

## Revista Médica del IMSS

Volumen **43**  
Volume

Suplemento  
Supplemento

**2005**

*Artículo:*

### HLA y enfermedad

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**

# HLA y enfermedad

El sistema HLA es el sistema más complejo y polimórfico conocido en el hombre. Además de su reconocida importancia en la aceptación y rechazo de aloinjertos, se ha demostrado que desempeña un papel importante en la susceptibilidad a varias enfermedades, particularmente aquellas con una base inmunológica o autoinmune.<sup>1</sup> Lilly en 1964 fue el primero en descubrir que el MHC (H-2) del ratón contiene los genes que confieren resistencia al virus de la leucemia murina de Gross (Rgv-1). Posteriormente McDevitt, Sela y Benacerraf demostraron en el ratón y en el cobayo que la respuesta inmune estaba genéticamente controlada.<sup>2</sup>

El primer reporte de asociación entre el sistema HLA y una enfermedad en humanos fue presentado por Amiel en 1967, durante el tercer Taller Internacional de Histocompatibilidad en Turín. Su estudio reveló un aumento débil en la frecuencia del antígeno HLA "4C" (ahora HLA-B5, -B35, -B18) en pacientes con enfermedad de Hodgkin (51 %), al compararse con la frecuencia obtenida en testigos sanos (27 %).<sup>3</sup> Sin embargo, fueron los estudios de Brewerton y Schlosstein en 1973 los que iniciaron numerosos reportes de asociación entre el sistema de HLA y la susceptibilidad a enfermedades, al revelar una fuerte asociación entre la espondilitis anquilosante y el antígeno HLA-B27.<sup>2</sup> Desde entonces, diferentes estudios han demostrado la asociación entre antígenos del sistema HLA clases I y II con enfermedades. El descubrimiento de otros genes en esta región (MIC, TNF, TAP y LMP) ha hecho necesario investigar su posible participación como genes de susceptibilidad (cuadro I).<sup>1,4,5</sup>

Las enfermedades asociadas al sistema HLA generalmente son de etiología desconocida, tienen tendencia a la cronicidad y presentan altera-

ción de procesos inmunológicos, además que pueden presentar un agrupamiento familiar y afectar a más de un caso entre consanguíneos. Dichas enfermedades se han clasificado en dos formas. La primera clasificación se basa 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 se basa 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 enfermedades de origen autoinmune como el lupus eritematoso.
- c) Enfermedades asociadas con antígenos clase III que incluyen las deficiencias de C2, C4 y 21-OH.<sup>6</sup>

## Mecanismos de asociación

A la fecha se han propuesto varias hipótesis que intentan explicar los mecanismos de asociación entre HLA y enfermedad:

Correspondencia:  
Martha Pérez-Rodríguez.  
Tel.: 5627 6900,  
extensiones  
22447 y 22448  
Comunicación con:  
meperez@avantel.net

### Palabras clave

- ✓ HLA
- ✓ MHC
- ✓ enfermedad
- ✓ asociación

### Key words

- ✓ HLA
- ✓ MHC
- ✓ disease
- ✓ association

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 estos resultados, es posible explicar la susceptibilidad causada por una reacción cruzada entre organismos infecciosos y un determinado antígeno del sistema HLA.<sup>6,7</sup>
2. *Modificación de la estructura de los antígenos HLA*. Una infección o un agente químico pueden afectar la capacidad del 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 propone que el agente que causa la enfermedad altera moléculas constituyentes normales del individuo y las transforma en blancos de una respuesta autoinmune.<sup>7,8</sup>
3. *Antígenos HLA como receptores*. Los antígenos HLA pueden actuar como receptores de agentes infecciosos o de sus productos antigénicos, de esta forma, 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.<sup>9</sup>
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.<sup>9</sup>
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.<sup>3</sup>
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.<sup>3</sup>

**Cuadro I**  
**Enfermedades asociadas con 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*

## Enfermedades autoinmunes

La presión selectiva en los vertebrados, y en particular en el hombre, ha favorecido el desarrollo de un sistema inmune capaz de reconocer y eliminar agentes infecciosos y ambientales, con riesgo mínimo para los tejidos propios y con la consecuente selección de los individuos.

La autoinmunidad, presencia de linfocitos T o B autorreactivos, aunque puede ser una parte normal y necesaria de la red de regulación inmune, puede también constituir un desorden multifactorial favorecido por factores genéticos (HLA y otros) y ambientales, capaz de producir una enfermedad autoinmune desfavorable para la sobrevivencia.<sup>7,10</sup>

### ***Bases genéticas de las enfermedades autoinmunes***

La evidencia de factores genéticos involucrados en la etiología de las enfermedades autoinmunes incluye aumento en la prevalencia e incidencia de enfermedades autoinmunes específicas en ciertas familias y en ciertos grupos étnicos, mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en gemelos monocigotos que en dicigotos y mayor frecuencia en dicigotos que en familiares más lejanos; asociación fuerte de enfermedades autoinmunes con genes específicos o sus productos, y modelos animales en los cuales ocurre transmisión autosómica dominante espontánea de las enfermedades autoinmunes. Estos hechos apoyan el concepto de que las enfermedades autoinmunes son desórdenes multifactoriales resultantes de la interacción de 4 a 10 genes y uno o más factores ambientales.<sup>7</sup>

No se conocen con claridad los mecanismos por los cuales los factores genéticos de riesgo causan enfermedades autoinmunes, sin embargo, se ha sugerido que los genes de susceptibilidad codifican productos que procesan y enlazan autoantígenos blanco con alta afinidad; que los productos de genes de enfermedades autoinmunes son incapaces de eliminar patógenos exógenos específicos que estimulan una respuesta inmune crónica, y que los agentes ambientales inducen blancos inmunes en lo propio debido a estructuras compartidas. No obstante, la genética de las enfermedades autoinmunes aún no se comprende del todo, posiblemente debido a la etiología multifactorial de las enfermedades autoinmunes.<sup>7</sup>

Otro mecanismo involucrado en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes es la existencia de células T y B potencialmente autorreactivas

en el repertorio de los linfocitos T, debido a que no todas las células T con TCR a antígenos propios son eliminadas durante la selección negativa en el timo, así que otros mecanismos son necesarios para controlar a las células autorreactivas que han escapado a la selección negativa. Entre estos mecanismos se puede incluir la inducción de anergia, mediante la cual las células T ignoran a los antígenos propios. Sin embargo, estas células T pueden ser activadas por exposición a un reto antigénico proveniente de infección, con la consecuente llegada de un agente extrínseco a un órgano blanco o por la liberación excesiva de antígenos propios en ganglios linfáticos regionales. Además, las células T autorreactivas pueden ser activadas por mimetismo molecular, en donde un determinante inmunogénico de un antígeno exógeno es estructuralmente similar a un determinante propio.<sup>3</sup>

**Martha Pérez-Rodríguez.  
HLA y enfermedad**

### **Referencias**

1. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 2004;64:631-649.
2. de Vries RR. HLA and disease: past, present and future. *Neth J Med* 1994;45(6):302-308.
3. Thorsby E. Invited anniversary review: HLA associated diseases. *Hum Immunol* 1997;53 (1):1-11.
4. Sveigaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982-a survey. *Immunol Rev* 1983;70:193-218.
5. Batchelor JR, McMichael AJ. Progress in understanding HLA and disease associations. *Br Med Bull* 1987;43(1):156-183.
6. Lechler R. Mechanisms of HLA and disease associations. En: Lechler R, editor. *Lechler HLA and disease*. London, UK: Academic Press Limited; 1994. p. 83-91.
7. Heard R. HLA and autoimmune disease. En: Lechler R, editor. *Lechler: HLA and disease*. London, UK: Academic Press Limited; 1994. p. 123-151.
8. Chang CC, Campoli M, Ferrone S. HLA class I defects in malignant lesions: What have we learned? *Keio J Med* 2003;52(4) 220-229.
9. Andersson M, Paabo S, Nilsson T, Peterson PA. Impaired intracellular transport of class I MHC antigens as a possible means for adenoviruses to evade immune surveillance. *Cell* 1985;43(1):215-222.
10. Logunova NN, Viret C, Pobezensky LA, Miller SA, Kazansky DB, Sundberg JP, et al. Restricted MHC-peptide repertoire predisposes to autoimmunity. *JEM* 2005; 202(1):73-84. 