

Revista Médica del IMSS

Volumen **43**
Volume

Suplemento
Suplemento

2005

Artículo:

El papel del complejo principal de
histocompatibilidad en el trasplante de
células progenitoras hematopoyéticas

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



medigraphic.com

El papel del complejo principal de histocompatibilidad en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El trasplante alogénico de precursores hemopoyéticos es el tratamiento de elección para distintas enfermedades, entre las que se encuentran hemopatías malignas, aplasia medular grave, errores metabólicos congénitos e inmunodeficiencias.¹ El trasplante de donante no emparentado o alogénico es la solución para los enfermos que no disponen de un donante familiar histocompatible. La respuesta alogénica es estimulada por diferencias tanto del donador como del receptor en sus antígenos mayores y menores, esto está mediado por antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigen*) ubicados en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, the *major histocompatibility complex*). Los antígenos clase I y II son la barrera inmunológica más importante para la realización de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical y médula ósea. La función fisiológica de las moléculas HLA es la de procesamiento y presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T citotóxicos y cooperadores.²

El primer trasplante de sangre de cordón umbilical se llevó a cabo en 1988, en un paciente afectado por anemia de Fanconi. El uso de trasplante de sangre de cordón umbilical como fuente de precursores hematopoyéticos para el rescate de terapias intensivas se ha ido imponiendo en los últimos años, sobre todo en pacientes pediátricos. De hecho, desde el principio tanto la incidencia como la gravedad de la enfermedad del injerto contra el hospedero fueron menores que con la médula ósea. De esta forma se pasó de utilizar trasplante de sangre de cordón umbilical

de donantes no emparentados HLA idénticos, a la situación actual en la que se aceptan de uno a tres diferencias (*mismatches*) HLA.³

El sistema HLA

El genoma haploide humano contiene alrededor de 222,041 genes diferentes, distribuidos en 3200 mega bases de DNA cromosómico.⁴ En tanto que el sistema HLA está constituido por 224 genes aproximadamente, genes y pseudogenes, localizados en el brazo corto del cromosoma 6 dentro de la banda 6p21.3, que representa casi 2.5 % de la longitud total del cromosoma 6, donde abarca alrededor de cuatro mega bases. El mapa del sistema HLA se ha construido en los últimos años a partir de datos obtenidos con técnicas de diferente resolución como la clonación y secuenciación, que puede consultarse en el artículo de Beck.⁵

Está claro que existe un número de nuevos genes de esta región que no han sido identificados, sin embargo, los detalles de la organización genómica de los genes HLA por sí mismos están bien documentados.

Telómero

Los genes HLA se encuentran distribuidos en tres regiones, clase II (centromérica), clase III y clase I (telomérica).⁶

Palabras clave

- ✓ complejo principal de histocompatibilidad
- ✓ antígenos leucocitarios humanos
- ✓ polimorfismo

Key words

- ✓ major histocompatibility complex
- ✓ human leukocyte antigen
- ✓ polymorphism

- *Clase I.* El análisis con enzimas de restricción y secuenciación genómica ha revelado la existencia de 23 genes clase I, de los cuales tres genes son clásicos (HLA-A, HLA-B y HLA-C), tres no clásicos (HLA-E, HLA-F y HLA-G), dos genes relacionados a cadenas MHC clase I (MIC) MICA y MICB, y 15 pseudogenes.
- *Clase II.* La región clase II posee al menos 23 genes, codifica los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, los transportadores de péptidos (TAP1 y TAP2) y los proteosomas (LMP2 y LMP7).
- *Clase III.* Contiene un grupo heterogéneo de al menos 56 genes, localizados entre las regiones clase I y clase II. Estos genes codifican para una gran variedad de proteínas importantes en la inmunidad, como los componentes del complemento (C2, C4A, C4B y Bf), los factores de necrosis tumoral (TNF α y TNF β), las proteínas de choque térmico (HSP-70 y GP), la enzima 21-hidroxilasa.⁷

jo HLA, seguido del nombre del *locus* al cual pertenecen y el número asignado por el Comité de Nomenclatura (i.e. HLA-A2, B7, -DR3, etcétera). Sin embargo, con el advenimiento de la determinación molecular del HLA el nivel de identificación fue aumentando su complejidad, debido al uso de técnicas moleculares cada vez más avanzadas. Inicialmente, los alelos determinados a nivel molecular también se identificaron con el prefijo HLA seguidos del locus del cual derivan, un asterisco (el cual es un separador entre el nombre del *locus* y la designación del alelo e indicativo de su determinación por métodos moleculares) y un número de cuatro dígitos. Los dos primeros identifican su relación con el antígeno determinado serológicamente y los dos siguientes, el subtipo específico asignado por el Comité de Nomenclatura. El continuo descubrimiento de nuevos alelos secuenciados aumentó la dificultad de mantener la relación entre la secuencia y el perfil serológico del antígeno, por ello que se decidió aumentar en 1990 un quinto dígito. Este dígito toma en cuenta los alelos que difieren únicamente en sustituciones silenciosas (sinónimas), no codificantes dentro de los exones de un alelo. Otros dos dígitos fueron adicionados en 1995; la introducción de estos dos dígitos ha permitido nombrar alelos con variación fuera de las regiones expresadas de la secuencia, así como polimorfismo dentro de los intrones y las secuencias 5' y 3' que flanquean. En ese mismo año también se introdujeron las letras N y L que indican un alelo no expresado o alelo nulo y baja expresión, respectivamente (cuadro I).⁸

Nomenclatura del sistema HLA (basada en la secuencia de nucleótidos)

La estandarización de la nomenclatura de los genes HLA y alelos es llevada a cabo por el Comité de Nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para los factores del sistema HLA, constituido en 1984. Los primeros antígenos nombrados fueron determinados serológicamente y se identificaron con el prefijo

Cuadro I
Nomenclatura del sistema HLA⁸

Nomenclatura	Significado
HLA	Región HLA y prefijo para un gen HLA
HLA-DRB1	Un locus particular HLA (i.e. DRB1)
HLA-DRB1*13	Un grupo de alelos el cual codifica el antígeno DR13
HLA-DRB1*1301	Un alelo específico HLA
HLA-DRB1*1301N	Un alelo nulo
HLA-DRB1*130102	Un alelo que difiere por una mutación sinónima
HLA-DRB1*13010102	Un alelo que contiene una mutación fuera de la región codificante
HLA-DRB1*13010102N	Un alelo nulo que contiene una mutación fuera de la región codificante

Cuadro II
Alelos estudiados hasta enero de 2005

Locus	Alelos estudiados
HLA- A	325
HLA- B	592
HLA-C	175
DRB1	458
DQA1	28
DQB1	57
DPA1	22
DPB1	103
MICA	56
TAP	11


Polimorfismo

El MHC ha permanecido a través de la evolución, existe en todos los mamíferos y es el sistema más polimórfico en el humano, siendo ésta su principal característica. Cada molécula del MHC se une sólo con un péptido en el nicho peptídico formado por dos dominios, $\alpha 1$, $\alpha 2$, y la cadena b plegada, y sólo permite un péptido de 9 a 11 aminoácidos en los de clase I, y 10 a 30 aminoácidos en la clase II. Esta zona de unión es la que presenta el mayor polimorfismo, determinado por la especificidad y la afinidad de la unión del antígeno y del reconocimiento de la célula T.

En junio de 2002 se habían descrito 1531 alelos, sin embargo, esta cifra ha variado considerablemente: para enero de 2005 había 1814 alelos estudiados y esto se ha logrado con el de-

sarrollo de las técnicas moleculares⁹ (cuadro II). La página web del *Anthony Nolan Research Institute* muestra una gráfica muy interesante que ilustra cómo ha evolucionado el estudio y la descripción de los antígenos (técnicas serológicas) y alelos (técnicas moleculares).⁹

Referencias

1. Smith W, Williams S, Van-Epps DE. Phenotypic analysis and characterization of CD34+ cells from normal human bone marrow, cord blood, peripheral blood, and mobilized peripheral blood from patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Clin Immunopathol* 1994;70:10-18.
2. Germain RN. The ins and outs of antigen processing and presentation. *Nature* 1986;322:687-689.
3. Schmutz N, Gratwohl A, Goldman JM. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Subcommittee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:471-477.
4. Botstein D. Of genes and genomes. *Ann N Y Acad Sci* 1999;882:32-35.
5. Beck S. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* 1999; 401:921-925.
6. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunol Today* 1993;14:349-351.
7. Koller BH, Geraghty DE, Shimizu Y, DeMars R, Orr HT. Organization of the human class I major histocompatibility complex genes. *Immunol Res* 1987; 6:1-5.
8. Marsh SGE, Ekkehard DA, Walter A, Bodmer F, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002; 60:407-464.
9. HLA Informatics Group, Anthony Nolan Research Institute. Disponible en <http://www.anthonynolan.org/HIG/>. Consultada en agosto de 2005. 

Julio César
Martínez-Álvarez .
El sistema HLA

