

frecuentes. En la actualidad se piensa que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se debe a una disfunción del sistema inmunitario adaptativo. Muchos modelos de autoinmunidad se apoyan en la hipótesis de que se rompe la anergia periférica. La expresión aberrante de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno no profesionales o la activación inadecuada de las células dendríticas residentes en los tejidos establece las condiciones para la inducción de las respuestas «prohibidas» del linfocito T. Además, los linfocitos B autorreactivos que reconocen el antígeno propio formando un complejo con un antígeno extraño pueden interiorizar este complejo y recibir la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno extraño. La autoinmunidad también puede aparecer si se rompe la ignorancia del antígeno. Esto podría suceder si las barreras tisulares se rompen y los antígenos que suelen estar apartados del sistema inmunitario, como los antígenos del sistema nervioso central o los oculares, quedan accesibles. Los mecanismos de tolerancia de la anergia o la ignorancia clonal también pueden fallar si un antígeno extraño es suficientemente diferente de un antígeno propio para iniciar una respuesta inmunitaria pero suficientemente parecido para que los linfocitos T activados desencadenen funciones efectoras del linfocito T y B (mimetismo molecular).

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S33-S40. Una revisión concisa del conocimiento actual de los mecanismos de la inmunidad adaptativa.
- Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol.* 2011;186:195-202. La sepsis altera la inmunidad adaptativa y aumenta la susceptibilidad a las infecciones secundarias.
- Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327:291-295. Revisión de los mecanismos por los que el reconocimiento inmunitario innato específico de antígeno activa las respuestas inmunitarias adaptativas específicas de antígeno.
- Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell.* 2010;140:845-858. Discusión sobre cómo se consigue el equilibrio inmunitario mediante las interacciones de diferentes clases de linfocitos T con actividades proinflamatorias y antiinflamatorias en el contexto de factores genéticos y ambientales.
- Von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2010;11:14-20. Discusión sobre cómo los fallos en los puntos de control en el desarrollo de los linfocitos B y T producen autoinmunidad.

## 45

# EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

PETER K. GREGERSEN

## ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) ocupa una posición única entre la medicina clínica, la inmunología y la genética. Cientos de enfermedades y fenotipos clínicos se han asociado a genes

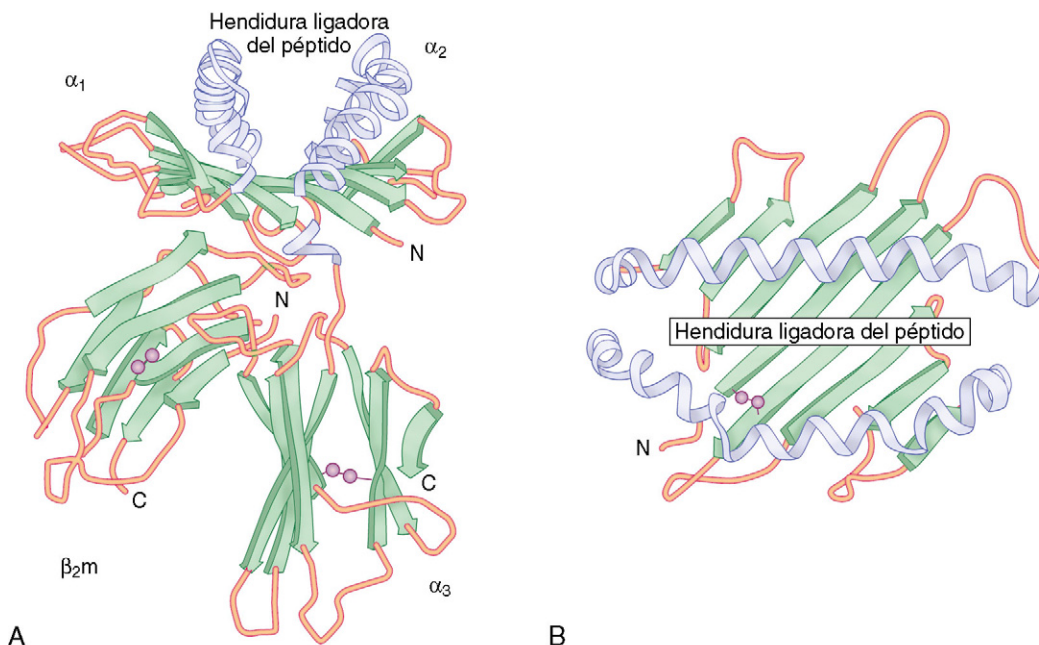
localizados dentro del MHC. Los más importantes de estos genes codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), una familia de proteínas de la superficie celular fundamentales para la función inmunitaria normal. Los genes del HLA muestran un grado muy alto de variación génica entre los individuos de la población, y esta variabilidad es responsable en gran medida de diferencias individuales en la reactividad inmunitaria. Estos efectos sobre la reactividad inmunitaria están relacionados a su vez con diferencias individuales en la propensión a diversas enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias e infecciosas. De este modo, la variabilidad estructural de las propias moléculas del HLA subyace a la mayoría de las asociaciones entre el HLA y las enfermedades descritas en los últimos 3 decenios, si no a todas.

### La estructura de las moléculas del HLA

El descubrimiento de la estructura cristalográfica por rayos X de una molécula del HLA tuvo una gran influencia en la comprensión de la base molecular del reconocimiento inmunitario por los linfocitos T. En la figura 45-1 se muestra un diagrama de cintas de la estructura de una molécula de la clase I del HLA. El «extremo operativo» de la molécula contiene una hendidura donde se alberga el péptido que está formada por dos dominios membrarios distales ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) de la cadena pesada de la clase I del HLA, como se ve en la figura 45-1A. En la figura 45-1B se muestra una proyección desde la parte superior de esta hendidura que puede considerarse la «vista del linfocito T» de la molécula del HLA. Ilustra que la base de la hendidura a la que se une el péptido está formada por hojas plegadas en  $\beta$ , con dos estructuras helicoidales  $\alpha$  que forman los lados de la hendidura. Ahora se sabe que el receptor del linfocito T interactúa físicamente con la molécula del HLA y el péptido unido dentro de la hendidura para formar un «complejo trimolecular» (e-Fig. 45-1). De este modo, no es sorprendente que las diferencias estructurales en las moléculas del HLA, en particular en los aminoácidos que rodean a la hendidura que aloja al péptido, tengan gran importancia en muchas enfermedades inmunitarias.

### Propiedades de las isoformas de las clases I y II del HLA

Hay dos isoformas principales de moléculas del HLA, denominadas clases I y II. Las dos isoformas están ancladas a la membrana celular y contienen una hendidura que aloja el péptido análoga a la mostrada en la figura 45-1. Sin embargo, sus características estructurales y funcionales específicas difieren, como se resume en la tabla 45-1 (e-Fig 45-2). En el caso de las moléculas de la clase I, una cadena  $\alpha$  muy variable (45 kD) forma un heterodímero no covalente con una microglobulina  $\beta_2$  invariable (12 kD) y se ancla a la célula mediante un solo segmento transmembranario de la cadena  $\alpha$ . Por el contrario, las moléculas de la clase II del HLA están formadas por heterodímeros de cadena  $\alpha$  (32 kD) y  $\beta$  (28 kD), y en muchos casos las dos cadenas muestran variabilidad estructural entre los sujetos. Las moléculas del HLA de la clase I se expresan en casi todas las células nucleadas. Las moléculas del HLA de la clase II se encuentran en poblaciones celulares más restringidas, como los linfocitos B, los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno «profesionales» como las células de Langerhans de la piel. Ciertos subgrupos de linfocitos T también expresan moléculas de la clase II. Además, las moléculas del HLA de la clase II se expresan en el epitelio tímico, donde participan en la selección tímica del repertorio de receptores del linfocito T (v. más adelante). El



**FIGURA 45-1.** Dos vistas de la molécula de clase I de HLA. **A**, Diagrama tridimensional que muestra la estructura cristalográfica radiológica de una molécula de clase I del HLA (vista lateral). Las estructuras  $\beta$  plegadas vienen indicadas por las flechas gruesas verdes (orientadas en una dirección amino a carboxilo), mientras que las asas se muestran como líneas finas. Las hélices  $\alpha$  se muestran flanqueando la hendidura de unión en la parte superior (porción distal de la membrana) de la molécula. La base (porción proximal de la membrana) de la molécula está formada por la asociación no covalente entre el dominio  $\alpha_2$  de la cadena  $\alpha$  de clase I y la  $\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2m$ ). **B**, Vista desde la parte superior de la molécula que pone de manifiesto que la hendidura de unión al péptido está compuesta de hojas plegadas  $\beta$  flanqueadas por estructuras helicoidales  $\alpha$ . C = terminal C; N = terminal N. (Adaptado de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B y cols. Structure of the class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506-512.)

tamaño de los péptidos unidos a las moléculas del HLA de la clase I se circunscribe a 8 o 9 aminoácidos de longitud, mientras que los péptidos presentados por las moléculas del HLA de la clase II son más largos y tienen un tamaño más variable, con longitudes de 10 a 20 aminoácidos habitualmente. Las moléculas del HLA de la clase I presentan generalmente péptidos para que sean reconocidos por los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, como en las respuestas de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos frente a tejidos infectados por

virus. Por el contrario, las moléculas de la clase II del HLA participan sobre todo en la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

Las fuentes de antígenos peptídicos presentados por las moléculas de las clases I y II son muy diferentes. En el caso de las moléculas de la clase I, los péptidos unidos derivan del citosol y se cargan en moléculas de la clase I durante su síntesis en el retículo endoplásmico. De este modo, en la hendidura peptídica puede haber péptidos derivados del huésped o víricos y es necesario un péptido para el plegado y la expresión en la superficie de las moléculas de la clase I. Por el contrario, las moléculas de la clase II del HLA presentan péptidos presentes en los endosomas y la carga de péptidos en las moléculas de la clase II tiene lugar en las vesículas endocíticas. Estos péptidos derivan de fuentes exógenas a la célula, como proteínas solubles, partículas, restos celulares o microorganismos completos. En el caso de los linfocitos B, la inmunoglobulina de superficie puede facilitar la interiorización de antígenos muy específicos, mientras que en los macrófagos y otras células presentadoras de antígeno, la endocitosis y la fagocitosis median una interiorización celular de antígenos menos específica. Las micobacterias y los parásitos intracelulares como *Leishmania* se replican dentro de los compartimientos vesiculares de la célula; por tanto, los péptidos derivados de estos microorganismos se presentan generalmente en moléculas de la clase II.

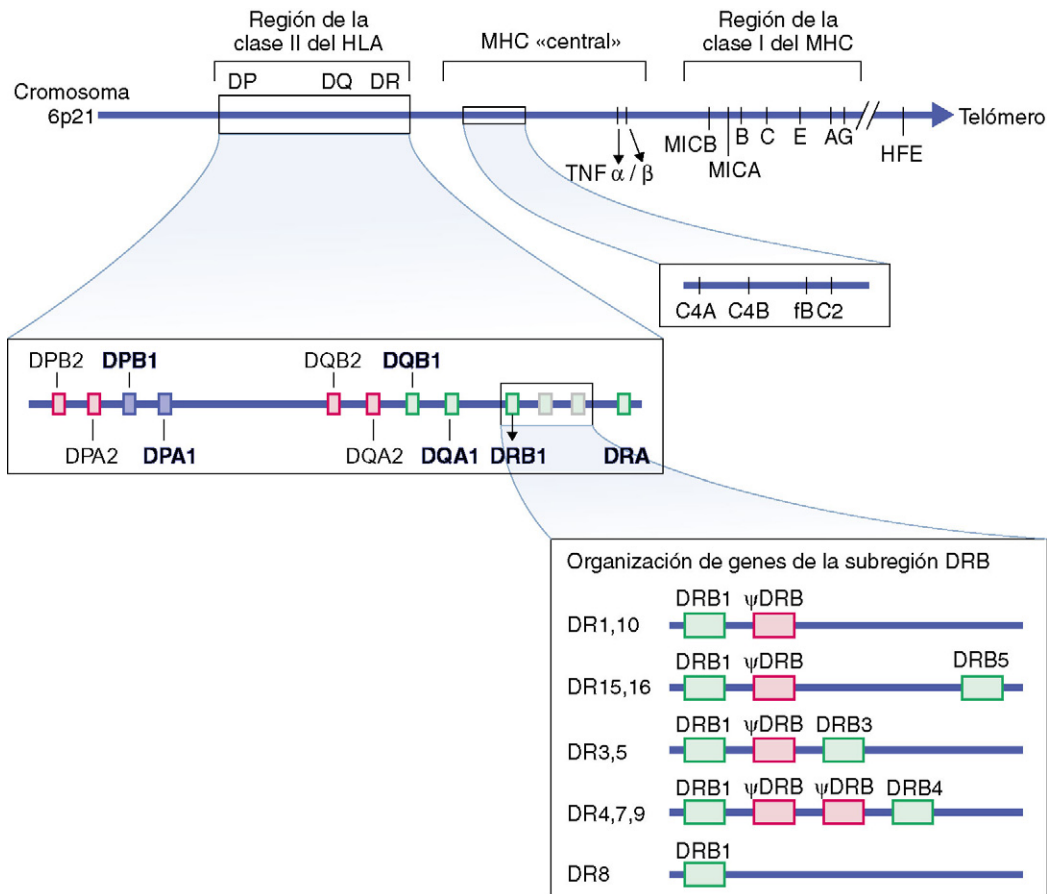
**TABLA 45-1** COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LOS ISOTIPOS DE CLASE I Y CLASE II DEL HLA

| CARACTERÍSTICA                           | HLA DE CLASE I  | HLA DE CLASE II   |
|--|---|---|
| Estructura de la cadena del heterodímero | Cadena α de 45 kD<br>β <sub>2</sub> -microglobulina de 12 kD  | Cadena α de 34 kD<br>Cadena β de 28 kD  |
| Distribución tisular                     | Todas las células nucleadas   | Células presentadoras de antígeno (monocitos, linfocitos B, células dendríticas, células de Langerhans), epitelio tímico y algunos linfocitos T; inducible en otros tipos celulares por el interferón γ |
| Tamaño de los péptidos unidos            | 8-9 aminoácidos   | 10-20 aminoácidos   |
| Origen de los péptidos                   | Citosol   | Endosoma  |
| Funciones                                | Presentación de los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD8 <sup>+</sup> ; ligandos de los receptores de los linfocitos citotóxicos | Presentación de los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4 <sup>+</sup>  |

**Organización de las moléculas del HLA**

**Mapa génico de los genes del HLA**

El MHC está contenido dentro de una región de 3,6 millones de pares de bases localizada en el cromosoma 6p21 y codifica más de 200 genes diferentes, alrededor del 40% de los cuales parece desempeñar alguna actividad en la función inmunitaria. La figura 45-2 muestra un mapa simplificado de los locus principales del HLA. Las regiones de las clases I y II del HLA están separadas por una región génica densa denominada a menudo MHC *central*. Esta región central codifica varios genes con importancia inmunitaria, como varios componentes del complemento y el factor de necrosis tumoral α y β, por citar sólo algunos. Las cadenas pesadas de la clase I del HLA-A, HLA-B y HLA-C se codifican en el lado telomérico del MHC, junto a otras moléculas parecidas a las de la clase I como se muestra en la figura 45-2. La región



**FIGURA 45-2.** Mapa del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) humano de un tamaño aproximado de 3,5 millones de pares de bases, en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas de clase I y II del HLA se codifican en regiones distintas del MHC. La región del HLA de clase II contiene tres subregiones: DR, DQ y DP. Cada una de estas subregiones contiene un número variable de genes de las cadenas α y β. Los locus del HLA de clase II con productos proteicos con una función conocida se muestran en negrita. En el caso del DR, diversos números de genes DRB están presentes en diferentes haplotipos, algunos de los cuales son pseudogenes no funcionales (ψ). En el cuadro se muestra un resumen de los más comunes. Cada una de las subregiones DQ y DP contiene una pareja de genes funcionales de las cadenas α y β. La región del HLA de clase I contiene tres genes «clásicos» de la clase I, HLA-A, HLA-B y HLA-C, así como otras moléculas de clase I «no clásicas» como MICA, MICB, HLA-E y HLA-G. El gen de la hemocromatosis familiar (HFE) se encuentra en el mismo telómero que la región del HLA de clase I, alejado cerca de 3 millones de pares de bases del HLA-A. El MHC «central» también contiene una serie de genes relacionados con la función inmunitaria, lo que incluye los componentes del complemento (C4A, C4B, C2 y el factor B) así como los factores de necrosis tumoral α y β. Aunque no se muestran en la figura, hay más de otros 100 genes, muchos de ellos localizados en el MHC central. Se puede obtener un listado completo de los genes codificados en el MHC en Horton R, Wilming L, Rand V y cols. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889-899.

de la clase II del HLA es considerablemente más complicada, con la codificación de múltiples cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  para cada isotipo de la clase II del HLA: HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. De ellos, el HLA-DR exhibe una complejidad adicional en el sentido de que se observa una organización diferente de los genes de las cadenas  $\beta$ , dependiendo del haplotipo DR particular.

### Nomenclatura para la tipificación del HLA y patrones en la variación de la secuencia alélica

Además de la complejidad organizativa de la región del HLA, la nomenclatura para la tipificación del HLA de diferentes alelos en cada locus presenta algunas dificultades para el profesional no experto. En el último decenio se han secuenciado cientos de alelos del HLA y cada variante alélica del HLA se define por su locus y su secuencia. Por ejemplo, B\*2701 indica el alelo 2701 en el locus HLA-B y DRB1\*0401 indica el alelo 0401 en el locus DRB1. Esta nomenclatura es en principio bastante sencilla. Sin embargo, hay muchos alelos diferentes en cada uno de estos locus; por ejemplo, se han identificado más de 100 alelos en el locus HLA-B, y se ha visto una diversidad alélica parecida en HLA-A y HLA-C, así como en muchos locus de la clase II del HLA. Las relaciones de secuencia entre alelos son complejas e informativas para comprender las asociaciones del HLA a enfermedades, y hasta cierto punto esto se refleja en la nomenclatura. Por tanto, merece la pena comprender los orígenes de estas convenciones terminológicas.

La nomenclatura actual del HLA contiene restos de los comienzos de la historia de la tipificación del HLA. Inicialmente se utilizó un método serológico para tipificar el HLA. La variación proteínica del HLA es muy inmunógena entre los individuos y, por tanto, pueden obtenerse aloantisueros de sujetos que han recibido múltiples transfusiones (que sintetizan anticuerpos frente a moléculas del HLA presentes en los leucocitos del donante) o de mujeres múltiparas (que suelen formar anticuerpos frente a los antígenos del HLA expresados por el feto). De este modo, mediante el estudio de un gran número de sujetos se obtuvieron grupos de aloantisueros como los primeros reactivos para tipificar el HLA. Estos sueros originales para la tipificación del HLA no distinguían todas las variaciones de un locus particular y ahora sabemos que la tipificación serológica detecta en realidad grandes grupos de alelos con una estructura relacionada. Por ejemplo, el alelo HLA-DR4 definido con métodos serológicos contiene unos 30 alelos diferentes en el locus DRB1, aunque sólo algunos pocos alelos son frecuentes en la población. La tabla 45-2 resume los principales grupos alélicos en el locus DRB1 y muestra la relación entre la tipificación serológica original y los diversos grupos de alelos definidos a nivel de secuencia. Dentro de algunos grupos alélicos, como el HLA-DR3, hay poca diversidad de secuencia dentro del grupo, dependiendo de la población; de este modo, casi todos los europeos blancos portan sólo un tipo de

alelo DR3, DRB1\*0301. Por ello se usa a menudo el término DR3 en las conversaciones para referirse a alelo DRB1\*0301, lo que es razonablemente preciso cuando hablamos de la población blanca. Por el contrario, DR4 podría referirse a cualquiera de los muchos alelos diferentes (v. tabla 45-2).

Además de tener un gran número de alelos en cada locus, la frecuencia de distribución de estos alelos también es muy variable en las poblaciones humanas. Como se muestra en la tabla 45-2, predominan cinco alelos DRB1 en la población blanca del norte de Europa (mostrados en negrita), con frecuencias que van del 10% al 30%. Esta distribución de frecuencias sería muy diferente en otro grupo de población, incluso entre subgrupos blancos, como al comparar poblaciones europeas septentrionales y meridionales. Las diferencias poblacionales subrayan la importancia de equiparar bien los controles y los casos atendiendo a su origen étnico al comparar frecuencias de alelos entre ellos.

### Asociación del HLA a las enfermedades: la idea de la predisposición a las enfermedades

La tabla 45-3 proporciona una muestra representativa de algunas asociaciones bien establecidas entre el HLA y las enfermedades humanas. La gran mayoría de los estudios se realizó con un diseño de casos y controles en que se comparó la frecuencia de los alelos en los sujetos con controles de características similares. La equiparación con los controles es una parte fundamental del estudio porque los alelos del HLA pueden diferir mucho entre diferentes poblaciones; debido a ello, muchos artículos iniciales resultaron ser falsos positivos. No obstante, se ha confirmado la asociación entre cientos de enfermedades y fenotipos médicos relevantes y alelos del HLA.

Como se muestra en la tabla 45-3, la fuerza de muchas de estas asociaciones a las enfermedades es bastante ligera, con un riesgo relativo calculado de 10 o menos. Por tanto, los alelos del HLA confieren un estado de predisposición, o riesgo, a las enfermedades. Como los alelos del HLA con riesgo son bastante frecuentes en la población y las enfermedades son relativamente infrecuentes, muchos sujetos que portan estos alelos de riesgo no padecen las enfermedades. Por el contrario, un número significativo de sujetos con la enfermedad no serán portadores de los alelos del HLA que sabemos confieren el riesgo de padecerla. De este modo, con un criterio pragmático, la tipificación del HLA no es muy útil en sí misma para el diagnóstico. Incluso para enfermedades como la espondilitis anquilosante (cap. 273), donde el riesgo relativo se acerca a 100, la enfermedad aparece sólo en una fracción de los portadores del HLA-B27 en la población porque la frecuencia de portador de HLA-B27 en la población blanca es de alrededor del 8%. Cuando nos enfrentamos a un paciente con síntomas típicos de espondilitis anquilosante, las pruebas de detección del B27 pueden ser confirmatorias; sin embargo, no son diagnósticas en sí mismas porque la prevalencia de espondilitis anquilosante es muy baja ( $\approx 0,12\%$ ) en la población. La asociación descrita recientemente del B57 a las reacciones adversas al abacavir es uno de los primeros ejemplos en los que las pruebas de HLA pueden tener una clara utilidad diagnóstica en la clínica. Ya se ha demostrado que el conocimiento de esta asociación reduce la incidencia de las reacciones farmacológicas en las poblaciones tratadas.

Este patrón de asociación, en el que los alelos del HLA confieren un estado de riesgo o propensión a las enfermedades, implica que son necesarios otros factores para que las enfermedades se manifiesten realmente. Estos otros factores pueden ser, en general, otros genes, factores ambientales y factores extragénicos como los acontecimientos estocásticos o «epigénicos» que pueden tener lugar en cualquier momento del desarrollo. Las reordenaciones somáticas de los genes de los receptores de los linfocitos T y B son un ejemplo de este tipo de proceso estocástico. Estos factores explican por qué la concordancia de muchas enfermedades autoinmunitarias en los gemelos monocigóticos está sólo en torno al 30%, incluso aunque todas estas enfermedades exhiban asociaciones a alelos particulares del HLA y tengan un componente génico fuerte. La predisposición génica conferida por el MHC es sólo parte de la contribución génica global a muchas enfermedades autoinmunitarias, y el componente MHC varía de importancia dependiendo de enfermedades particulares.

### Desequilibrio del ligamiento génico

Es fundamental comprender el concepto del desequilibrio del ligamiento génico para interpretar adecuadamente las asociaciones del HLA o, de hecho, cualquier asociación génica a enfermedades humanas. El término *desequilibrio del ligamiento génico* se usa para describir el hecho de que los alelos de locus adyacentes se encuentran a menudo juntos en el mismo segmento cromosómico, o haplotipo, con más frecuencia de lo que ocurriría por azar. Este fenómeno se produce por todo el genoma, y el MHC no es una excepción. De hecho, debido al elevado grado de diversidad alélica en los locus del HLA, el patrón de desequilibrio del ligamiento génico entre los alelos del HLA puede ser bastante complicado y, como los propios alelos, varía a menudo entre diferentes grupos de población. Por ejemplo, en la mayoría de las poblaciones blancas, el alelo DRB1\*0301 se encuentra casi siempre en el mismo haplotipo con el alelo DQB1\*0201 en el locus DQB1. (Observe que el locus DQB1 está situado a varios cientos de miles de pares de bases del locus DRB1, fig. 45-2.) Además, los alelos DR4 (en DRB1) se encuentran a menudo en desequilibrio de ligamiento

**TABLA 45-2** RESUMEN DE LOS PRINCIPALES GRUPOS ALÉLICOS EN EL LOCUS DRB1 Y SU RELACIÓN CON LOS ALELOS HABITUALES DEL DRB1 DEFINIDOS AL NIVEL SECUENCIAL

| Grupos alélicos (tipado serológico) | PRINCIPALES GRUPOS | «PARTICIONES» SEROLÓGICAS | EJEMPLOS DE ALELOS HABITUALES (INDIVIDUOS BLANCOS DEL NORTE DE EUROPA) DEFINIDOS POR SECUENCIA* |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------------|---|
|                                     | DR1                |                           | DRB1* <b>0101</b> , 0102, 0103  |
|                                     | DR2                | DR15<br>DR16              | DRB1* <b>1501</b> , 1502<br>DRB1*1601   |
|                                     | DR3                |                           | DRB1* <b>0301</b>   |
|                                     | DR4                |                           | DRB1* <b>0401</b> , 0402, 0403, 0404, 0405, 0406, 0407, 0408                                    |
|                                     | DR5                | DR11<br>DR12              | DRB1*1101, 1102, 1103, 1104<br>DRB1*1201  |
|                                     | DR6                | DR13<br>DR14              | DRB1*1301, 1302, 1303<br>DRB1*1401  |
|                                     | DR7                |                           | DRB1* <b>0701</b>   |
|                                     | DR8                |                           | DRB1*0801, 0802, 0803, 0804, 0806   |
|                                     | DR9                |                           | DRB1*0901   |
|                                     | DR10               |                           | DRB1*1001   |

\*Los alelos en negrita aparecen en al menos el 10% de los individuos de la población. A partir de Williams F, Meenagh A, Single R y cols. High resolution HLA-DRB1 identification of a Caucasian population. *Hum Immunol.* 2004;65:66-77.

**TABLA 45-3** ASOCIACIONES SELECCIONADAS DEL HLA CON LAS ENFERMEDADES HUMANAS

| ENFERMEDAD   | PRINCIPAL ASOCIACIÓN CON EL HLA<br>(GRUPO ALÉLICO O HAPLOTIPO) | EFFECTO/RIESGO RELATIVO<br>APROXIMADO/PELIGRO RELATIVO |
|--|--|--|
| <b>ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS</b>                       |  |  |
| Diabetes de tipo 1   | DR3-DQ2<br>DR4-DQ3   | 10   |
| Esclerosis múltiple  | DR2-DQ1  | 3-5  |
| Celiaquía  | DR3-DQ2<br>DR4-DQ3   | 30   |
| Artritis reumatoide  | DR1, DR4   | 2-5  |
| Lupus eritematoso sistémico                                | DR2, DR3, DR8  | 2-10   |
| Espondilitis anquilosante                                  | B27  | 100  |
| Psoriasis  | Cw6  | 10   |
| <b>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b>                            |  |  |
| Progresión al SIDA   | B35  | 2-3  |
| Malaria grave  | B53  | 0,5 (protector)  |
| Infección por hepatitis C transitoria frente a persistente | DR11-DQ3   | 5-10   |
| <b>OTRAS</b>   |  |  |
| Hemocromatosis   | A3   | 10   |
| Reacción adversa a fármacos (alopurinol)                   | B58  | > 100  |
| Cáncer de cérvix   | DR11-DQ3   | 2-3  |

HFE = gen de la hemocromatosis hereditaria; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

génico con DQB1\*0302. Estos dos haplotipos están asociados a la diabetes del tipo 1 (v. tabla 45-3).

En ocasiones el desequilibrio del ligamiento génico puede extenderse a segmentos cromosómicos muy largos. Por ejemplo, un haplotipo frecuente en poblaciones blancas europeas del norte se extiende varios millones de pares de bases y contiene los alelos del HLA A\*0101-B\*0801-DRB1\*0301-DQB1\*0201, lo que a menudo se denomina *haplotipo A1-B8-DR3* o 8.1. Este haplotipo particular es responsable de alrededor de un tercio de todos los haplotipos DR3 de la población blanca estadounidense y tiene un interés particular porque se asocia a diversas enfermedades, algunas de ellas presentadas en la tabla 45-4. Debido a que los haplotipos como éste se heredan como una unidad, puede ser difícil determinar qué genes específicos en el haplotipo son en realidad responsables de la asociación a la enfermedad en una población.

Existen varias posibles explicaciones para el desequilibrio del ligamiento génico. En parte refleja el hecho de que la recombinación meiótica en el genoma es discontinua y algunos locus tienen una frecuencia de recombinación muy baja entre ellos, como los locus DRB1 y DQB1. Además, las migraciones de la población pueden introducir haplotipos en nuevos grupos de población y así generar haplotipos «fundadores» comunes. Finalmente, algunos haplotipos pueden permanecer intactos debido a la selección. Por ejemplo, puede ser que la combinación de genes encontrada en el haplotipo A1-B8-DR3 confiera una ventaja para la supervivencia. Cualquiera que sea la razón subyacente, es importante tener en cuenta que cualquier asociación del HLA puede reflejar la presencia de un desequilibrio del ligamiento génico con otro alelo de otro locus en el mismo haplotipo.

### Asociaciones del HLA a las enfermedades autoinmunitarias e infecciosas

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias muestra algún grado de asociación a alelos de la clase II del HLA, aunque debido al desequilibrio del ligamiento génico, no siempre queda claro qué locus es en realidad responsable de la asociación. En el caso de la diabetes del tipo 1, la mayoría de las pruebas señala que los alelos del locus HLA-DQ desempeñan una función predominante en virtud de sustituciones aminoácidas específicas que están presentes en múltiples alelos DQB1 diferentes; se piensa que el ácido aspártico en la posición 57 de la cadena DQB1 tiene una importancia relevante. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria en la que se ha resuelto parcialmente la base molecular de las asociaciones al HLA de la clase II. En este caso, una serie de alelos DRB1, como DRB1\*0101, \*0401, \*0404, \*0405, comparten una secuencia común de aminoácidos (Q-K o R-R-A-A) en las posiciones 70 a 74 de la cadena DRB1, localizadas en el anillo de la hendidura que aloja al péptido (v. fig. 45-1).

**TABLA 45-4** ENFERMEDADES Y FENOTIPOS ASOCIADOS CON EL HAPLOTIPO A1-B8-DR3 (8.1)

|   |
|---|
| Deficiencia de IgA  |
| Inmunodeficiencia común variable  |
| Miastenia grave   |
| Dermatitis herpetiforme   |
| Artritis reumatoide (sólo la porción del haplotipo 8.1)   |
| Pérdida rápida de los linfocitos T CD4 <sup>+</sup> en la infección por el VIH  |
| Respuesta baja de anticuerpos a la inmunización de la hepatitis B (factor de necrosis tumoral) o descensos en la producción in vitro de citosina (interleucina-5) |

Esta secuencia se conoce como *epítipo compartido* y proporciona una explicación unificadora atractiva sobre los patrones complejos de las asociaciones entre el HLA-DR y la artritis reumatoide. Sin embargo, existen excepciones a estas observaciones tanto en la diabetes del tipo 1 como en la artritis reumatoide y ciertas combinaciones de alelos HLA pueden conferir unos grados de riesgo muy elevados. En la mayoría de las enfermedades asociadas al HLA no se ha establecido definitivamente la base molecular exacta de la asociación y en algunos casos incluso es incierto el locus causal (v. tabla 45-3). En la espondilitis anquilosante parece que la mayoría de las variantes alélicas del HLA-B27 se asocian a enfermedades. Los datos genéticos recientes apoyan que el alelo C\*0601 es el causante de la psoriasis. Sin embargo, en el caso del lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple no está clara la importancia relativa del alelo DRB1 frente al DQB1.

En las enfermedades infecciosas, como la participación de HLA-B35 en la progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hay evidencias de que un residuo aminoácido concreto en la molécula HLA-B es especialmente importante. Los aminoácidos que distinguen los alelos de riesgo (B\*3502, B\*3503) de los alelos sin riesgo (B\*3501) alteran la estructura de un «hueco» dentro de la hendidura que aloja al péptido en las diversas proteínas HLA-B35 y, por tanto, pueden influir en los tipos de péptidos antigénicos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que se unen a estos alelos. Otros alelos del HLA-B, como el B27 y el B58, protegen frente a la progresión del VIH, en apariencia por mecanismos similares. Junto a las asociaciones del HLA-B al resultado del VIH, todavía no se han definido explicaciones estructurales específicas de la mayoría de las asociaciones del HLA a las enfermedades infecciosas.

## Mecanismos que explican las asociaciones del HLA a las enfermedades

Es justo decir que los mecanismos subyacentes a las asociaciones entre el HLA y las enfermedades todavía no se han explicado en ninguna enfermedad y los mecanismos difieren claramente en diferentes enfermedades. Sin embargo, hay dos categorías generales de mecanismos probablemente importantes. Primero, un patrón de reactividad inmunitaria, o la falta de reactividad inmunitaria, puede relacionarse con la capacidad de las moléculas individuales del HLA de unirse a péptidos antigénicos y presentarlos (ya sean ajenos o propios) a los linfocitos T. Este mecanismo se denomina a menudo *selección del determinante*, que significa que las moléculas del HLA participan en la selección de los determinantes antigénicos que se seleccionan para su presentación a los linfocitos T respondedores. Como se mencionó antes, esto subyace probablemente a las asociaciones opuestas entre el HLA-B y la progresión del SIDA.

Un mecanismo alternativo invoca la función de las moléculas del HLA en la regulación de la selección tímica del repertorio de linfocitos T maduros. Durante el desarrollo tímico, los timocitos sobreviven o mueren por apoptosis, dependiendo en gran medida de su capacidad para reconocer las moléculas del HLA «propias» (y asociadas a péptidos «propios») en el epitelio tímico o en otras células presentadoras de antígenos en el timo. Este reconocimiento está mediado por el receptor  $\alpha/\beta$  del linfocito T. De este modo, el repertorio estructural de receptores del linfocito T en la población de linfocitos T circulantes maduros está modelado por la variación estructural de las moléculas del HLA seleccionadoras. Esto puede dar lugar a «huecos» en el repertorio de linfocitos T o, de otro modo, al enriquecimiento en especificidades particulares del linfocito T. Desde este punto de vista, la presencia de grupos particulares de posibles linfocitos T respondedores proporciona un factor de riesgo de la respuesta, o falta de respuesta, a autoantígenos o antígenos externos. Esto implica la necesidad de un desencadenante ambiental que haga que este riesgo se materialice en enfermedades clínicas.

Además de estos dos modelos básicos, se ha propuesto que las moléculas del HLA pueden servir de fuente de péptidos antigénicos y pueden predisponer a enfermedades por medio de la imitación molecular u otros mecanismos más complejos. Sin embargo, ninguno de los mecanismos propuestos se ha demostrado de forma definitiva en ningún trastorno.

## Las asociaciones del HLA a las enfermedades pueden reflejar un desequilibrio del ligamiento génico a genes diferentes al HLA

En la mayoría de los casos, las asociaciones del HLA como las referidas en la tabla 45-3 reflejan probablemente la implicación mecanicista de las propias moléculas del HLA en las enfermedades o el fenotipo en estudio. Sin embargo, el MHC es uno de los segmentos génicos más densos del genoma humano, y otros genes en la región pueden ser de hecho responsables de las enfermedades asociadas observadas. Un buen ejemplo de esto es la hemocromatosis (cap. 219). Los primeros estudios mostraron que ciertos alelos de la clase I del HLA, como el HLA-A3, se asociaban mucho a este trastorno. Pero ahora está claro que el gen causal, *HFE*, está en realidad a más de 3 millones de pares de bases de distancia del locus del HLA-A (v. fig. 45-2). La asociación observada al HLA-A3 se debió a que el alelo *HFE* C282Y (causante de la hemocromatosis) se encuentra con frecuencia en el mismo haplotipo que el HLA-A3 en muchas poblaciones blancas.

Algunas de las asociaciones al haplotipo A1-B8-DR3 reflejan casi con certeza el desequilibrio del ligamiento génico con genes diferentes a los de las clases I y II del HLA (v. tabla 45-3). Aunque los genes del HLA pueden contribuir a parte de estos trastornos, es probable que otros genes en el haplotipo 8.1 contribuyan también al riesgo. La porción central del MHC en particular (v. fig. 45-2) es muy densa con muchos genes con funciones inciertas y también tiene genes de citocinas inflamatorias importantes como el factor de necrosis tumoral y los componentes del complemento C2 y C4. De hecho, la combinación de varios genes diferentes explicaría por qué este haplotipo se asocia a muchos trastornos inmunitarios diferentes.

## Tipificación del HLA y trasplante de médula ósea

Como el término *histocompatibilidad* implica, la capacidad del MHC de controlar el rechazo del injerto en animales de experimentación llevó al reconocimiento de que la correspondencia del HLA es importante para la supervivencia del órgano trasplantado. En el trasplante de órganos sólidos, el tratamiento con fármacos inmunosupresores a menudo evita el rechazo de trasplantes con un HLA diferente. Sin embargo, en el trasplante de médula ósea (cap. 181) es importante la correspondencia cuidadosa de los locus de las clases I y II principales del HLA para un resultado satisfactorio, independientemente de si el donante está emparentado o no con el receptor. Debido a la diversidad extensa de secuencia de los alelos del HLA, es necesario un número muy elevado de donantes no emparentados para asegurar una probabilidad razonable de compatibilidad entre cualquier receptor dado sin un donante emparentado vivo. Esto ha llevado a la elaboración de registros internacionales de donantes de médula ósea que contienen ahora más de 10 millones de posibles donantes registrados en

los que se ha estudiado el tipo de HLA. Si el trasplante se realiza en presencia de una diferencia significativa en los locus de las clases I o II, los linfocitos T del receptor pueden reconocer las moléculas del HLA del donante o sus péptidos unidos como extraños e iniciar una respuesta inmunitaria que conlleve el rechazo del injerto. Incluso cuando las moléculas del HLA son completamente compatibles, los linfocitos T todavía pueden, en ocasiones, iniciar el rechazo debido a diferencias individuales en antígenos de histocompatibilidad «secundarios» que no están codificados dentro del MHC pero se procesan y presentan como péptidos antigénicos que parecen extraños al huésped.

## Clase I del HLA: formas alternativas y funciones

La región de la clase I del HLA del MHC contiene varios genes que codifican los también conocidos como antígenos de la clase I no clásicos, como HLA-E, HLA-G, MICA y MICB (v. fig. 45-2). Estas moléculas no presentan péptidos a los linfocitos T  $\alpha/\beta$ , sino que interactúan con varios ligandos que se encuentran generalmente en los linfocitos citolíticos espontáneos y algunos otros tipos de linfocitos T. Además, ciertos subgrupos alélicos de las moléculas «clásicas» de la clase I (p. ej., HLA-A, B y C) pueden interactuar con algunos de los otros ligandos. De entre estos ligandos, la familia de receptores inmunoglobulínicos de célula citolítica (KIR, del inglés *killer cell immunoglobulin-like receptor*), muestra un amplio grado de variación génica en la estructura del gen y el número de genes y se ha asociado a enfermedades humanas. Por ejemplo, ciertas combinaciones de alelos de la clase I del HLA y alelos KIR se han asociado al riesgo de vasculitis reumatoide, así como al resultado de la infección por el VIH. Estas relaciones génicas son complejas y este aspecto de la función de la clase I del HLA en las enfermedades se ha estudiado relativamente poco.

## HLA y medicina clínica

La identificación de genes de riesgo dentro del MHC podría ser la clave para comprender un gran número de trastornos de origen inmunitario. Sin embargo, estamos lejos de identificar todos estos genes y en los pocos casos en que se conocen con seguridad alelos de riesgo reales, sus mecanismos de acción no están claros. Además, la mayoría de los trastornos asociados al HLA son complejos, y es probable que estén implicados factores génicos o ambientales adicionales (o ambos), la mayoría de ellos todavía sin identificar. Por tanto, en la mayoría de los casos, la tipificación del HLA tiene una utilidad diagnóstica limitada. La tipificación del HLA podría ser importante para el diagnóstico en el futuro si se usa combinada con otros biomarcadores, y la tipificación del HLA sigue siendo fundamental para un trasplante satisfactorio de médula ósea. De este modo, es probable que los futuros avances en la inmunología y la genética conduzcan a un uso clínico más activo de la tipificación de los genes del HLA, así como de otros genes, dentro del MHC.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Claas FH. Clinical relevance of circulating donor-specific HLA antibodies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:462-466. *Sigue sin estar claro qué anticuerpos HLA son la causa directa de rechazo de injertos.*
- Howell WM, Carter V, Clark B. The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol*. 2010;63:387-390. *Visión general de la biología y las metodologías.*
- Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54:15-39. *Una revisión detallada de las asociaciones entre genética y enfermedad dentro de la región HLA.*
- Zachary AA, Eng HS. Desensitization: achieving immune détente. *Tissue Antigens*. 2011;77:3-8. *La desensibilización puede aumentar la tasa de trasplantes entre los pacientes sensibilizados.*

46

# MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR INMUNITARIA

JANE E. SALMON

## LA RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

### Definición

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente crucial de la defensa del huésped frente a la infección. Su característica distinguidora y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica basada en la selección clonal de los linfocitos que expresan receptores específicos frente al antígeno. Los antígenos no asociados a microorganismos infecciosos también pueden desencadenar