



Frecuencia de alelos y sobrevida del injerto renal de donador vivo

Leo Elnecavé Luttmann,*

Andrés Bazán Borges,** Armando González González,*** Víctor Hugo Portilla Flores****

RESUMEN

Hipótesis. La presencia de algún o algunos alelos podría estar relacionada con una duración mayor de cinco años del injerto renal de donador vivo. **Material y métodos.** Se analizaron los HLA de 59 pacientes que fueron trasplantados de riñón de donador vivo entre septiembre de 1991 y diciembre de 1998. Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 15 y los 45 años. Criterios de inclusión: todos los pacientes, hombres y mujeres, sin importar la edad, que hubieran sido trasplantados de riñón de donador vivo en el Hospital Juárez de México en el periodo de tiempo antes citado. Criterios de exclusión: pacientes que recibieron el injerto renal de donador cadáverico. **Resultados.** De los 59 pacientes incluidos en el estudio, 36 tuvieron una sobrevida del injerto mayor de cinco años y 23 no alcanzaron dicha sobrevida (61.01% de sobrevida del injerto mayor a cinco años). Los alelos de clase I que se encontraron con mayor frecuencia en los 36 pacientes con sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron A2 en 23 casos (63.8%), A28 en 15 casos (41.6%), y B35 en 13 casos (36.1%). Los alelos de clase II que se encontraron con mayor frecuencia en los 36 pacientes con sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron DR7 en 10 casos (27.7%), DQ7 en nueve casos (25%) y DR4 en siete casos (19.7%). Los alelos de clase I más frecuentes en los 23 pacientes que no alcanzaron una sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron A2 en 13 casos (56.5%), B35 en 11 casos (47.8%), y A28 en 10 casos (43.4%). Los alelos de clase II más frecuentes en los 23 pacientes que no alcanzaron una sobrevida del injerto mayor de cinco años fueron DR7 en ocho casos (34.7%), y DQ7 en cuatro casos (17.3%). Los demás alelos de clase II no representaron más de 10% de frecuencia en este grupo de pacientes. **Conclusiones.** De acuerdo con los resultados obtenidos, las frecuencias de alelos de clase I y de clase II fueron muy similares para el grupo de pacientes con sobrevida del injerto mayor de cinco años y para los que no alcanzaron dicha sobrevida del injerto. De lo anterior se puede inferir que la presencia de algún o algunos alelos en específico no es un factor que influya en la sobrevida del injerto renal de donador vivo.

Palabras clave: alelo, injerto renal, sobrevida.

ABSTRACT

Hypothesis. The presence of any alleles may be related with a duration of the renal graft of living donor larger than 5 years. **Material and methods.** The HLA of 59 patients that received renal graft from living donor since September 1991 to December 1998 were analyzed. The ages of the patients goes from 15 to 45 years old. Inclusion criterions: men and women of any age, that received a kidney from living donor during the period of time mentioned before. Exclusion criterions: patients that received renal graft from cadaverous donor. **Results.** Of the 59 patients included in the study, 36 had a renal graft survival larger than 5 years and 23 didn't obtain that survival (61.01% of graft survival larger than 5 years). Class I alleles founded with more frequency in the 36 patients with graft survival larger than 5 years were A2 in 23 cases (63.8%), A28 in 15 cases (41.6%), and B35 in 13 cases (36.1%). Class II alleles founded with more frequency in the 36 patients with graft survival larger than 5 years were DR7 in 10 cases (27.7%), DQ7 in 9 cases (25%) and DR4 in 7 cases (19.7%). Class I alleles founded with more frequency in the 23 patients that didn't obtain a graft survival larger than 5 years were A2 in 13 cases (56.5%), B35 in 11 cases (47.8%), and A28 in 10 cases (43.4%). Class II alleles more frequent in the 23 patients that didn't obtain a graft survival larger than 5 years were DR7 in 8 cases (34.7%), and DQ7 in 4 cases (17.3%). Other alleles of class II didn't represent more than 10% of frequency in this group of patients. **Conclusions.** According with the results, the frequencies of class I and class II alleles were very similar for both groups of patients, those who had a graft survival larger than 5 years, and those who didn't obtain that survival. Therefore, we can infer that the presence of any alleles have no influence on the survival of renal graft from living donor.

Key words: allele, renal graft, survival.

* Cirujano General realizando un posgrado en trasplante renal en el Hospital Juárez de México.

** Jefe del Servicio de Trasplante Renal del Hospital Juárez de México.

*** Médico de Base del Servicio de Trasplante Renal del Hospital Juárez de México.

**** Médico Interino del Servicio de Trasplante Renal del Hospital Juárez de México.

INTRODUCCIÓN

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es un locus genético muy polimórfico que codifica la expresión de una serie de glucoproteínas. En los seres humanos esta región se conoce como región HLA (Human Leucocyte Antigens) y constituye una de las áreas más exhaustivamente estudiadas del genoma humano, aunque su número exacto de genes no es conocido todavía.¹

El CMH fue identificado originalmente por el papel que juega en los trasplantes. Hoy se sabe que las moléculas del CMH presentes en la superficie celular participan directamente en el reconocimiento de un antígeno por parte de los linfocitos T colaboradores (CD4+) y citotóxicos (CD8+). Los trasplantes realizados entre personas genéticamente diferentes (trasplantes alogénicos) son rechazados en gran medida debido a una barrera impuesta por aloantígenos que están codificados por el CMH.²

La estructura cristalográfica de las moléculas HLA de clase I y clase II del CMH, ha ayudado a comprender cómo los péptidos interaccionan con las moléculas del CMH en el lugar de unión y cómo son expuestos en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA). La tecnología reciente basada en el ADN ha revelado la enorme diversidad genética del HLA humano. Además de su papel en la presentación del antígeno, las moléculas HLA son cruciales para la selección del repertorio de linfocitos T en el timo.³

Estructura de las moléculas del CMH

Las moléculas del CMH se dividen en dos clases. Las de clase I que en el hombre se denominan HLA-A, B y C, y las de clase II que se denominan HLA-DR, DQ y DP.⁴ Las moléculas del CMH de clase I están constituidas por dos polipéptidos: una cadena pesada, de aproximadamente 340 aminoácidos, que va asociada de forma no covalente a una cadena ligera de beta2-microglobulina.⁴

La cadena alfa está codificada por genes del CMH, localizado en el cromosoma 6, mientras que el gen para la cadena beta2-microglobulina está ubicado en el cromosoma 15. La cadena pesada posee tres dominios proteicos denominados alfa1, alfa2 y alfa3, que se exponen en la superficie externa de la membrana plasmática.⁵ Cada dominio posee aproximadamente 90 aminoácidos de longitud, siendo el dominio 1 el que contiene el extremo amino terminal y el dominio alfa3 el más cercano a la membrana plasmática. La cadena beta interacciona de forma no covalente con la cadena pesada y no está directamente unida a la célula.⁶

Funciones de las moléculas del CMH

Después de casi 20 años de experimentación, las funciones biológicas de las moléculas del CMH se pueden resumir en:

1. Los genes Ir (genes de la respuesta inmune) codifican para las cadenas polipeptídicas de las moléculas de clase II, que se expresan en la membrana de las células presentadoras de antígenos (CPA) y en linfocitos B.⁷
2. Las células presentadoras de antígenos y los linfocitos B son capaces (a través de endosomas y lisosomas) de procesar antígenos proteicos extraños y generar péptidos internos.⁷
3. Las moléculas del CMH de clase II son capaces de unir de forma selectiva estos péptidos procesados, contribuyendo en esta unión los dominios alfa1 y beta1.⁸
4. Las proteínas autólogas sintetizadas internamente y los antígenos virales son desnaturados y digeridos por las mismas células que los producen.⁹
5. Los péptidos sintetizados internamente se unen de forma selectiva, en un lugar que determinan los dominios alfa1 y alfa2 de las moléculas del CMH de clase I.¹⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, retrospectivo, en el cual se analizaron los HLA de 59 pacientes que fueron trasplantados de riñón de donador vivo entre septiembre de 1991 y diciembre de 1998. Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 15 y los 45 años. Criterios de inclusión: todos los pacientes, hombres y mujeres, sin importar la edad, que hubieran sido trasplantados de riñón de donador vivo en el Hospital Juárez de México en el periodo de tiempo antes citado. Criterios de exclusión: pacientes que recibieron el injerto renal de donador cadavérico.

RESULTADOS

De los 59 pacientes incluidos en el estudio, 36 tuvieron una sobrevida del injerto mayor de cinco años y 23 no alcanzaron dicha sobrevida (61.01% de sobrevida del injerto mayor a cinco años). Los alelos de clase I que se encontraron con mayor frecuencia en los 36 pacientes con sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron A2 en 23 casos (63.8%), A28 en 15 casos (41.6%), y B35 en 13 casos (36.1%). Los alelos de clase II que se encontraron con mayor frecuencia en los 36 pacientes con sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron DR7 en 10 casos (27.7%), DQ7 en nueve casos (25%) y DR4 en sie-



te casos (19.7%). Los alelos de clase I más frecuentes en los 23 pacientes que no alcanzaron una sobrevida del injerto mayor a cinco años fueron A2 en 13 casos (56.5%), B35 en 11 casos (47.8%), y A28 en 10 casos (43.4%). Los alelos de clase II más frecuentes en los 23 pacientes que no alcanzaron una sobrevida del injerto mayor de cinco años fueron DR7 en ocho casos (34.7%), y DQ7 en cuatro casos (17.3%). Los demás alelos de clase II no representaron más de 10% de frecuencia en este grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

Como regla general, las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD8+, y las de clase II a los CD4+.⁴

Cada variante de molécula HLA presenta péptidos distintos y tiene una estructura única respecto a las demás, especialmente en la región que une los péptidos.³

Una diferencia importante entre las dos clases de moléculas HLA con gran relevancia en el trasplante, es que tienen diferentes patrones de expresión en los tejidos del cuerpo.⁶

Las moléculas del CMH de clase I se encuentran en las células somáticas, aunque el nivel de expresión varía de un tejido a otro. La expresión de las moléculas de clase I puede estar influenciada positiva o negativamente por factores tales como mediadores inflamatorios Interferones, linfocinas y citocinas.²

El nivel de expresión de las moléculas de clase II es mucho más limitado, pero puede incrementarse por efecto de citocinas tales como el interferón gamma, que inducen la expresión de las moléculas del CMH de clase II en fibroblastos y en células T. El factor alfa de necrosis tumoral aumenta la expresión en monocitos y macrófagos.¹⁰

La inducción de la expresión de los genes de clase II por citocinas puede tener relevancia en la evolución del rechazo del injerto y en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes.⁷

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Andrés Bazán por todas sus enseñanzas, siempre las llevaré conmigo.⁷

Al Dr. Armando González por su constante vigilancia, que me recordó lo importante que es tener disciplina.

Al Dr. Portilla, por sus consejos y palabras reconfortantes, de buen hermano lasallista.

A Lolita Delgado, por su valioso apoyo para la realización de este trabajo.

A Jacquez El necavé, porque gracias a ti y a tus muchachos se pudo concluir físicamente este trabajo.

REFERENCIAS

1. Bjorkman PJ, Saper MA. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987; 239: 512-18.
2. Garrett TPJ, Saper MA. Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. *Nature* 1989, 335: 167-70.
3. González M, García JM. Trasplante renal. Ediciones Aula Médica; 2000, p. 191-211.
4. Kaufman JF, Auffray C. The class II molecules of the human and murine major histocompatibility complex. *Cell* 1994; 36: 1-13.
5. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC. Structure of the human class II histocompatibility antigen. *Nature* 1999; 364: 33-9.
6. Benaceraf B. Biological function of HLA molecules. Solheim BG, Ferrone S, Moller D. The HLA System in clinical transplantation. Berlin: Springer Verlag; 1997, p. 109.
7. Krensky AM, Weiss A, Crabtree G, Davis MM. Lymphocyte antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med* 1999; 322: 507-10.
8. Daar AS, Fugle SV, Fabre JW. The distribution of HLA antigens in normal human organs. *Transplantation* 1994; 38: 293-8.
9. Andersson M, Paabo S, Nilsson T. Impaired intracellular transport to class I MHC antigens as a possible means for adenoviruses to evade immune surveillance. *Cell* 1995; 43: 215-22.
10. López de Castro JA. Class I and Class II HLA proteins and genes. And overview of structure, polymorphism, and expression. Solheim BG, Ferrone S, Moller E. The HLA System in clinical transplantation. Berlin: Springer Verlag; 1999, p. 56-8.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Leo El necavé Luttmann
Concepción Méndez 45-6, Col. Narvarte,
Deleg. Benito Juárez, C.P. 03010,
México, D.F.
Tel. y Fax: 5519-8677
Correo electrónico: drleoelnecave@yahoo.com.mx