

LA ESTRUCTURA DEL ANTIGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Dr. Jack M. Rozental

Instituto de Estudios Biomédicos Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña.

Cuando se habla de los antígenos de histocompatibilidad enseguida viene a la mente la cirugía de trasplante de órganos — y el subsiguiente rechazo del mismo. En este rechazo intervienen de forma específica una población de linfocitos cuya función es el rastreo de la superficie celular, otra población de linfocitos T "asesinos" y claro, la superficie celular. Sobre la superficie de la célula se encuentran una serie de glicoproteínas pertenecientes al complejo de histocompatibilidad mayor que en el hombre ha recibido el nombre de sistema humano de leucocitos— A ó HLA. Estas son las proteínas, o antígenos que se reconocen como "yo" o como extraño.

Resulta improbable que la naturaleza haya utilizado una energía tremenda en desarrollar un sistema de este tipo con el propósito explícito de dificultarle la vida a los cirujanos.

El sistema además parece controlar una gama de fenómenos biológicos que incluyen desde la respuesta inmune del individuo hasta su susceptibilidad a ciertas enfermedades. Es ineludible hacer la comparación con el sistema ABO de los glóbulos rojos, que de una forma similar determina el éxito de la transfusión (o trasplante) sanguínea. Sin embargo, no son el mismo sistema y no se tratará en este artículo. Hasta hoy se han definido aproximadamente 60 antígenos de histocompatibilidad por medio de técnicas serológicas y otros 11 en cultivos mixtos de linfocitos.

En el humano los genes del sistema de HLA se localizan

en el brazo corto del cromosoma número 6 y consiste de cuatro locus mayores: HLA — A, B, C y D (Figura No.1). Cada locus se subdivide en aleles que se numeran del 1 en adelante sin orden estricto de localización, sino de acuerdo con el orden en que fueron descubiertos. Los locus A, B y C son portadores de los aleles que codifican los antígenos serológicamente definidos, mientras que en el locus D residen los que se tipifican por el método de cultivo mixto. Cuando algún antígeno lleva el prefijo "W" antes de su número significa que todavía no se ha establecido como una entidad pura.



Fig 1: Un brazo corto del cromosoma 6. A, C, B y D son los distintos locus. Cada uno se subdivide a su vez, numerándose desde 1 en adelante para representar los genes que codifican los antígenos individuales.

Estos antígenos son moléculas protéicas firmemente in-crustadas en o que cruzan la fase lipídica de la membrana celular, o sea, que son proteínas integrales. Las moléculas contienen una pequeña cantidad de carbohidrato en su superficie — de ahí que sean glicoproteínas. El antígeno en sí se

compone de cuatro subunidades, dos son cadenas pesadas y dos son cadenas ligeras (Figura No.2). La cadena ligera tiene

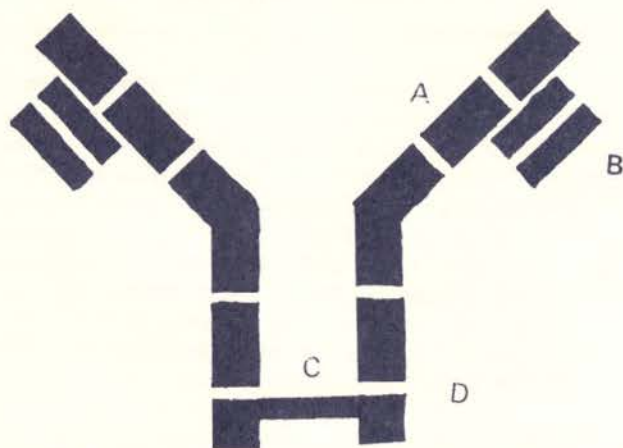


Fig. 2: Esquema de la estructura postulada para el antígeno de histocompatibilidad.

- A. Cadena pesada.
- B. Cadena ligera o beta — microglobulina.
- C. Enlace covalente entre las cadenas pesadas.
- D. Plano de la membrana.

la estructura de una beta-microglobulina, en lo cual asemeja a una región llamada el dominio constante de las γ gama-globulinas (o anticuerpos). De aquí desprende que se haya postulado un gene antepasado común a ambos tipos de moléculas. Las cadenas pesadas, que se incrustan en la membrana y posiblemente protruyan hacia el interior de la célula, están unidas por un enlace covalente a nivel del plano membranal. La microglobulina se adhiere al brazo largo de la cadena pesada por medio de interacciones débiles. Esta microglobulina se cree tener como función mantener la estructura tridimensional del complejo. Las propiedades de antigenicidad de la molécula residen en la cadena pesada.

La aplicación clínica más importante de la tipificación de los antígenos de histocompatibilidad se encuentra en el trasplante de riñón, donde es menester que el recipiente y el donador sean lo más similares o compatibles posible. Por eso se prefiere un mellizo o un familiar cercano. Recientemente se ha establecido su importancia en las transfusiones de granulocitos y de plaquetas. Se ha tratado de correlacionar ciertas enfermedades, o el riesgo de contraerlas, con la ocurrencia de alguno de estos antígenos. Especialmente se quieren vincular con enfermedades que contienen algún componente autoinmune. El caso más célebre es el de la asociación de espondilitis anquilosante en pacientes que manifiestan la presencia del HLA — B27. Entre el 85 — 90 o/o de pacientes con esta enfermedad llevan el antígeno, aunque este solo ocurre con una frecuencia de 10 o/o entre la población caucasia. En relación con el HLA — B8 se han mencionado: enteropatía por gluten, hepatitis crónica activa, dermatitis herpetiforme, miastenia grave, diabetes mellitus, enfermedad de Addison, y tirotoxicosis. Con genes del locus D se han asociado la diabetes mellitus juvenil y la esclerosis en placas. Más recientemente se ha querido vincular algún HLA específico a la hiperplasia adrenal congénita. Hasta ahora estas asociaciones son mayormente de interés académico, ex-

cepto en el caso de la espondilitis donde tiene cierto valor diagnóstico.

¿Cuál es en realidad la asociación entre la presencia de un antígeno de histocompatibilidad específico en un paciente dado y la enfermedad de éste? No se sabe, solo se especula. Podría ser que el antígeno actúe para modificar la respuesta inmune del paciente. También podría ser que se facilite la interacción de las células de algún tejido con un virus infectante, posibilidad ésta que se investiga intensamente. Otra posibilidad es que el alelo del antígeno se encuentra situado cerca del verdadero gene (a descubrir) que de una forma u otra predispone a la enfermedad, estos genes estarían aparentemente ligados dada la baja frecuencia con que se entrecruzan genes cercanos. Hasta ahora todo es especulación. En el futuro quizás la tipificación del patrón de HLA de un paciente entre a ser parte de la medicina preventiva. También se ha usado el patrón de HLA en juicios de paternidad, ya que proporciona una confiabilidad mayor al 90 o/o; mientras que con el sistema de tipificar los glóbulos rojos la confiabilidad llegaba solo al 70 o/o.

¿Por qué evolucionó un sistema como el de histocompatibilidad? Lo más probable es que lo haya hecho para el individuo disponer de una base con la cual reconocerse, o sea, diferenciar células normales de las patológicas y eventualmente eliminar estas últimas. Por células patológicas podríamos entender tanto una que ha sufrido una transformación maligna como una infectada por virus. En el caso del rechazo de un trasplante está claro que los linfocitos T "asesinos" están reaccionando contra antígenos extraños en la superficie celular del órgano transplantado. En el caso de una célula tumoral o infectada por virus es preciso reconocer la presencia de un antígeno viral o de uno tumoral sobre la superficie de la célula a ser atacada ya que el patrón de HLA es idéntico sobre ambos el linfocito y dicha célula. Se ha demostrado que los linfocitos asesinos no atacan una célula infectada al menos que compartan por lo menos un antígeno, y, es más el antígeno debe encontrarse sobre la célula a ser destruída pero puede haber sido previamente bloqueada sobre el linfocito.

Cualquesea la verdadera función del antígeno de histocompatibilidad el que lo entendamos será de importancia capital en el futuro de los trasplantes, la inmunología y el tratamiento de enfermedades malignas. En el HLA la ciencia tiene un reto que la mantendrá ocupada por largo tiempo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Bach, F. H. y Van Rood, J. J., The Major Histocompatibility Complex — Genetics and Biology, NEJM, vol. 295 No.15, 806 - 813, 1976.
- 2.— Ibid., No. 16, 872 — 877
- 3.— Ibid, No. 17, 927 — 935.
- 4.— Cunningham, B. A., The Structure and Function of Histocompatibility Antigens, Sci. Amer. vol. 237, No.4, 96 - 107, 1977.
- 5.— Moore, S. B., HLA, Mayo Clin. Proc., Vol. 54, 385 - 393, 1979.
- 6.— Watson, J., Molecular Biology of the Gene, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1977.