR serotipificación. En la serotipificación actual puede resolver, en un solo paso, así mismo la DQ8-HLA en la autoinmunidad se está utilizando cada vez más como una herramienta de diagnóstico. En la enfermedad celíaca, es el único medio eficaz para discriminar entre familiares de primer grado que están en situación de riesgo de los que no están en riesgo, antes de la aparición de los síntomas a veces irreversibles, tales como alergias y enfermedades autoinmunes secundarias.

#### **e) En el cáncer**

En algunas enfermedades medidas por HLA están directamente involucrados en la promoción del cáncer. Enteropatía por sensibilidad al gluten se asocia con mayor prevalencia de linfoma de células T asociado a enteropatía y DR3-DQ2 homocigotos se encuentran dentro del grupo de mayor riesgo, con cerca del 80% de las células T de los casos de linfoma enteropatía sensible al gluten asociados.

Más a menudo, sin embargo, las moléculas HLA desempeñan un papel protector, reconociendo el aumento de antígenos que no son tolerados debidos a bajos niveles en el estado normal. Las células anormales pueden ser objeto de apoptosis, que se cree que mediar en muchos tipos de cáncer antes del diagnóstico.



## 6. FACTORES BIOGENÉTICOS Y HERENCIA

Los antígenos HLA clase I y II son glucoproteínas de la superficie celular, productos de la expresión de genes ligados, localizados en la banda p21.3 del brazo corto del cromosoma 6. Esta región del ADN se denomina CMH y suele heredarse en bloque como un haplotipo. Los diversos loci poseen alelos múltiples con expresión codominante de los productos cromosómicos. El sistema HLA es el sistema de genes más polimórfico descrito en humanos.

Los genes HLA-A, HLA-B, HLA-C codifican los antígenos A, B, y C, de clase I. el grupo génico HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP codifica la síntesis de los antígenos del mismo nombre, de clase II. Entre los genes de clase I y II existe un grupo de genes no CMH, que codifica moléculas que incluyen a las proteínas del sistema complemento C2, Bf, C4A y C4B; una enzima esteroide (21-hidroxilasa) y una citoquina (factor de necrosis tumoral). Esta región se denomina CMH clase III.

### a) Patrones de Herencia

Aunque la organización del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) es muy complicada, su herencia sigue los principios genéticos establecidos. Todas las personas poseen dos cromosomas 6 y, por lo tanto, dos haplotipos HLA, uno de cada progenitor. Un haplotipo individual se determina generalmente tipificando a múltiples miembros de la familia de diferentes generaciones y observando que los alelos se heredan juntos. Los productos génicos expresados constituyen el fenotipo, que puede ser determinado por un individuo realizando la tipificación de los antígenos HLA. Como los genes HLA son autosómicos y codominantes, el fenotipo representa la expresión combinada de los dos haplotipos.

### b) Encontrar hermanos HLA idénticos.

Cada hijo recibe una copia del cromosoma 6 y, por lo tanto, un haplotipo CMH, de cada progenitor. Como cada progenitor posee dos copias diferentes del cromosoma 6, hay cuatro combinaciones de haplotipos posibles en los hijos (en ausencia de recombinación).



Este patrón de herencia es importante para predecir si los miembros de la familia podrían ser donantes compatibles. La probabilidad de que dos hermanos sean HLA idénticos es del 25%. La probabilidad de que una persona con “n” hermanos tenga por lo menos uno HLA idéntico es de  $1 - (3/4)^n$ . Tener dos hermanos eleva la probabilidad al 44% y tres, al 58%. Cualquiera sea el número de hermanos disponibles la probabilidad nunca será del 100% (excepto para gemelos idénticos).

### c) Ausencia de antígenos

Generalmente, ambas copias de los genes dentro del CMH se expresan como antígenos; sin embargo, en ciertos individuos, solamente se puede identificar un solo antígeno. Esto podría ocurrir si el individuo es homocigoto para el alelo o si expresa antígenos para los que no se disponen de antisueros apropiados (a lo que se refiere como alelo vacío). En instancias excepcionales, la ausencia de un antígeno puede ser ocasionada por un alelo nulo.

Un alelo nulo se caracteriza por sustituciones dentro de la región codificadora del gen que no permite la expresión de una proteína funcional en la superficie de la célula. Esta desactivación de un gen puede causarse por sustituciones, deleciones o inserciones de nucleótidos que llevan a la interrupción prematura de la síntesis del antígeno. Para referirse a los fenotipos, el estado “vacío”, se indica con frecuencia como “x” (para locus A), “y” (para locus B). Para determinar el genotipo correcto se requieren estudios familiares.

### d) Entrecruzamiento

En ocasiones, los genes de la región HLA revelan entrecruzamiento cromosómico, en el cual durante la meiosis o gametogénesis se intercambian segmentos que contienen material genético ligado. Estas recombinaciones se transmiten entonces a los hijos como haplotipos nuevos. La frecuencia de entrecruzamiento se relaciona en parte con la distancia física entre los genes. Por ejemplo, los loci

HLA-A, HLA-B y HLA-DR se encuentran muy próximos entre sí, con entrecruzamiento del 0,8%, entre el loci A y B y 0,5% entre los loci B y DR. En los estudios familiares y pruebas de paternidad es preciso tener en cuenta la posibilidad de recombinación.



### e) Desequilibrio de Ligamento

El sistema CMH es tan polimórfico que, teóricamente, el número de fenotipos HLA únicos más grande de la población humana. Además, permanentemente se descubren y caracterizan nuevos alelos. Hasta el año 2004, existían 309 alelos HLA-A, 563 HLA-B, y 368 DRB1. En realidad, existe una sobre-representación de muchos haplotipos comparado con lo que debería esperarse si la distribución de los genes fuera al azar. El fenómeno de desequilibrio de ligamento explica la discrepancia entre la frecuencia de haplotipos esperada y la observada.

La frecuencia esperada de los haplotipos HLA deriva de la multiplicación de las frecuencias de cada alelo. Es así que en los caucásicos, la frecuencia global del gen codificador de HLA A1 es de 0,15 y las del gen codificador de HLA B8, de 0,10; por lo tanto, cabe anticipar que el 1,5% ( $0,15 \times 0,10$ ) de los haplotipos HLA de los caucásicos contiene genes codificadores de HLA-A1 y HLA-B8, sí éstos se distribuyen al azar. No obstante, la frecuencia real de la combinación A1 y B8 en los caucásicos es del 7%-8%.

Ciertas combinaciones alélicas son más frecuentes en distintos grupos étnicos y constituyen los haplotipos comunes de esas poblaciones. Estos se llaman haplotipos ancestrales por que la herencia parece provenir de un único ancestro en común. El haplotipo ancestral más común en los europeos del norte es el A1, B8, DR3, DQ2, que incluyen regiones de clases I y II. No se sabe si los haplotipos ancestrales representan haplotipos relativamente jóvenes en los cuales todavía no hubo recombinación o si son haplotipos antiguos, resistentes a la recombinación debido a selección.

El desequilibrio de ligamento del sistema HLA es importante en los estudios de paternidad, porque las frecuencias de los haplotipos en la población relevante incrementan la posibilidad de transmisión de ciertas combinaciones génicas con respecto a otras. El desequilibrio de ligamento también influye en la probabilidad de encontrar donantes no relacionados apropiados para transfusiones de plaquetas y trasplantes hematopoyéticos HLA compatibles.



## **7. TÉCNICAS DE IDENTIFICACIÓN PARA HLA**

La tipificación del HLA es la identificación de los antígenos de histocompatibilidad o la determinación del genotipo. Para llevarla a cabo, existen distintos métodos, principalmente el método serológico y los métodos de biología molecular (ADN) (Lizette Bonet-Roselló, 2004) (Ver anexo 5).

Existen en general tres distintas formas de tipificar a los antiguos linfocitarios humanos (HLA) mediante tecnologías moleculares (las tecnologías serológicas son obsoletas y no funcionales) estas son:

### **a. RESOLUCION BAJA**

**(PCR-SSP - Sequence Specific Primer):**

Esta metodología consiste en realizar reacciones de PCR alelos específicos. El ADN del paciente es sometido a múltiples reacciones de PCR, en teoría se podría diseñar un PCR específico para cada uno de los alelos, sin embargo dado el enorme número de alelos distintos esto resulta inoperante.

Esta metodología solamente es útil para tipificar a un donador y a un receptor que están altamente emparentados (por ejemplo padre e hijo) pues aunque no se tenga buena resolución si se obtiene una tipificación similar se supone que serán compatibles pues muy probablemente comparten los mismos alelos puesto que los heredaron de la misma familia.

### **b. RESOLUCION MEDIA**

**(PCR-SSOP - Sequence-Specific Oligonucleotide Probes):**

Esta técnica consiste en realizar PCRs con iniciadores genéricos que se unen a regiones constantes de los diferentes alelos, entre ambos iniciadores quedan comprendidas las regiones polimórficas. El producto de la PCR es hibridado con sondas que reconocen a los distintos alelos.

Sin embargo siguen existiendo ambigüedades pues de todas maneras no se puede generar un patrón único por alelo (o mejor dicho por combinación de alelos pues hemos de recordar que cada individuo tiene dos alelos de cada gen)



Esta tecnología se puede elegir cuando se van a analizar muchos individuos simultáneamente, como en los programas de trasplante de medula ósea, para hacer un primer tamizaje en busca de donadores no relacionados. También es útil cuando el trasplante a realizar no requiere de una alta compatibilidad

### **c. RESOLUCION ALTA**

#### **(PCR-Secuenciación):**

En esta técnica nuevamente se realizan PCRs con iniciadores genéricos que amplifican a todos los alelos de un gen, posteriormente los productos de PCR se secuencian y los resultados de la secuencia se comparan con bases de datos de todos los alelos conocidos para discernir de que alelos se trata.

Esta metodología está considerada como el estándar de oro y de hecho los estuches comerciales de las otras dos metodologías deben de validar sus resultados mediante secuenciación.

Esta metodología debe de utilizarse cuando se ha elegido a un donador no emparentado para verificar la compatibilidad entre él y el receptor, es difícil utilizarla como método de tamizaje por la dificultad para procesar muchas muestras simultáneamente

### **d. TIPIAJE**

#### **1) Tipiaje para HLA-A, B, y C**

Los antígenos HLA que codifican en los loci A, B, y C son determinados por métodos de citotoxicidad serológica. Los linfocitos de tipo HLA desconocido se incuban separadamente con cada uno de una serie de antisuero diferentes que contienen anticuerpos para antígenos HLA específicos.

En la actualidad, la determinación del tipo HLA se hace por análisis computarizados debido al gran número de test requeridos para la tipificación. Los antisueros HLA-específicos se pueden obtener de varias fuentes.



Las personas múltiparas comúnmente tienen anticuerpos HLA en sus sueros. En estas mujeres, la producción de anticuerpos HLA se ve estimulada por antígenos fetales HLA producidos por genes heredados por parte del padre.

Los que reciben numerosas transfusiones sanguíneas, también desarrollan anticuerpos HLA. Los anticuerpos contra antígeno HLA se producen también cuando se hacen injertos de piel a un individuo HLA no idéntico.

## **2) Tipiaje para HLA-D**

Los antígenos que codifican en el locus D son detectados generalmente por la reacción de linfocitos mezclados. Cuando los linfocitos procedentes de dos individuos se incuban juntos cada grupo de células estimula al otro grupo para ir hacia la transformación blástica.

Una de las poblaciones linfocitarias es Tritiada con irradiación X por mitomicina C para prevenir la transformación blástica. Si la población estimuladora es homocigota en el locus D, el tipo HLA de la población que responde puede ser determinado.

El linfocito que responde irá hacia la transfusión blástica solamente si ambos de sus antígenos HLA-D difieren del antígeno D estimulador. Si las células que responden fallan en ir hacia la transformación blástica, entonces uno o ambos antígenos HLA-D debe ser idéntico al antígeno HLA-D en las células estimuladoras.

## **3) Tipiaje para HLA-DR**

Los antígenos DR se encuentran predominantemente en las células B. La mayor parte de las células T no expresan antígenos DR y por tanto no mueren cuando se incuban con antisuero anti DR en presencia de complemento.

Cuando se utilizan suspensiones no separadas de linfocitos de sangre periférica para tipiar HLA-DR (obtenida por métodos serológicos), la citotoxicidad no es obvia, ya que el 90% de estos linfocitos son células T.



Antes de que los antígenos codificados por el locus DR puedan ser tipados, debe enriquecerse el número de linfocitos B en la suspensión de linfocitos. El tipaje es determinado por citotoxicidad serológica.

Los resultados del tipaje de antígeno D y DR usualmente se correlacionan. Es decir, si uno sabe el tipo de antígeno HLA-DR de un individuo su tipo HLA-D puede ser casi siempre predicho y viceversa. Puede ser que los antígenos HLA-DR y los antígenos HLA—D sean actualmente el mismo.

Si éstos antígenos D y DR son producidos por dos diferentes loci genéticos, estos loci deben estar muy cerca uno de otro en el cromosoma para proveer un desequilibrio de unión tan consistente. Por ésta razón la designación "DR" fue escogida, es decir, "relacionado al "D" Por definición la designación "D" significa que el antígeno fue determinado por la reacción de linfocitos mezclados o por el cultivo de linfocitos informados y la designación "DR" significa que el antígeno fue determinado por el test serológico de citotoxicidad. (Dr. Hernán Corrales Padilla)



## 8. HLA Y SU ASOCIACIÓN A ENFERMEDAD

Toda la información que se ha revelado hasta hoy, a través de la inmensidad de estudios que se han realizado acerca de las moléculas de HLA, sirven como elementos de contexto para el reconocimiento antigénico, esto hizo que surgieran dudas, lo que hizo pensar que este sistema podría tener relación con una predisposición para que se desarrollen ciertas enfermedades.

Ya se han estudiado una gran cantidad de enfermedades (más de 500), de las que se puede decir que la mitad presenta algún tipo de asociación con el sistema HLA.

Llegar a estudiar la relación que existe entre el sistema HLA y las enfermedades genera diversos problemas, entre los que podemos destacar (Fernández):

- a) Un solo alelo puede verse asociado no solo a una enfermedad, sino a una gran cantidad de ellas.
- b) Los alelos que se asocian a una enfermedad, también se encuentran en la población normal.
- c) Cuando se habla de una misma enfermedad, no hay asociación de un 100% de los casos con un único alelo. Es por esto que se ha buscado un mayor polimorfismo llevando a la descripción de subtipos de alelos, o incluso de epítopes que logran determinar la susceptibilidad de padecer una enfermedad, como se ejemplifica en el caso de la diabetes mellitus tipo I, la cual se ve asociada con la presencia de un aminoácido sin carga en la posición 57 de la cadena de DQ.

Pese a esta situación, no se ha logrado determinar en si una asociación específica entre el sistema HLA y las enfermedades.

Existiendo una gran cantidad de ideas, las que intentan lograr explicar el “por qué” de este fenómeno de la asociación. Entre las hipótesis que se pueden destacar encontramos las siguientes:



- a) La hipótesis del antígeno HLA modificado por antígenos extraños, estimulando el reconocimiento por células inmunológicamente activas.
- b) La hipótesis del receptor, donde ciertos antígenos HLA, actúan como receptores específicos para los agentes infecciosos, donde este evento se ve ligado con el estado de enfermedad.
- c) La hipótesis de la semejanza molecular, en esta se postula que la estructura de los agentes infecciosos tiene similitud a los antígenos HLA, lo que conlleva a una reactividad cruzada.
- d) Se puede pensar en la presencia de genes localizados dentro del sistema HLA que no son propios, es decir; que no le pertenecen, y que estos sean los que ocasionen la enfermedad. Existiendo la posibilidad de que no solo un mecanismo de los propuestos esté involucrado.

Estudiar la complejidad del sistema HLA, ha tenido como resultado el empleo exitoso en diferentes áreas, entre las destacables la selección de donadores de órganos, lo que ha permitido un incremento en la sobrevida del trasplante.

Sin embargo, esta complejidad aún está en proceso de ser revelada por completo mediante las técnicas de secuencia, lonfólisis, anticuerpos monoclonales, o el clonaje de ADN. Esto será hasta que se logre definir con precisión los productos del MHC.

Quizás todos estos estudios relacionados a la asociación con las enfermedades se verán mayormente involucrados al interés académico, dado que no tienen una aplicación en el manejo convencional de los pacientes, pero de igual manera están empezando a tomar lugar en las nuevas formas de diagnosticar y dar tratamiento.

El primer reporte de asociación entre el sistema HLA y una enfermedad en humanos fue presentado por Amiel en el año 1967, esto sucedió durante el tercer Taller Internacional de Histocompatibilidad en Turín. Su estudio reveló un aumento débil en la frecuencia del antígeno HLA 4C (ahora HLAB5, -B35, -B18) en pacientes con enfermedad de Hodgkin (51%), al compararse con la frecuencia obtenida en testigos sanos (27%).



Sin embargo, fueron los estudios de Brewerton y Schlosstein en 1973 los que iniciaron a brindar una gran cantidad de reportes de asociación entre el sistema de HLA y la susceptibilidad a las enfermedades, al lograr revelar una fuerte asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27. Desde entonces, diferentes estudios han podido demostrar la asociación entre antígenos del sistema HLA clases I y II con las enfermedades.

## 9. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES

En busca del verdadero papel biológico del MCH, se fueron dando las investigaciones de genes de susceptibilidad HLA en enfermedades de etiología obscura y cáncer.

Cuando se descubrió la asociación intensa entre el B27 y la espondilitis anquilosante en la década de los 70, tuvo como reacción el desencadenamiento de estudios del papel del CMH en la expresión de la enfermedad. (Antonio J. Martínez)

Gracias al progreso en el estudio del MCH y su relación con las enfermedades, los mecanismos moleculares se empiezan a aclarar pudiendo clasificar las enfermedades.

Las enfermedades asociadas al sistema HLA generalmente son de etiología desconocida, tienen tendencia a la cronicidad y presentan alteración de procesos inmunológicos, además que pueden presentar un agrupamiento familiar y afectar a más de un caso entre consanguíneos.

Tales enfermedades se han clasificado en dos formas de manera amplia. La primera clasificación está basada en los mecanismos de patogénesis e incluye:

- a) Enfermedades de etiología autoinmune (artritis reumatoide, diabetes mellitus insulino dependiente, espondilitis anquilosante, y otras).
- b) Enfermedades de etiología no autoinmune (deficiencia de la 21-hidroxilasa).
- c) Enfermedades de etiología desconocida (narcolepsia).



La segunda clasificación está basada en las características de los antígenos HLA responsables de la asociación e incluye:

- a) Enfermedades asociadas con antígenos clase I (principalmente las espondiloartropatías asociadas a HLA-B27).
- b) Enfermedades asociadas con antígenos clase II (principalmente HLA-DR), que incluyen las enfermedades de origen autoinmune como por ejemplo el lupus eritematoso.
- c) Enfermedades asociadas con antígenos clase III que incluyen las deficiencias de C2, C4 y 21-OH.

Dentro de estas categorías caen los padecimientos hemato-oncológicos, inmunodeficiencias, reumatológicos, nefrológicos, oftalmológicos, autoinmunes, endocrinológicos y sistémicos, digestivos, neurológicos, dermatológicos.

Haciendo mención que en muchas de las enfermedades con etiología infecciosa evidente, también se ha confirmado el papel del complejo HLA tanto en la protección como en la susceptibilidad.

En la década del 70, cuando iniciaron trabajos que evidenciaban la asociación que existía entre ciertas enfermedades con HLA, como por ejemplo la espondilitis anquilosante con el HLA-B27, se continuó trabajando en búsqueda de relacionar este antígeno a otras enfermedades, encontrándose ligada a padecimientos tales como: uveítis, artritis reactiva, es decir, este se veía involucrado a cualquier procedimiento que esté involucrado con grandes articulaciones. (Egea, 2003)



## 10. MECANISMOS DE ASOCIACIÓN

Se conocen de una gran cantidad de hipótesis que proponen intentar explicar aquellos mecanismos que asocian el sistema HLA con las enfermedades. (SOCIAL, 2005)

1. *Mimetismo molecular entre antígenos HLA y antígenos de agentes infecciosos.* Ebringer en 1979 encontró que *Klebsiella sp.*, estaba presente en pacientes con espondilitis anquilosante.

Posteriormente, Seager descubrió que los anticuerpos dirigidos contra algunas cepas de *Klebsiella sp.*, reaccionaban sólo con los linfocitos de los pacientes que tuvieran HLA-B27 y espondilitis anquilosante, demostrando con ello la existencia de determinantes antigénicos comunes entre el HLA-B27 y algunas cepas de *Klebsiella sp.* Con base en éstos resultados, es posible explicar la susceptibilidad causada por una reacción cruzada entre organismos infecciosos y un determinado antígeno del sistema HLA. (Ver anexo 7).

2. *Modificación de la estructura de los antígenos HLA.* Una infección o un agente químico pueden afectar la capacidad de un individuo de producir una respuesta inmune. Estos mismos agentes pueden producir alteraciones en las moléculas HLA detectables por el sistema inmune, y producir una respuesta autoinmune capaz de generar una enfermedad. Esta hipótesis lo que pretende proponer es que el agente que causa la enfermedad altera moléculas constituyentes normales del individuo y las transforma en blancos de una respuesta autoinmune.
3. *Antígenos HLA como receptores.* Los antígenos HLA pueden actuar como receptores de agentes infecciosos o de sus productos antigénicos, de esta manera, la presencia de las moléculas HLA sobre la célula blanco se considera un prerrequisito para la penetración del patógeno a nivel celular y para el desarrollo de la enfermedad.
4. *Deficiencias en la respuesta inmune.* Los antígenos del sistema HLA participan en la regulación de la respuesta inmune, por lo tanto, cualquier trastorno que se manifieste



como aumento o defecto en la respuesta inmune podría implicar a los antígenos HLA y explicar su participación en la predisposición genética a la enfermedad.

5. *Deficiencias de los antígenos HLA clase III.* Las deficiencias de antígenos clase III, solas o en desequilibrio génico con otro antígeno HLA, pueden asociarse con la susceptibilidad a algunas enfermedades, por ejemplo: la deficiencia del factor C2 del complemento se ha encontrado asociada con DR3 en el lupus eritematoso sistémico, y el defecto en el gen CYP21 de la 21-hidroxilasa se ha asociado con HLA-B47 en la hiperplasia adrenal congénita.
6. *Falla en la selección.* Existe la posibilidad que las moléculas HLA asociadas con la enfermedad participen en la selección de las células T, con un receptor (TCR) particular durante la selección positiva o negativa en el timo. La selección de linfocitos T autorreactivos o moléculas deficientes en la presentación de péptidos antigénicos pueden contribuir en la patogénesis de la enfermedad. Dependiendo de los péptidos presentados por las moléculas HLA, se originará una respuesta inmune protectora o una deficiencia en la respuesta inmune que pudiera favorecer el desarrollo de una enfermedad. (Tamayo, 1997)

Los estudios de HLA han contribuido ampliamente a liberarnos de la oscuridad en la que nos encontrábamos referente a la herencia de varias enfermedades. Se conocen dos métodos que se han usado para estudiar la asociación entre HLA y enfermedades.

Uno de ellos es el *estudio de familia de enlace genético*, por lo cual la herencia de un haplotipo HLA particular va de manera paralela con la herencia de cualquier enfermedad.

La valoración cuidadosa de los estudios familiares deberían tener siempre en cuenta la edad variable en el que inició la enfermedad, otro punto es la penetrancia incompleta de genes asociados a la enfermedad, de igual manera el muestreo parcial de familias con los genes de susceptibilidad acumulada a una enfermedad.



Los *estudios de población* son el otro método, aquí; la distribución del antígeno HLA es determinado en un número de pacientes no relacionados que poseen cierta enfermedad, estos se comparan con la de un grupo de donadores normales del mismo origen racial y étnico.

Aquí se emplean métodos estadísticos tales como Chi - cuadrado y el test exacto de Fisher, los que valoran el aumento y descenso en la frecuencia de uno o más antígenos en un grupo de pacientes.

Cuando hay un aumento estadístico significativo de la frecuencia de un antígeno HLA, en un grupo de pacientes con X enfermedad, generalmente se interpreta como evidencia de que éste está asociado con una susceptibilidad elevada a tal enfermedad. Ocurriendo lo contrario, cuando un descenso significativo de la frecuencia de un antígeno HLA puede implicar una resistencia aumentada.

Pudiendo decir que el vigor de una asociación HLA se expresa por el riesgo relativo del desarrollo de una enfermedad cuando un antígeno está presente en un individuo relacionado al riesgo cuando éste no está presente.

El riesgo relativo (RR) se logra calcular dividiendo la proporción del número de pacientes con y sin antígeno entre la proporción de ese antígeno en controles normales. (Ver anexo 6).

Se menciona el *Riesgo Relativo*, este hace referencia a la probabilidad de que un paciente logre manifestar una enfermedad particular estando presente un antígeno HLA específico. Mientras más alto es el riesgo relativo, la asociación se vuelve de mayor significancia. En el área diagnóstica el riesgo relativo es una herramienta útil, dado que es nuestra alerta para hacer el tipiaje HLA para diagnosticar cuando este sea alto.



## 11. ESTUDIOS DE ENLACE

Los estudios de enlace tienen como objetivo investigar la herencia de un rasgo en relación con cierto haplotipo HLA. Estos estudios requieren tipiaje de HLA de los miembros de familia con o sin enfermedad. Si una característica se presenta solamente en miembros de familia con un holotipo HLA específico, entonces es posible que esté presente un gen de susceptibilidad a la enfermedad en el mismo cromosoma como HLA, es decir, el gen de susceptibilidad a la enfermedad está enlazado a los genes HLA.

Puesto que los loci HLA-A, B, C, D y DR están todos localizados en el mismo cromosoma, un individuo hereda antígenos HLA como un conjunto, un grupo de cada padre. Sin embargo ocasionalmente un miembro de una familia puede no heredar antígenos HLA como un conjunto. Cromosomas análogos se han atravesado (Crossing-over).

Mientras mayor es la distancia entre dos genes en un cromosoma, la oportunidad para que este fenómeno ocurra es mucho mayor. Dos tipos de genes se encuentran en la región I, aquellos que controlan la respuesta inmune (gen Ir) y los genes de la región I, que gobiernan otras funciones inmunes.

De modo general, se considera que los antígenos de superficie celular MHC codificados están involucrados directamente en inmunidad mediada por células. Los productos genéticos de la región 1 regulan las células supresoras, las células ayudantes los activadores de macrófagos, los estimuladores de la proliferación celular y los instigadores de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Es probable que genes inmunosupresores también se encuentren dentro del MHC humano unidos a genes HLA.



## 12. ENFERMEDADES

**El síndrome de Reiter:** es una afección sistémica caracterizada por manifestaciones oculares conjuntivitis o uveítis, artritis reactiva y uretritis. La causa exacta de la artritis reactiva no se conoce. Muy comúnmente, este síndrome se presenta en los hombres antes de los 40 años de edad y se puede desarrollar después de una infección por Clamidia, Campilobacter, Salmonella y Yersinia. (Digna Llorente Molina, 2009)

La reactividad inmunológica anormal ante ciertos patógenos bacterianos como resultante de la interacción de factores ambientales y genéticos (antígeno HLA-B27) ha hecho que en la actualidad muchos autores lo describen como Artritis reactiva.

La fluxión ocular es uno de los signos más destacados del síndrome. La manifestación ocular más común es la conjuntivitis, y le sigue en frecuencia la uveítis anterior, caracterizada por enrojecimiento ocular, dolor y fotofobia y en el 58 % de los casos con esta afección se encuentra asociado al haplotipo HLA B27 y a su vez un 25 % de estos pacientes con éste marcador tienen una afectación sistémica subyacente, como Síndrome de Reiter o Espondilitis Anquilosante, de la misma manera en estos pacientes con haplotipo HLA B27 positivo se han descrito complicaciones como edema macular, sinequias, cataratas y glaucoma. (Ver anexo 8).

**La Espondiloartritis Anquilosante (EA):** es un proceso reumático inflamatorio, de carácter crónico, que afecta principalmente a las articulaciones vertebrales en general y a las sacroilíacas, encargadas de unir la columna vertebral con la pelvis, en particular, inicialmente causando dolor y rigidez reversible (rigidez en las mañanas que desaparece más tarde en el día con el ejercicio) pero en un número de casos conduce a la soldadura/fusión progresiva de la articulación y rigidez irreversible y deformidad.

Por el momento, no se ha conseguido descubrir la causa directa que provoque la espondiloartritis anquilosante. A partir de la investigación sólo podemos hablar de tres enfoques que intentan definir la causa de la enfermedad. (Ferran, 2013) Por un lado hay que



destacar la predisposición genética del individuo, ya que es habitual encontrar en la persona afectada el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Esta teoría no es definitiva pues sólo un 6% de la población es portadora del antígeno, además un 5% de enfermos de espondiloartritis no es portador del HLA-B27, hecho que evidencia que no es necesaria la presencia de esta glicoproteína para desarrollar la enfermedad.

La asociación del EA a B27 está entre las asociaciones genéticas más claras con una enfermedad común, aunque el mecanismo de acción sigue siendo incierto. La espondilitis anquilosante parece ser desencadenada por la exposición a un patógeno ambiental común. Los mecanismos propuestos incluyen el péptido artritogénico, mimetismo molecular y estrés del retículo endoplasmático debido a la acumulación y mal plegamiento del B27. La teoría de péptido artritogénico propone que la enfermedad resulta de una respuesta citotóxica HLA-B27 limitada de las células T a un péptido o péptidos que se encuentran sólo en las articulaciones y otros tejidos afectados.

La teoría del mimetismo molecular propone que algunos patógenos invasores comparten antigénicos determinantes con antígenos de superficie celular nativo en la articulación, lo que resulta en una respuesta autoinmune.

Diferentes alelos de B27 tienen diferentes fuerzas de asociación a la EA, lo que hace que las pruebas genéticas sean más útiles que las pruebas serológicas. El HLA-B\*27:02 y B\*27:05 están fuertemente asociados. Hasta recientemente se pensaba que B\*27:06 y B\*27:09 eran protectoras pero se han reportado un número de casos en pacientes que tienen estos alelos, haciendo de estos alelos protectores sólo en relación con los alelos fuertemente asociados.

Estudios familiares indican que menos del 50% del riesgo genético en general es debido a HLA-B27. Es probable que otros genes estén implicados tanto dentro como fuera del CMH. Otros genes CMH que han mostrado cierto grado de asociación incluyen el HLA-



B\*40:01, B\*52 y B\*38. Un estudio de los haplotipos HLA-B – DRB1 ha sugerido la existencia de genes no B27 en ES que se encuentran tanto en individuos que tienen B27 positivo y B27 negativo aunque la asociación real no fue identificada. Se ha demostrado, mediante estudio de asociación amplia del genoma, que un número de genes no HLA están asociados con AS. Estos incluyen el Receptor de la Interleucina-23 (IL-23R) y la proteína aminopeptidasa del retículo endoplásmico.

La fuerte asociación de HLA-B27 con EA hace de las pruebas de B27 un componente útil para el proceso de diagnóstico que incluye un examen físico, el uso de rayos X, MRI y una verificación de antecedentes familiares de EA. Esperar que un paciente cumpla con todos los criterios de clasificación para un diagnóstico de EA puede significar que ya es demasiado tarde y que el daño a las articulaciones ya pudo haber ocurrido. El valor de las pruebas de B27 es que permiten un diagnóstico presuntivo y tratamiento precoz en pacientes que muestran algunos de los síntomas. (Kallon, 2014) (Ver anexo 9).

**La esclerosis múltiple (EM):** es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central caracterizada por disfunción neurológica progresiva. En ella participan factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Estudios en familiares de primer grado de consanguinidad muestran un aumento en la incidencia con respecto a la población general. Las investigaciones evidencian una concordancia predominante en gemelos monocigóticos. (Leonardo Mejía-Buriticá, s.f.)

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune idiopática neurodegenerativa en que desregulación de la degradación del sistema inmune causa degradación de la vaina de mielina. Se caracteriza por placas o lesiones en el cerebro y la médula espinal. La ubicación y el tamaño de las lesiones son impredecible.

Los síntomas de la esclerosis múltiple incluyen problemas de coordinación, pérdida del equilibrio y pérdida de visión y perturbaciones en el intestino, vejiga y órganos sexuales. La aparición de la enfermedad es normalmente entre las edades de 20 y 40. Las mujeres



tienen una incidencia mayor de EM de 2 -3 veces que los hombres. La distribución de EM muestra una correlación inversa a la distribución global de luz UV, sugiriendo un papel de la vitamina D en la enfermedad.

No ha sido posible establecer un patrón de herencia predecible y se sugiere que algunos factores propios del ambiente influyen en el desarrollo de la EM. Estudios en hijos no biológicos de familias con EM, muestran que la incidencia no es mayor. Cuando ambos padres tienen EM, el riesgo es mayor. Se sugieren las siguientes asociaciones genéticas: aumento del riesgo (HLA DRB1\*15, DRB1\*17 y DQA1; IL7RA e IL2RA); riesgo de enfermedad severa progresiva (HLA DR4); riesgo de enfermedad benigna (HLA DRB1\*1501 y DR2) y protectores (HLA DRB1\*14 Y DR6). La EM no es una enfermedad monogénica, su transmisión hereditaria es compleja y debe ser estudiada en el contexto de una enfermedad de origen genético con factores ambientales, no necesariamente excluyentes.

La homocigosis para este haplotipo aumenta seis veces el riesgo de enfermedad. Inicialmente el desequilibrio de ligamiento hacía difícil confirmar la asociación de la enfermedad con el HLA-DR\*15:01 en lugar de la asociación con el HLA-DQB1\*06:02 pero estudios de EM en poblaciones negra han confirmado al HLA-DR\*15:01 como el gen de susceptibilidad. Un número de estudios han asignado un rol para otros alelos HLA clase I y II, pero el efecto general de estos sigue siendo pequeño en comparación con el HLA-DRB1\*15.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el HLA aumenta la susceptibilidad a la EM. El hallazgo reciente de un elemento de respuesta a la vitamina D en la región promotora del HLA-DRB1, que se conserva en su enteridad en el HLA-DRB1\*15:01, junto con evidencias que demuestran que la vitamina D es significativamente menor en los pacientes de EM es reveladora.

Un número de estudios de asociación amplia del genoma han identificado otros genes distintos del HLA, incluyendo genes receptores alfa IL-7 y receptor alfa IL-2 como loci de susceptibilidad hacia la enfermedad EM. (Ver anexo 10).



El valor principal de las pruebas genéticas en EM, más que una herramienta de diagnóstico, es proporcionar conocimiento sobre el mecanismo de la enfermedad, con lo cual potencialmente podría ayudar a desarrollar estrategias para la prevención y tratamiento.

**La Artritis Reumatoide (AR):** es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, caracterizada por una inflamación persistente de las articulaciones, que típicamente afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

La prevalencia de AR parece ser relativamente uniforme alrededor del mundo, aunque la prevalencia es baja en el África subsahariana. Esto puede deberse a que no todos los casos son reportados / registrados. Sin embargo, el riesgo de desarrollar AR varía entre poblaciones étnicas en la misma región mundial, demostrando un componente genético a esta enfermedad. La prevalencia de la artritis reumatoide en la población general es de menos del 1% pero se eleva a entre 2-4% en hermanos de pacientes de AR. Esto se ha confirmado por estudios en gemelos monocigóticos.

El factor de riesgo genético más potente en la artritis reumatoide proviene de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, estando asociada la enfermedad fundamentalmente con ciertos alelos del HLA-DR4 (70% frente al 30% del grupo control), DR14 y algunas cadenas beta DR1.

El epítipo compartido de HLA-DRB1 no explica la heredabilidad genética completa de AR. Estudios de ligamiento de genoma completo han llevado al reconocimiento de una asociación entre la AR y la arginina (*Arg620*) a la tirosina fosfatasa no-receptor tipo 22 (PTPN22 – *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22* ) que constituye el segundo factor genético de susceptibilidad más importante en la AR. La sustitución de la *Arg620* por triptófano (Trp) producida por un polimorfismo genera un complejo que codifica para un inhibidor potente de la activación de células T.



Un número de otros genes candidatos que tienen un efecto mucho más pequeño que el HLA-DRB1 y la fosfatasa de tirosina tipo 22 no receptor-PTPN22 también han sido descritos.

Los pacientes con artritis reumatoide presentan en exceso una secuencia de aminoácidos, en concreto glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina en la tercera región hipervariable de las cadenas beta HLA-DR en los residuos 67, 70, 71, 72 y 74, llamado el epítipo compartido. La presencia del epítipo compartido se asocia a un incremento de la susceptibilidad a la artritis reumatoide y a una mayor gravedad de la enfermedad.

Aunque este hallazgo se ha observado en múltiples poblaciones, no es aplicable a otros grupos como los afroamericanos. Algunos autores sugieren que el epítipo compartido podría ser más un marcador de la presencia de anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados que un factor de riesgo por sí mismo. (Ver anexo 11)

***La enfermedad celíaca (EC):*** es autoinmune y afecta a individuos genéticamente predispuestos con los alelos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. Se caracteriza por una intolerancia a las proteínas del gluten (principalmente gliadinas y gluteínas) presentes en el trigo, el centeno y la cebada.

La enfermedad celíaca es un trastorno inflamatorio del intestino delgado con un componente autoinmune y altamente hereditable. Se caracteriza por diarrea, distensión abdominal, poco aumento de peso y baja estatura. La enfermedad celíaca es una condición permanente, con el único tratamiento efectivo conocido siendo la completa exclusión del gluten de la dieta. Esto es efectivo en más del 95% de los casos.

El gluten es una proteína dietética que se encuentra en el trigo, la cebada y el centeno. Los péptidos del gluten pasan a través de la barrera epitelial del intestino en la lámina propia, donde son deaminados por la enzima transglutaminasa para dar péptidos derivados del gluten cargados negativamente. En individuos con predisposición genética, los péptidos derivados del gluten deaminados desencadenan una cascada de respuesta inmune innata y adaptativa,



incluyendo la infiltración de linfocitos en la parte proximal del intestino corto conduciendo a la destrucción del epitelio intestinal y la mucosa incluyendo atrofia de vellosidades e hiperplasia de la cripta.

Los antígenos DQ2 y DQ8 de HLA de clase II son los principales factores de riesgo que predisponen a individuos con enfermedad celíaca y representan más del 35% del riesgo genético. Cerca del 90% de los pacientes con enfermedad celíaca expresan las moléculas HLA-DQ2, la mayoría del resto expresan la molécula HLA-DQ8. Hay un efecto correspondiente a la dosis de gen o “efecto dosis -gen” (*gene dosage effect*) de modo que esos pacientes homocigóticos para los genes DQ2 o DQ8 o que son heterocigotos para los genes DQ2 y DQ8 tienen una mayor susceptibilidad a la enfermedad. Los péptidos de gluten deaminados se unen fuertemente a HLA-DQ2 y DQ8 presentando un complejo HLA- péptido de gluten que activa células CD4 + T que producen citocinas proinflamatorias, incluyendo el interferón gamma, que conduce directamente a la remodelación del tejido y aplanamiento de la mucosa intestinal.

La respuesta inmune también incluye el desarrollo de anticuerpos contra el gluten y auto-anticuerpos contra transglutaminasa tisular endógena. En la actualidad se considera que la mejor prueba genética de HLA para la enfermedad celíaca incluye pruebas de HLA-DQA1 junto a las pruebas tradicionales de HLA-DQB1. La molécula DQ2, y en particular la combinación de la molécula HLA-DQA1\*05:01 – DQB1\*02:01, es la más asociada a la enfermedad celíaca. Un pequeño porcentaje de paciente celíacos expresan el genotipo DQA1\*02:01-DQB1\*02:02. Los alelos DQ8 asociados con la enfermedad celíaca son DQA1\*03 – DQB1\*03:02.

Estudios de asociación amplia del genoma han indicado que un número de genes no HLA parecen estar asociados con la enfermedad celíaca.

Aunque el diagnóstico de enfermedad celíaca se basa principalmente en histología, esto no siempre es confiable. Se ha demostrado que las pruebas genéticas de HLA-DQ2 y DQ8 complementarias a las de histología son importantes para ayudar a confirmar el



diagnóstico. El tipaje de DQ2 y DQ8 no proporcionan ningún beneficio adicional para el diagnóstico en pacientes que ya se sabe que son positivos para anticuerpos de transglutaminasa tisular.

La repercusión clínica y funcional de la EC varía según su fisiopatología y edad de presentación. (Lic. Sylvia Torres Odio, 2012)

**La Colitis:** La colitis ulcerosa es una de las dos formas principales de enfermedad inflamatoria intestinal, la otra es la enfermedad de Crohn. Colitis literalmente significa inflamación del colon y ulcerosa se refiere a la presencia de úlceras. La colitis es principalmente una enfermedad del intestino grueso (colon y recto). La inflamación y las úlceras son la causa de los síntomas comunes de diarrea mezclada con sangre y mucosidad visto en colitis ulcerosa. Otros síntomas incluyen dolor cólico en el abdomen, dolor al pasar las heces y la inflamación del recto. Si persisten los episodios, entonces la colitis ulcerosa puede ser acompañada por fiebre, pérdida de peso y malestar general. La aparición de la colitis ulcerosa es normalmente entre los 15 y 35 años, con una prevalencia en la población de alrededor de 200 por cada 100.000 personas en las poblaciones occidentales.

La asociación más consistente de la colitis ulcerosa es con el alelo HLA de II clase HLA-DRB1\*01:03. Esta asociación es particularmente fuerte en los pacientes con enfermedad severa, definida por la necesidad de colectomía. Entre los pacientes que requieren la colectomía, el HLA-DRB1\*01:03 puede estar asociada con un menor tiempo promedio de cirugía. Se ha demostrado también que el HLA-DRB1\*15:02, pero no HLA-DRB1\*15:01, está asociado con colitis ulcerosa en algunas poblaciones, aunque la fuerza de la asociación varía en diferentes poblaciones. En algunas poblaciones el HLA-DRB1\*04 tiene cierto efecto protector. Sin embargo los alelos HLA de riesgo sólo contribuyen una pequeña parte del cuadro genético general. El advenimiento de los estudios de asociación amplia del genoma ha identificado un gran número de genes que potencialmente estarían asociados con colitis ulcerosa y que están siendo estudiados, incluyendo el Receptor de Interleucina-23 (IL23R).



La asociación entre HLA y la Colitis ulcerosa es de baja especificidad y sensibilidad, limitando el valor de las pruebas genéticas para propósitos de diagnóstico. Sin embargo la tipificación de HLA-DRB1\*01:03 puede ser de valor en predecir los pacientes que potencialmente pueden requerir colectomía como candidatos potenciales para un tratamiento más agresivo en un intento de salvar el colon.

**La enfermedad de Crohn:** es una de las dos formas principales de enfermedad inflamatoria intestinal, la otra es la Colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn difiere de la colitis ulcerosa en que Crohn puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, mientras que la colitis ulcerosa afecta principalmente al intestino largo.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por dolor abdominal, diarrea que puede ser sanguinolenta, vómitos y pérdida de peso. Crohn es a menudo asociada con complicaciones fuera del tracto gastrointestinal como erupciones cutáneas, artritis, uveítis, cansancio y falta de concentración. Aparición de Crohn durante la infancia puede tener un efecto significativo sobre el desarrollo.

Se desconoce la causa específica de la enfermedad de Crohn pero estudios epidemiológicos sugieren una desregulación de la respuesta inmune contra la flora intestinal en un individuo genéticamente susceptible, quizás como resultado de la infección del intestino con un microbio atípico. Se cree que factores ambientales desempeñan un papel con algunos estudios mostrando que fumar y apendicectomía pueden actuar como desencadenantes.

La asociación más consistentemente replicada de la enfermedad de Crohn es con el alelo HLA de II clase HLA-DRB1\*07. La Asociación es específicamente en pacientes que tienen el íleo afectado. Más recientemente se ha demostrado también que el HLA-DRB1\*01:03 está asociado con Crohn. Como con la colitis ulcerosa, el HLA-DRB1\*01:03 puede estar asociado con una enfermedad más grave, como se define en pacientes que requieren la colectomía. El HLA-DRB1\*15:01 parece conferir protección contra la enfermedad de Crohn.



El advenimiento de los estudios de asociación amplia del genoma ha permitido identificar un gran número de genes que potencialmente están asociados con Crohn, cuya asociación está siendo estudiada. De particular interés son los receptores de reconocimiento de patrón innato del dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 / dominio de reclutamiento de caspasa 15 (NOD2/CARD15). NOD2/CARD15 es un miembro de la familia de receptores de reconocimiento de patrones que reconocen componentes microbianos. La expresión de NOD2/CARD15 es alta en las criptas intestinales.

La asociación entre HLA y la enfermedad de Crohn es de baja especificidad y sensibilidad, limitando el valor de las pruebas genéticas para propósitos de diagnóstico. Además, como Crohn comparte algunas susceptibilidades del gen HLA con la colitis ulcerosa, por ejemplo el HLA-DRB1\*01:03, no es posible utilizar la tipificación de HLA para distinguir Crohn de colitis ulcerosa. El conocimiento del tipo HLA del paciente ya diagnosticado con Crohn puede ser de valor para ayudar a predecir el curso de la enfermedad y puede indicar las opciones de tratamiento. Por ejemplo, puede incluir el uso de Infliximab como agente anti-TNF para determinadas fases de la enfermedad de Crohn.

***La Enfermedad de Graves:*** es una enfermedad autoinmune de la glándula tiroides. Se caracteriza por hipertiroidismo asociado a bocio, palpitaciones, ojos saltones, sudoración, intolerancia al calor, temblor, ansiedad y pérdida de peso.

La respuesta inmunológica en la enfermedad de Graves incluye infiltración difusa de linfocitos en la glándula tiroides con la producción de autoanticuerpos inmunoglobulina estimulante de tiroides – (TSI *thyroid stimulating immunoglobulin*). El hipertiroidismo es causado por la activación de los receptores de la hormona estimulantes de la tiroides (TSHR) por medio del acoplamiento de anticuerpos.

Estudios de gemelos monocigóticos y biovulares han demostrado una mayor concordancia en gemelos monocigóticos (20%) que biovulares, indicando un componente



genético para la enfermedad de Graves. El gen más fuertemente asociado es el gen HLA clase II. Los haplotipos implicados incluyen DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 (DR17, DQ2) y DRB1\*04:01-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (DR4, DQ8). El mayor riesgo está asociado con DR17, DQ2, mientras que el HLA-DRB1\*07 (DR7) protege contra la enfermedad de Graves.

El diagnóstico se basa en pruebas de función tiroidea y manifestaciones clínicas y bioquímicas de hipertiroidismo y no en pruebas genéticas. Sin embargo, las pruebas genéticas contribuyen a una mejor comprensión de la etiología de la enfermedad.

***Diabetes insulino dependiente:*** La Diabetes Mellitus es un grupo de las enfermedades en que el cuerpo es incapaz de mantener los niveles de glucosa normal o bien porque el cuerpo no produce suficiente insulina (tipo 1) o porque las células del cuerpo no responden a la insulina que es producida (tipo 2). La diabetes tipo 1 es también conocida como Diabetes Mellitus insulino-dependiente (DMID), ya que requiere inyectar insulina a los pacientes.

DMID se caracteriza por la infiltración progresiva de células inmunitarias en los Islotes del páncreas y la producción de autoanticuerpos que conduce a la destrucción de las células del páncreas que producen la insulina. El daño primario en la DMID es causado por una respuesta celular inmune en el que células TCD4 + Th1 colaboradoras activan in-situ los CD8 + T citotóxicos dirigidas contra las células Beta. Los síntomas clínicos de la diabetes ocurren cuando más del 90% de las células Beta de un individuo han sido destruidas.

La producción de auto-anticuerpos es anterior al desarrollo de síntomas clínicos. Se desarrollan anticuerpos contra la mayoría de los componentes de las células-Beta, incluyendo insulina, ácido glutámico decarboxilasa (GAD) y antígeno 2 de células de los islotes (IA-2).

DMID es una enfermedad poligénica, donde la tasa de concordancia en gemelos es de 30 – 50%. Se necesita un estímulo, a la fecha todavía desconocido, para que individuos genéticamente susceptibles desarrollen la enfermedad.



Se ha demostrado que factores ambientales como la dieta y la infección viral están asociados con una mayor incidencia de DMID. El sistema HLA contribuye aproximadamente el 50% del riesgo hereditario de DMID y es la región de susceptibilidad genética más importante, lo que ha sido llamada DMID1. La otra región genética más importante es la región del gen de insulina en el cromosoma 11, que se cree que contribuye aproximadamente el 10% del riesgo hereditario. Esta región ha sido llamada DMID2. Se han descrito quince genes adicionales localizados en diferentes cromosomas, con efectos variables pero pequeños, denominados DMID3 – DMID17.

Más del 90% de los pacientes de raza caucásica con DMID tienen los haplotipos DRB1\*03:01, DQA1\*05:01, DQB1\*02:01 (DR17, DQ2) o DRB1\*04:01, DQA1\*3:01, DQB1\*3:02 (DR4, DQ8), particularmente donde la edad de inicio es de menos de 15. Los pacientes heterocigotos para estos haplotipos corren un mayor riesgo de susceptibilidad. Se piensa que los residuos críticos son DQ alfa Arg-52, la beta DQ Asp-57 y la beta DQ Arg-74. La ausencia de DQ beta Asp-57 y DQ beta Arg-74 está fuertemente asociada con DMID. La resistencia a DMID es conferida por algunos alelos DQ6. DQA1\*01:02, DQB1\*06:02, que confieren protección en poblaciones caucásicas.

Las pruebas genéticas son útiles como una ayuda para el diagnóstico de la DMID. Además, como la DMID se caracteriza por un periodo latente variable antes que la enfermedad se manifieste, las pruebas genéticas para genes de susceptibilidad de la enfermedad en los hermanos de los pacientes con DMID puede ser una medida útil.

***La artritis idiopática juvenil (AIJ):*** es una enfermedad amplia que comprende un conjunto de clínicamente heterogéneas artropatías crónicas de etiología desconocida, que se desarrollan antes de la edad de 16 años. Previamente en Europa fue llamada artritis crónica juvenil y artritis reumatoide juvenil en los Estados Unidos. Se han definido varios subtipos de artritis idiopática juvenil, incluyendo artritis juvenil sistémica, oligoartritis, poliartritis, artritis asociada a entesitis y artritis psoriásica. Cada una de estas condiciones tiene distintos métodos de presentación y síntomas clínicos y en algunos casos, antecedentes genéticos diferentes.



La artritis juvenil sistémica es una forma de AIJ, que afecta a más de cinco articulaciones y es típicamente acompañada o precedida de fiebre y erupción. La Oligoartritis afecta a cuatro o menos articulaciones durante los primeros seis meses de la enfermedad. La Poliartritis afecta a cinco o más articulaciones. Los pacientes pueden ser factor reumatoide positivo o negativo. La artritis asociada a entesitis afecta más comúnmente a sitios como los puntos de inserción craneal y el tendón de Aquiles. La Artritis psoriásica se diagnostica por la presencia de artritis y una erupción psoriásica como hinchazón de uno o más dedos.

Se cree que los factores tanto genéticos como no genéticos desempeñan un papel en la susceptibilidad a AIJ. Los genes de HLA clase I y II son los genes más comúnmente vinculados en estudios de asociación, aunque también han sido implicados genes no HLA.

La artritis juvenil sistémica se ha asociado con un polimorfismo de nucleótido único en la región reguladora del gen de la interleucina-6. La Oligoartritis se ha asociado con mayor frecuencia con el HLA-A2, DRB1\*08 y DRB1\*11. Se cree que el HLA-DRB1\*04 y HLA-DRB1\*07 actuarían como protectores para Oligoartritis. La Poliartritis está asociada, según la mayoría de los estudios, con el HLA-DRB1\*04. La Artritis asociada a entesitis se asocia con el HLA-B\*27 y la artritis psoriásica se asocia con el HLA-C\*6:02 y con polimorfismos en el gen del receptor de IL-23.

No existe cura para AIJ y el tratamiento se basa principalmente en el diagnóstico precoz y una combinación de terapia medicamentosa y física encaminados a aliviar los síntomas. En este sentido las pruebas genéticas son clínicamente relevantes como colaboradoras para el diagnóstico precoz.

***Miastenia Gravis (MG):*** es una enfermedad neuromuscular autoinmune rara, que afecta la unión neuromuscular. Se caracteriza por debilidad muscular fluctuante y fatiga. Es una condición potencialmente mortal cuando afecta los músculos respiratorios. En el 85% de los casos, se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de



acetilcolina (AChR por las siglas in ingles) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

Se han encontrado también autoanticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa musculo especifica (MuSK por sus siglas en ingles) en la membrana postsináptica en 70% de los casos. Juntos, autoanticuerpos AChR y/o MuSK están presentes en más del 90% de los casos de MG. Otros autoanticuerpos también están, a menudo, presentes.

La forma más frecuente de la Miastenia Gravis se presenta con hiperplasia folicular de timo y tiene una aparición precoz. Se ha demostrado estar asociada con el haplotipo HLA ‘ancestral’ A1 – B8 – Cw7 – DR17 – DQ2. El fuerte desequilibrio de ligamiento ha hecho difícil determinar exactamente qué locus en este haplotipo es el más fuertemente asociado. Estudios iniciales implicaron al HLA-B8, pero esto fue reemplazado posteriormente por indicaciones de una fuerte asociación con el HLA clase II, específicamente HLA-DR17.

Un hallazgo consistente es que el HLA-DR3 tiene una asociación positiva con la aparición temprana de Miastenia Gravis y una asociación negativa con inicio tardío de Miastenia Gravis, mientras que el HLA-DR7 es lo opuesto, es decir, una asociación negativa con la aparición temprana de Miastenia Gravis y una asociación positiva con inicio tardío de Miastenia Gravis. Otro estudio utilizando polimorfismo de nucleótido único – SNPs (*single nucleotide polymorphism*) en un grupo de pacientes encontró que la asociación más fuerte es con el HLA-Cw7. El locus real de la enfermedad asociada podría ser incluso otro locus en el haplotipo A1 – B8 – Cw7 – DR17 – DQ2. Un estudio reciente ha identificado una región que se superpone a la clase de CMH III y clase I en las regiones de los haplotipos A1 – B8 – Cw7 – DR17 – DQ2, que llamaron MYAS1, que se asocia fuertemente con miastenia gravis.

El diagnóstico de la miastenia gravis no depende de las pruebas genéticas. Las pruebas para medir concentraciones de autoanticuerpos séricos son una herramienta de diagnóstico más eficaz. Las pruebas genéticas sin embargo pueden ser una ayuda para el diagnóstico y es de valor en el suministro de información sobre el mecanismo de la



enfermedad, con lo cual potencialmente podría ayudar a desarrollar estrategias de prevención y tratamiento.

**La narcolepsia:** es un trastorno crónico y debilitante del sueño, descrita por primera vez a finales del siglo XIX que se caracteriza por excesiva somnolencia diurna, cataplejía, es decir, repentina debilidad muscular transitoria, sueño nocturno perturbado y parálisis del sueño. La narcolepsia es causada por deficiencias en la neurotransmisión de hipocretina hipotalámica (también conocido como orexina), probablemente a través de la muerte celular postnatal autoinmune mediada de las neuronas productoras de hipocretina. La hipocretina es una hormona (un neuropéptido) que es responsable de controlar los patrones de sueño y el apetito.

Estudios de prevalencia han demostrado que los factores genéticos juegan un papel en la narcolepsia pero que no son ni necesarios ni suficientes para causar la narcolepsia. Estudios de gemelos muestran que sólo un 25-30% de los gemelos son concordantes. Estudios de familias muestran que el riesgo de desarrollar la narcolepsia para un pariente de primer grado de consanguinidad de un paciente es sólo de 1 – 2%. Sin embargo esto es 30 – 40 veces mayor que la prevalencia estimada de narcolepsia en la población general, mostrando que la heredabilidad genética si juega un papel. Uno de los factores genéticos predisponentes más importantes es el alelo HLA-DQB1\*06:02 en el haplotipo DRB1\*15:01 – DQA1\*01:02 – DQB1\*06:02.

Entre el 85 y 95% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía son portadores de este haplotipo. Las personas homocigóticas para HLA-DQB1\*06:02 corren un mayor riesgo que las personas heterocigotas, aunque las personas heterocigóticas para HLA-DQB1\*03:01 y HLA-DQB1\*06:02 también corren mayor riesgo. Se piensa que los HLA-DQB1\*05:01 y DQB\*06:01 son protectores para la narcolepsia.

El HLA-DQB1\*06:02 tiene una concavidad o ‘*Pocket*’ (P) grande en el sitio P4 que facilita el enlace de residuos hidrofóbicos más grandes en comparación con el HLA-



DQB1\*06:01 y esto podría ayudar a explicar los efectos opuestos que estos dos alelos tienen en la susceptibilidad de narcolepsia.

El riesgo genético de desarrollar narcolepsia, sin embargo, no se explica totalmente por HLA-DQB1\*06:02 por cuanto hay muchos pacientes con narcolepsia que no portan HLA-DQB1\*06:02, apuntando a la posibilidad de participación de genes no HLA. Los genes candidatos incluyen los diferentes genes del sistema de hipocretina, aunque los estudios iniciales no han mostrado una asociación, y polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Las pruebas genéticas para la narcolepsia, especialmente el tipaje de HLA-DQB1\*06:02, son útiles como una ayuda para el diagnóstico en pacientes con cataplejía pero la asociación no es específica ya que hay muchos pacientes con narcolepsia con el HLA-DQB1\*06:02, pero también hay muchas personas portadoras del HLA-DQB1\*06:02 que no tienen narcolepsia.

**La osteoartritis:** es la forma más común de artritis y se caracteriza por dolor articular acompañado de grados variables de limitación funcional y reducción de la calidad de vida. El dolor generalmente es en las articulaciones mayores de soporte de peso como las rodillas y las caderas. También afecta a las articulaciones del pulgar y los dedos. Osteoartritis de mano tiene un buen pronóstico con la mayoría de los casos haciéndose asintomáticos después de unos años. El compromiso de la base del pulgar puede tener un peor pronóstico. La osteoartritis de rodilla es muy variable en su resultado. Durante un período de varios años alrededor de un tercio de los casos mejora, un tercio permanece igual y la tercera restante desarrolla enfermedad sintomática progresiva. La artrosis de cadera tiene probablemente el peor resultado general de los tres sitios principales aunque algunas caderas curan espontáneamente.

La osteoartritis es un trastorno complejo causado por una combinación de predisposición genética y factores ambientales. Los factores ambientales incluyen factores de estilo de vida como el sobrepeso, una ocupación sedentaria, uso repetitivo de las articulaciones y antecedentes de traumatismo en las articulaciones afectadas.



Los genes que predisponen a la osteoartritis/artrosis quedan por aclararse. Muchos estudios han señalado diferentes asociaciones de HLA clase I y II, tal vez indicando la heterogeneidad de la condición. Varios estudios sobre artrosis generalizada han revelado una asociación con HLA-B8.

La vinculación de HLA-B8 en el haplotipo HLA-A1, B8, DR17 hace difícil estar seguro de que la asociación es realmente con HLA-B8 y no con algunos otros genes en el haplotipo. Un estudio japonés mostró una asociación con HLA-Cw4. Otros estudios han indicado asociaciones con HLA-B35, B40, DR2 y DQ1 pero, nuevamente, el desequilibrio de ligamiento hace difícil estar seguro cual es el verdadero gen de susceptibilidad para la enfermedad.

El diagnóstico de la artrosis no se hace en base a pruebas genéticas, sino que en base al dolor articular persistente que empeora con el uso en mayores de 45 años de edad y la rigidez matinal, que no dura más de media hora.. El valor principal de las pruebas genéticas en la osteoartritis no es como una herramienta de diagnóstico, sino que es el proporcionar conocimientos sobre el mecanismo de la enfermedad, con lo cual potencialmente podría estar ayudando a desarrollar estrategias para la prevención y tratamiento.

***La psoriasis vulgar:*** es la forma más común (vulgar con significado de común) de las psoriasis. La psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica, inmune mediada, de la piel que se manifiesta como elevaciones o placas de la piel que contienen pus. Las placas son de color rojo o rosa y están cubiertas por escamas de color blanco o plateado, y pueden ser gruesas o delgadas, grandes o pequeñas. Las placas aparecen más a menudo en los codos y las rodillas y en el cuero cabelludo. La psoriasis vulgar está asociada con enfermedades sistémicas, incluyendo Crohn y DMID, rara vez es mortal pero causa estrés psicológico considerable para los pacientes.



La psoriasis vulgar presenta infiltrado inflamatorio de leucocitos predominantemente en la dermis e implica una respuesta inmune mediada. Sin embargo, no ha sido identificado el auto-antígeno al que va dirigida la respuesta inmune.

Estudios poblacionales han demostrado que la psoriasis vulgar tiene un componente genético, observándose que familiares de pacientes con la enfermedad corren mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general. El riesgo de la psoriasis vulgar es hasta tres veces superior en gemelos monocigóticos que en gemelos biovulares.

Otros estudios han mostrado que el gen que más se asocia con la predisposición a psoriasis vulgar y responsable probablemente de entre un 35 al 50% de los riesgos hereditarios, es el HLA-C\*06. Aproximadamente el 87% de los pacientes con psoriasis vulgar son portadores de este gen. Otros genes no HLA que han mostrado asociación son polimorfismos funcionales en los genes de los factores que controlan la inflamación como TNF $\alpha$ .

Las pruebas genéticas, especialmente para el HLA-Cw6 sirven de ayuda para el diagnóstico, aunque la mayoría de las veces el diagnóstico se realiza fácilmente en base a los signos característicos de las lesiones cutáneas.

**La esclerodermia:** también conocida como esclerosis sistémica, es una enfermedad autoinmune sistémica crónica. Se caracteriza por fibrosis o endurecimiento de la piel, pulmones, tracto gastrointestinal y/ o corazón con disfunción endotelial y una vasculopatía proliferativa que afecta principalmente a los pequeños vasos sanguíneos y capilares. Los pacientes a menudo presentan autoanticuerpos múltiples, incluyendo anti-topoisomerasa I, anticuerpos de anti-centrómero (ACA) y anticuerpos *anti-RNA-polimerasa-III*. Además, los pacientes tienen elevado los niveles de citoquinas Th2. Biopsias de piel de los pacientes con esclerodermia muestran infiltrados perivascular de células inflamatorias mononucleares.

La esclerodermia ocurre en individuos con predisposición genética que han estado expuestos a estímulos ambientales específicos. Los estudios de asociación amplia del genoma



(GWA *Genome-wide association study*) han descrito a una serie de genes de mayor incidencia en la patogénesis de la enfermedad. Entre los principales se encuentran los genes HLA clase II. Se han demostrado asociaciones muy fuertes entre ciertos alelos HLA clase II y cada uno de los autoanticuerpos específicos de esclerodermia.

Se ha demostrado también que la esclerodermia con anticuerpos anticentrómeros (ACA) se asocia con HLA-DQB1\*05:01 y otros alelos DQB1 codificando residuos no-leucina en la posición 26 en la hendidura del enlace peptídico.

La esclerodermia con autoanticuerpos anti-topoisomerasa I aparece asociada con HLA-DRB1\*11, especialmente el DRB1\*11:04 y DQB1\*03:01 en pacientes caucásicos y DRB1\*15:02 y DQB1\*06:01 en pacientes japoneses y coreanos.

La esclerodermia con anticuerpos *anti-RNA-polimerasas-III*. Por su parte, parece estar asociada con el HLA-DRB1\*13:02 y DQB1\*06:04. Un número de genes candidatos fuera de la región HLA, como el factor de crecimiento de tejido conectivo, han sido evaluados también para determinar su posible asociación con la esclerodermia.

Las pruebas genéticas en la esclerodermia pueden ser de valor en el suministro de información sobre el mecanismo de la enfermedad, lo que ayudaría potencialmente a desarrollar estrategias de prevención y tratamiento.

***El síndrome de Sjogrens:*** es una enfermedad autoinmune crónica de aparición tardía que afecta a las glándulas exocrinas, principalmente las glándulas salivales y las lacrimales, resultando en secreción insuficiente por estas glándulas.

Se caracteriza por una infiltración linfoide e infiltración de células plasmáticas progresiva de las glándulas salivales y lacrimales, acompañado por la producción de autoanticuerpos (como los anticuerpos antinucleares, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB) conducente a sequedad de la mucosa (boca seca) y sequedad conjuntival (ojos secos). Característico del síndrome de Sjogrens es la hiperactividad de las células B que se manifiesta por hipergammaglobulinemia y complejos inmunes circulantes.



El Sjogrens puede ocurrir solo – Sjogrens primario- o puede ocurrir asociado – Sjogrens secundario- a otros trastornos autoinmunes tales como SLE y artritis reumatoide. El Sjogrens primario generalmente afecta a las mujeres (9/10 pacientes son mujeres) y tiene una aparición alrededor de la edad de los 40 años. Se desconocen las razones de la parcialidad femenina aunque hormonas como la prolactina han sido implicadas.

Se ha demostrado que múltiples loci genéticos contribuyen al riesgo de desarrollar Sjogrens. De estos, el HLA clase II DR y DQ son los más importantes. Se ha indicado una asociación entre Sjogrens y alelos HLA-DRB1, DQA1 y DQB1. Dos tipos de HLA en particular han sido implicados, el DRB1\*03 – DQB1\*02 – DQA1\*05:01 y los haplotipos DRB1\*15 – DQB1\*06 – DQA1\*01:02.

Los haplotipos DRB1\*03 – DQB1\*02 – DQA1\*05:01 o se han vinculado a pacientes con Sjogrens que tienen autoanticuerpos A y B anti-Sjogrens, mientras que haplotipos DRB1\*15 – DQB1\*06 – DQA1\*01:02 se han vinculado a pacientes con Sjogrens solamente con autoanticuerpos A anti-Sjogrens;

Se ha demostrado que otros dos genes no HLA están significativamente asociados con la susceptibilidad genética a la enfermedad primaria de Sjogrens, a saber, el transductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT4 del inglés signal transducer and activator transcription 4) y *factores reguladores del interferón 5*(IRF5).

El Sjogrens no se diagnostica sobre la base de pruebas genéticas., sino que en base a antecedentes médicos, preguntas de consulta, exámenes físicos de ojos y pruebas de flujo salival. Las pruebas genéticas en Sjogrens pueden ser de valor porque pueden aportar mayor información sobre el mecanismo de la enfermedad, que pueden ayudar al desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.

***El lupus eritematoso sistémico (LES):*** es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos (como los anticuerpos anti nucleares anti-Sm, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB). Los pacientes con LES presentan una gran



diversidad de diferentes manifestaciones clínicas, incluyendo de la piel, articulaciones, hematológico, neurológico, renal y otros órganos de participación.

El LES es predominantemente una enfermedad femenina, es 9 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (9:1). Su aparición suele ser entre la pubertad y la menopausia, su comienzo fuera de este rango es menos común. Los pacientes a menudo padecen ciclos repetidos de brotes y remisiones. Las complicaciones de la enfermedad en casi la mitad de los pacientes incluyen glomerulonefritis e insuficiencia de la función renal y/o síntomas neurológicos como convulsiones, síntomas psiquiátricos, neuropatías periféricas o accidente cerebrovascular.

La etiología exacta del lupus eritematoso sistémico es desconocida, aunque se cree que tiene un componente genético, así como componentes ambientales y hormonales. El componente genético del lupus eritematoso sistémico es apoyado por estudios de gemelos y estudios familiares.

La concordancia del lupus eritematoso sistémico en gemelos monocigóticos es aproximadamente 25 – 50% en comparación con sólo el 5% en gemelos biovulares. Estudios de población han revelado que la susceptibilidad a SLE se asocia con HLA clase II, en particular con haplotipos con el DRB1\*03:01, DQB1\*02:01 y el DRB1\*15:01, DQB1\*06:02. Estos alelos se han encontrado en más del 65% de los casos de LES. El alelo DRB1\*03:01 conlleva un riesgo mayor que el DRB1\*15:01. Individuos homocigóticos para DRB1\*03:01 o compuesto heterocigoto para DRB1\*03:01 y DRB1\*15:01 conllevan el riesgo más alto. El alelo DRB1\*03:01 está asociado con la producción de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB mientras que el alelo DRB1\*15:01 está asociado con la producción de autoanticuerpos anti-Sm.

Estudios de asociación amplia del genoma también han identificado un número de genes no HLA que son factores de riesgo para LES. Estos incluyen genes para los receptores Fc de la inmunoglobulina G que median la remoción de complejos inmunes. La sustitución aminoacídica de arginina (*Arg620*) por triptófano por polimorfismo en la proteína fosfatasa



de tirosina tipo 22 no-receptor (PTPN22) del tipo-22 (que codifica para un inhibidor potente de la activación de células T) también puede tener un papel en LES.

Las pruebas genéticas para el LES tienen gran relevancia clínica en el marco de los esfuerzos para caracterizar más plenamente la etiología y la vía del desarrollo del lupus eritematoso sistémico y estos pueden conducir a mejorar el diagnóstico y las herramientas de pronóstico. La evolución de las pruebas genéticas para LES también puede llevar al desarrollo de tratamientos más específicos para el LES y condiciones relacionadas.

**La Uveítis:** es la forma más común de enfermedad inflamatoria ocular y es una causa importante de ceguera y deficiencia visual. La uveítis específicamente se refiere a la inflamación de la capa del ojo conocida como el 'Uvea' (iris, cuerpo, ciliar y coroides) pero se usa comúnmente para describir cualquier proceso inflamatorio en el interior del ojo.

La uveítis se clasifica anatómicamente en Anterior, Intermedia, Posterior y Pan-uveítis. La uveítis anterior es la inflamación de la cámara anterior y del iris y representa más del 90% de los casos de uveítis. La uveítis intermedia es la inflamación de la cavidad vítrea y la uveítis posterior es la inflamación de la retina y las coroides. Pan-uveítis es la inflamación de todas las capas de la Uvea.

La uveítis hace su aparición generalmente entre las edades de 20 a 50 años y es relativamente poco frecuente en los muy jóvenes (< 10 años de edad) y en los ancianos (> 70 años de edad). La uveítis suele estar asociada con un número de otras espondiloartropatías seronegativas como espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal.

Estudios de gemelos y familiares han demostrado una fuerte asociación entre la susceptibilidad a la uveítis y el gene HLA-B\*27. Aquellos individuos que son HLA-B27 positivos y familiares de pacientes con uveítis corren mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que los individuos B27 sin un pariente afectado. Sin embargo no todos los individuos B27 positivos desarrollan uveítis, mostrando que el HLA-B27 suele ser necesario



pero no es un factor de predisposición genético suficiente para la enfermedad. Otros genes no HLA también pueden estar involucrados.

Estudios de las frecuencias de diferentes alelos HLA-B\*27 en uveítis asociadas a HLA-B27 en pacientes con otras enfermedades sistémicas no han revelado diferencias significativas en las frecuencias de estos alelos. En un estudio reciente, el alelo HLA\*27:04 se encontró con una frecuencia significativamente menor en los pacientes con uveítis sin otras enfermedades sistémicas.

La asociación entre HLA-B27 y la uveítis no es de un 100%, lo que limita su valor como una herramienta de diagnóstico. Sin embargo pruebas de HLA-B27 pueden ser de valor en la identificación de una espondiloartropatías no diagnosticada o diagnosticada erróneamente previamente entre los pacientes con uveítis recurrente.



## XI. CONCLUSIONES

1. La importancia del Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA) en la Inmunohematología se debe al papel que juega, siendo este de suma importancia reconociendo todo aquello (Ag y Ac) que pueda conllevar a una reacción antagónica, como en el caso de las transfusiones.

2. Las técnicas de tipificación (serológica y molecular) de los antígenos son un instrumento muy útil para una diversidad de campos, debido al alto polimorfismo que posee el sistema HLA.

3. La asociación que existe entre el sistema HLA y una enfermedad, se ve expresado por un riesgo relativo cuando un antígeno está presente en un individuo. Esto expresa la probabilidad de que una persona manifieste una enfermedad estando presente un antígeno HLA específico, es decir que mientras mayor riesgo relativo presente la persona, mayor es la asociación a la enfermedad.

4. La valoración de la dinámica que presentan los Haplotipos del sistema HLA evidencia que estos distinguen lo correcto de lo extraño. Es decir que se produce un reconocimiento de aquellos antígenos que puedan activarse para infringir daño al individuo para provocar una enfermedad.



## XII. BIBLIOGRAFÍA

- ALFAGEME MICHAVILLA, A. M. (s.f.). *Principio de urgencias y emergencias y cuidados críticos*. Obtenido de UNITET: <http://tratado.uninet.edu/indautor.html>
- Antonio J. Martínez, M. C. (s.f.). Sistema HLA y filiación racial en Cuba. En M. C. Antonio J. Martínez, *Sistema HLA y filiación racial en Cuba* (pág. 53). Cuba.
- Cutanda, A. S.-M. (1990). El polimorfismo de los sistemas inmunes de Rh, y HLA y GM historia de los asentamientos humanos. En A. S.-M. Cutanda, *El polimorfismo de los sistemas inmunes de Rh, y HLA y GM historia de los asentamientos humanos* (pág. 179).
- Digna Llorente Molina, S. C. (2009). *Archivos de Medicina, Cuba*. Obtenido de Archivos de Medicina - iMedPub, JOURNALS.
- Dr. Hernán Corrales Padilla, D. H. (s.f.). Asociación entre HLA y enfermedad, estado actual y perspectivas. En D. H. Dr. Hernán Corrales Padilla, *Asociación entre HLA y enfermedad, estado actual y perspectivas (revisión de literatura)* (pág. 105).
- Egea, G. G. (2003). Asociación de HLA y Artritis Reumatoidea Juvenil "ARJ". En G. G. Egea, *Asociación de HLA y Artritis Reumatoidea Juvenil "ARJ", en búsqueda de bases moleculares, dependientes del MHC* (págs. 20-25). Barcelona, España.
- Fernández, D. J. (s.f.). HLA y Enfermedades. En D. J. Fernández, *HLA y Enfermedades, Revista Médica Hondureña - Volumen 59 - 1991* (pág. 152). Honduras: Revista Médica Hondureña.



Ferran, I. d. (30 de 12 de 2013). *Institut Ferran de Reumatología*. Obtenido de IFR:  
<http://www.institutferran.org/espondilitis.htm>

Kallon, D. (2014). *Histocompatibilidad e Inmunogenética*. Obtenido de Histocompatibilidad e Inmunogenética, Aplicación clínica: <http://www.histocompatibilidad-e-immunogenetica.com/aplicacion-clinica/capitulo-6-enfermedades-asociadas/enfermedades-asociadas-al-sistema-hla/>

Leonardo Mejía-Buriticá, C. A.-R. (s.f.). *Archivos de Medicina*. Obtenido de Archivos de Medicina: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gentica-de-la-esclerosis-mltiple-una-perspectiva-epidemiologica-y-molecular.php?aid=979>

Lic. Sylvia Torres Odio, M. Z. (2 de Febrero de 2012). *Base genética de la enfermedad celiaca en el diagnóstico*. Obtenido de Departamento Genética Molecular. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol51\\_2\\_12/med09212.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol51_2_12/med09212.htm)

Lizette Bonet-Roselló, Z. M.-C. (2004). Inmunología, Métodos serológicos y moleculares en la tipificación de HLA. *Bioquímica*, 126-130.

Manuel Muro, M. R.-L.-Q. (s.f.). Histocompatibilidad en Trasplantes. En M. R.-L.-Q. Manuel Muro, *Histocompatibilidad en Trasplantes* (pág. 2).

SOCIAL, I. M. (2005). Artículo de HLA y enfermedad. *Revista médica del IMSS*, 2 - 3.

Tamayo, F. G. (1997). Fundamentos de Inmunobiología. En F. G. Tamayo, *Fundamentos de Inmunobiología, Universidad Autónoma de México, 1ra edición* (pág. 206). México: Dirección general de publicaciones.



# ANEXOS



Figura 1.

Esquema representativo de las proteínas del complejo de Histocompatibilidad (HLA) en la superficie celular.

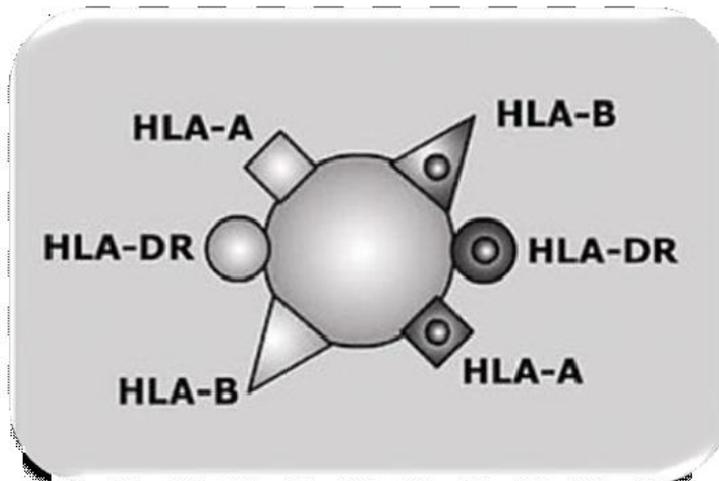
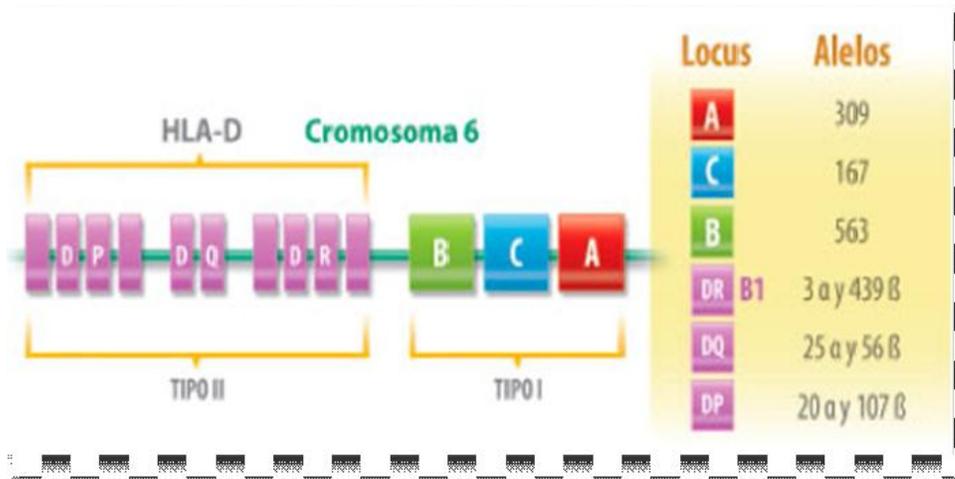


Figura 2.

Representación Esquemática de la expresión genética



Se puede distinguir que cada Locus tiene una gran variedad de Alelos como explicación de la diversidad genética.



Figura 3.

A) Estructura de una molécula clase I. B) Estructura de una molécula clase II

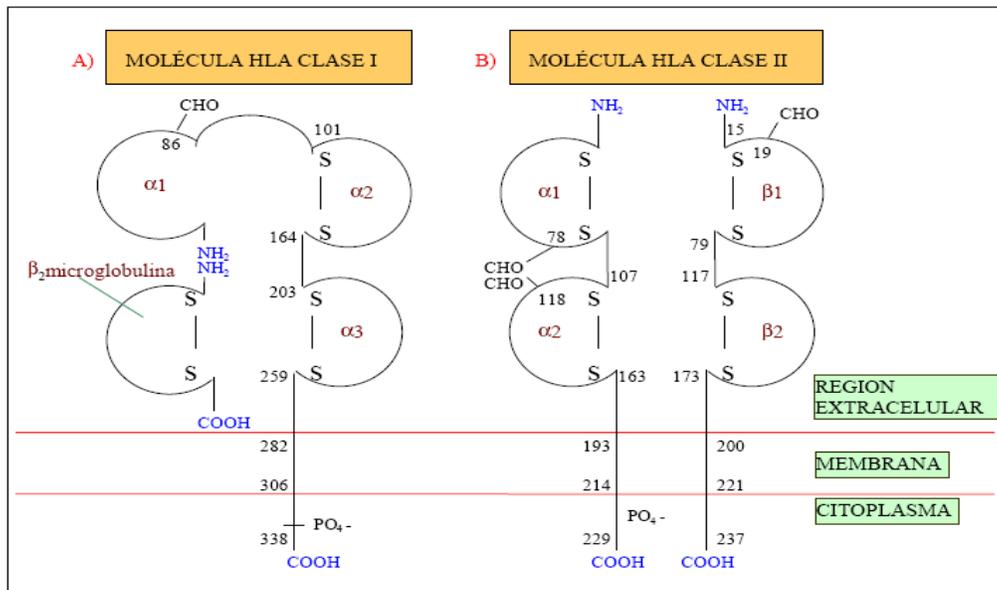
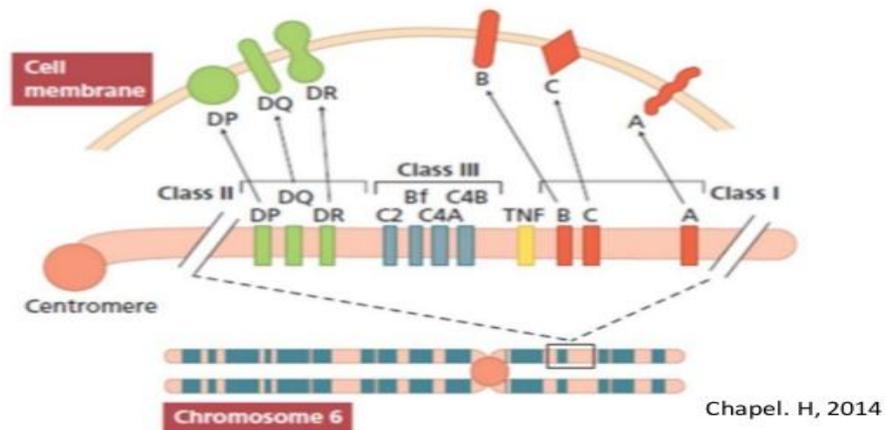


Figura 4

Genes de la molécula HLA

### Genes de las moléculas HLA



Genes codificadores de las moléculas HLA esta situada en la región del CMH, cromosoma 6.



Figura 5

Representación esquemática de los métodos utilizados para el Estudio de histocompatibilidad.

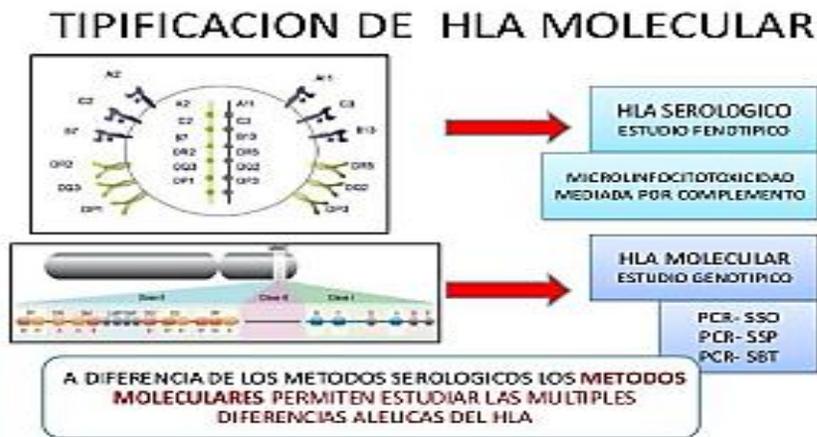


Figura 6

Riesgo Relativo de algunas enfermedades asociadas a HLA

Enfermedad	HLA	Riesgo relativo
Síndrome de Reiter	B27	37
Espondilitis anquilosante	B27	106
Tiroiditis de Hashimoto	B47	15
Tiroiditis de Hashimoto	DR5	3
Esclerosis múltiple	DR2	5
Artritis reumatoide	DR4	4
Diabetes juvenil	DR3/DR4	3-6
Enfermedad celiaca	DR3/DR5/DR7	30

*El riesgo relativo (RR) es la fuerza de asociación de una enfermedad con un determinado antígeno o alelo HLA. El RR superior a 1 indica asociación positiva; el RR inferior a 1 indica protección*



Figura 7

El mimetismo molecular entre las proteínas de enfermedades infecciosas y las proteínas del huésped humano.

**TABLE 20-3 MOLECULAR MIMICRY BETWEEN PROTEINS OF INFECTIOUS ORGANISMS AND HUMAN HOST PROTEINS**

Protein*	Residue <sup>†</sup>	Sequence <sup>‡</sup>
Human cytomegalovirus IE2	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR molecule	60	V T E L G R P D A E
Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
Acetylcholine receptor	176	T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2	76	S L H L E S L K D S
Insulin receptor	66	V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein	147	T K E S L V I I S
Insulin receptor	764	N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27 molecule	70	K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
α-Gliadin	206	L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24	160	G V E T T T P S
Human IgG constant region	466	G V E T T T P S
Measles virus P3	13	L E C I R A L K
Corticotropin	18	L E C I R A C K
Measles virus P3	31	E I S D N L G Q E
Myelin basic protein	61	E I S F K L G Q E

\*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

<sup>†</sup>Each number indicates the position in the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

<sup>‡</sup>Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from MBA Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

Figura 8

Síndrome de Reiter

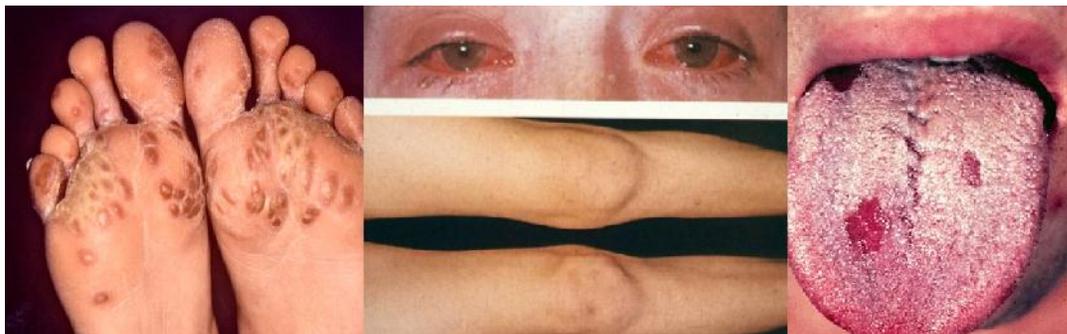




Figura 9

Espondilitis Anquilosante

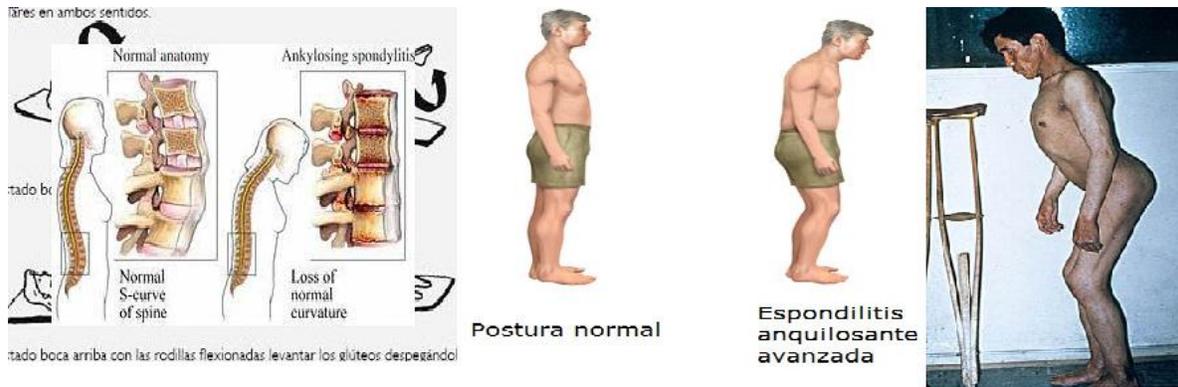


Figura 10

Esclerosis Múltiple

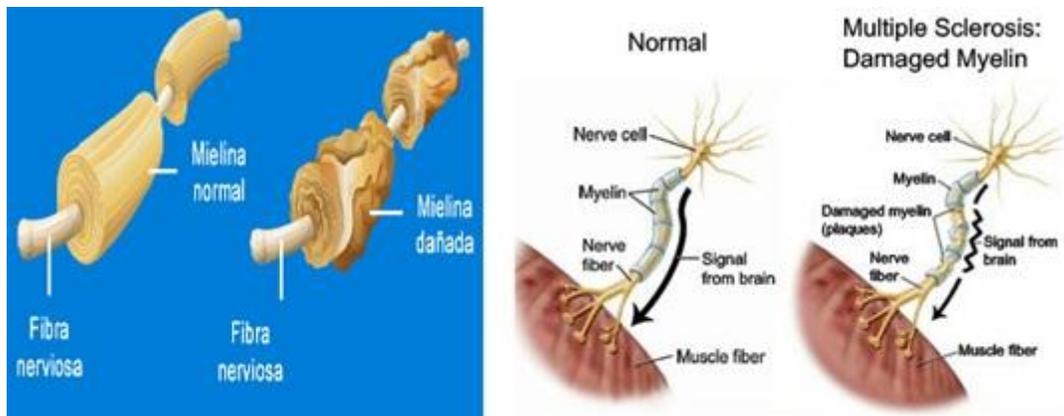
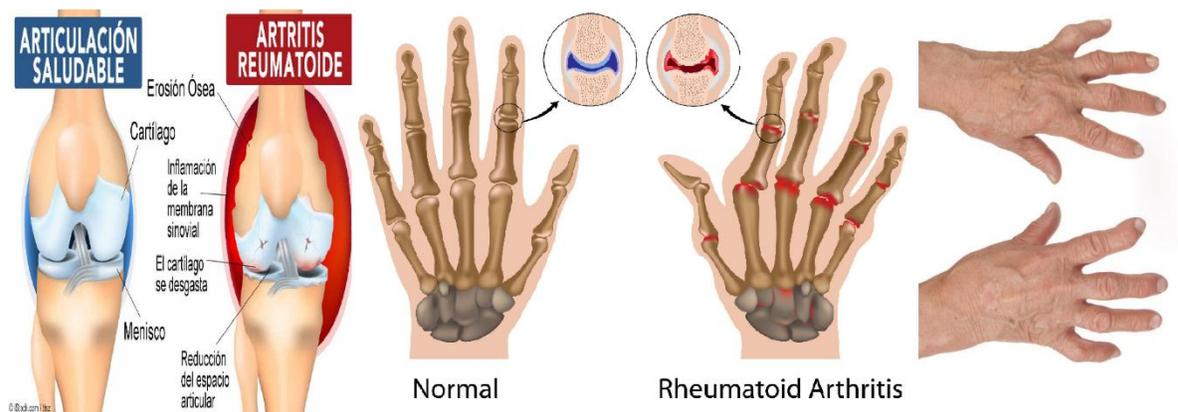


Figura 11

Artritis Reumatoide





## GLOSARIO

**Locus:** (en latín, lugar; el plural es **loci**, pronunciado loki) es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen o de un marcador (marcador genético).

**Citotóxico:** (adjetivo)

Sustancia que tiene un efecto tóxico sobre determinadas células

**Alloinmunización:** inmunización conseguida con un procedente de otro individuo de la misma especie.

**Engullir:** verbo transitivo/verbo intransitivo.

Tragar algo precipitadamente, de golpe o sin moderación.

**Calnexina:** lectina que se encuentra en las membranas del retículo endoplasmático que se une a oligosacáridos por unión N específica que se encuentra en las proteínas recientemente sintetizadas

**Calreticulín:** es una proteína multifuncional que liga iones de Ca (un segundo mensajero en la señal transducción), dándolo inactivo. El Ca es ligado con la afinidad baja, pero la alta capacidad, y se puede soltar en una señal (ver inositol triphosphate). Calreticulín se localiza en compartimentos de almacenaje asociados con el retículo endoplásmico.



**Proteosoma** es un complejo macromolecular compuesto por 2 complejos estructurales distintos que a su vez se componen de múltiples subunidades protéicas. Sirve para degradar proteínas de forma selectiva, asociadas al complejo de señalización de ubiquitina.

**Apoptosis:** es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

**Haplotipo** es un conjunto de variaciones del ADN, o polimorfismos, que tienden a ser heredados juntos. Haplotipo se puede referir a una combinación de alelos o a un conjunto de polimorfismos de nucleótido sencillo (SNPs) que se encuentran en el mismo cromosoma.

**SSP, Sequence Specific:** Primer\_ primera secuencia.

**SSOP, Sequence-Specific Oligonucleotide Probes:** Sondas de Oligonucleótidos Específicas de Secuencia.