

Artículos originales

Instituto de Hematología e Inmunología

Frecuencia de antígenos HLA en la población cubana, según características étnicas

Lic. Luz Mireya Morera Barrios, Dr. Catalino Ustáriz García, Dra. María de los Ángeles García García, Lic. Ana Hernández Hernández, Dra. Rosa María Lam Díaz, Lic. Ana María Guerreiro Hernández, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dr. José Manuel Ballester Santovenia y Téc. Mayra Agüero Martínez

Resumen

Se realizó un estudio en 721 personas supuestamente sanas que se agruparon en blancos y no blancos (462 y 259, respectivamente) debido al gran mestizaje de nuestra población. Se analizó la distribución de 87 antígenos HLA clase I y 25 clase II mediante las técnicas de microlinfocitotoxicidad descrita por Terasaki y modificada por la NIH (tipaje serológico para antígenos de clase I), y las técnicas de biología molecular para las de clase II. Se compararon los 2 grupos (blancos y no blancos) y se realizó el análisis estadístico utilizando el test de X^2 con la corrección de Yates para una $p < 0,001$, lo cual reportó diferencias significativas para los antígenos de clase: A9(23), A28, A11, A19(29, 30, 33) y A36; y B5, B7, B53, B42, B17, B35 (blancos y no blancos). En los antígenos de clase II solo mostró diferencia significativa el DR5.

Palabras clave: HLA, frecuencia antigénica, población cubana.

La mezcla racial existente en nuestro país tiende a disminuir las diferencias genéticas de las raíces étnicas de la población cubana, ya que en los grupos clasificados como blancos y no blancos se incluyen seguramente individuos fenotípicamente clasificados como tales, pero que poseen antecesores de razas diferentes. En los países europeos y en Estados Unidos de Norteamérica, por la relativa homogeneidad étnica de su población, el mestizaje no constituye una tendencia importante. Los países con estas características de heterogeneidad racial y mestiza, se encuentran prácticamente sin excepción en la clasificación de países pobres, subdesarrollados del tercer mundo o del sur. (Arce Bustabad S. Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal de cadáver en Cuba. Premio Anual del Ministerio de Salud Pública al mejor trabajo científico de 1978. Octubre, 1979).

El estudio de la distribución de los antígenos HLA en los grupos étnicos principales en que formalmente puede dividirse a la población cubana, puede determinar si existen las frecuencias antigénicas que se encuentran en poblaciones europoides y negroide-australoides. En cuanto a la distribución de estos antígenos HLA, informados en estudios realizados en Europa, África, Estados Unidos de Norteamérica, resultan importantes para estudios de algunas enfermedades, el trasplante de órgano y tejidos, y otros estudios poblacionales. 1 (Boder JG. Population studies. Joint report of Fifth International Histocompatibility testing Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1972. p.621-7).

Las frecuencias poblacionales de los genes y antígenos del sistema principal de histocompatibilidad (SPH), HLA en humanos, constituye la referencia necesaria para los estudios de asociación HLA-enfermedad. La compatibilidad HLA es fundamental en el éxito de los trasplantes, por lo que es importante el estudio de estos marcadores genéticos.

Además, su polimorfismo determina el nivel de respuesta antigénica de estas poblaciones, lo que pudiera ser de utilidad en el diseño de políticas de vacunación conociendo previamente el porcentaje probable de "no-respuesta" a diferentes vacunas. 2-4

MÉTODOS

Se estudiaron 721 individuos supuestamente sanos no relacionados, con rasgos fenotípicos pertenecientes a diferentes grupos raciales (462 blancos, 149 mulatos, 110 negros); luego por el pequeño número de mulatos y negros y por la poca confiabilidad en dicha separación, se decidió agruparlos en 2 grupos: blancos y no blancos (462 blancos y 259 no blancos). Todas las personas fueron tipadas para un total de 87 antígenos de clase I: locus A 25, locus B 51 y locus C 11, así como 15 y 10 para los antígenos DR y DQ respectivamente para los de clase II.

Para los loci C, DR y DQ, el tamaño de la muestra analizada fue la siguiente:

Locus	Blancos	No blancos	Total
C	245	188	433
DR	172	70	242
DQ	172	70	242

Se utilizaron las técnicas de microlinfocitotoxicidad descritas por Terasaki y modificada por el NIH para los antígenos de clase I (A, B y C), 5 así como técnicas de biología molecular para los antígenos de clase II (DR y DQ). 6

Las frecuencias antigénicas se determinaron por conteo directo. Para definir si existían diferencias significativas en las frecuencias antigénicas entre grupos raciales, se aplicó el test de Chi cuadrado (χ^2) con corrección de Yates, y se consideró asociación significativa para una p corregida $< 0,001$.

RESULTADOS

Al analizar los resultados obtenidos en nuestra población, encontramos varios antígenos HLA aumentados significativamente al comparar su frecuencia en las poblaciones blancas y no blancas estudiadas (tabla).

Tabla. Antígenos HLA significativo. Comparación entre blancos y no blancos

Antígeno HLA	Frecuencia fenotípica		Blancos vs. no blancos $p \leq 0,001 \chi^2$
	Blancos	No blancos	
A9	0,21	0,35	17,066
A23**	0,07	0,16	17,721
A11	0,08	0,18	11,528
A19	0,29	0,42	12,85
A29**	0,11	0,23	16,30
A30**	0,06	0,15	15,073
A33**	0,004	0,07	18,27
A28	0,08	0,19	21,038
A36	0	0,03	11,75
B5	0,17	0,28	11,09
B7	0,10	0,25	24,17
B53	0,03	0,1	12,96
B42	0,002	0,05	2,27
B17	0,07	0,18	21,50
B35	0,14	0,28	19,72
DR5	0,12	0,31	11,30

** Subunidades.

En el locus A se observa que el antígeno HLA A9 es mucho menos frecuente en nuestra población blanca, sin embargo, la subunidad A23 del A9 es más frecuente en la población no blanca. El A28 es mucho más frecuente en los no blancos al igual que el A11. El antígeno HLA A19 es menos frecuente en los blancos, pero al analizar sus subunidades A29, A30 y A33, fue mayor en los no blancos, al igual que el A36.

En nuestro estudio en el locus B, el antígeno B5 es más frecuente en los no blancos y los antígenos B7,

B53, B17 y B35 tienen mayor frecuencia en los no blancos. En el locus DR el antígeno HLA DR5 es más frecuente en los no blancos.

En el resto de los antígenos del locus C y DQ las diferencias no son significativas.

DISCUSIÓN

En estudios realizados en 3 tribus amerindias (Locaciones, Bari y Sarao), los antígenos A2, A24, A28 y A31 se encontraron con frecuencias aumentadas con respecto a otras tribus siendo característico en estas poblaciones su aumento. En el propio estudio se encontraron frecuencias aumentadas en el B51, B40 y B62 y aumento del DR2, DR4, DR6 y DR8 (Sarao) y del antígeno HLA DR4 en la Bari. (Olivo A, Debaz H, De la Rosa G, Guédez Y, Domínguez E, Herrera , et al. Alelos y haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad en tres poblaciones indígenas americanas. Curso teórico-práctico de actualización en histocompatibilidad. Departamento de Inmunogenética. Departamento de Inmunogenética INDRE, SSA México; 2000. p.581-601).

A pesar de ser la población cubana muy heterogénea, nuestros resultados concuerdan con lo comunicado por otros investigadores.

La distribución de los antígenos del sistema HLA entre la población europeoide y la negroide-australoides, tanto en sus sitios geográficos de origen como en los Estados Unidos de Norteamérica, no pueden extrapolarse mecánicamente a nuestra población en particular, ni a la latinoamericana en general. Esto se debe a que en Europa y África (por causas geográficas naturales) y en Estados Unidos (por causas sociales), existen límites más nítidos entre los grupos raciales de blancos y negros, lo que muestra una situación diferente al caso de Cuba, por ejemplo, donde existe el 40 % de mestizaje aproximadamente (Arce Bustabad S., citado anteriormente).

El punto más conflictivo en la clasificación de la población cubana en razas, estriba en la inclusión de mulatos en la clasificación de blancos o negros. Esto altera toda clasificación y no puede ser de otra forma, ya que existen numerosos ejemplos de individuos fenotípicamente blancos o negros que presentan en su genoma una mezcla de elementos provenientes de raíces étnicas diferentes. Un ejemplo de ello es el estudio realizado sobre los marcadores bioquímicos y séricos relativamente restringidos a una u otra raza (Gda, PEPA, Hp1), que mostró en nuestra población el 5 % de genes negros en individuos clasificados fenotípicamente como blancos, y el 13 % de genes blancos en individuos clasificados como negros. 7 Los antígenos específicos de raza son solo algunos antígenos conocidos que se encuentran relativamente restringidos dentro de una raza determinada.

La presencia de otros alelos ha sido explicada por el flujo de origen caucasoide, demostrado igualmente por la existencia de antígenos eritrocitarios K del sistema Kell y Lua , sistema Luthererán igualmente ausentes en amerindios. 8

La existencia del flujo de genes europeos y africanos en las poblaciones americanas, hace difícil afirmar que no exista la mezcla entre grupos étnicos debido al comercio y las guerras, como puede no suceder en las tribus.

En este estudio la muestra es mayor que en 1976, donde se estudiaron individuos y no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia antigénica de nuestra población blanca y no blanca.

Agradecimientos

A todos los miembros del Institute for Transplantation and Cell Therapeutics, University Medical Center, Düsseldorf, Alemania, que de una u otra forma colaboraron en la ejecución de estudios HLA relacionados en este trabajo.

Summary

Frequency of HLA antigens in the cuban population, according to ethnic characteristics

The study was conducted with 721 apparently sound individuals. They were grouped in white and non-white (463 and 259, respectively), due to the great crossbreeding of our population. The distribution of 87 class I and 25 class II HLA antigens was analyzed. The techniques used were those of microlymphocytotoxicity described by Terasaki and modified by the NIH (serological typing for class I antigens), and the techniques of Molecular Biology used for class II antigens. On comparing the 2 groups (white and non-white) and making the statistical analysis by using X² test with the correction of Yates for a p 0.001, a significant difference was reported for the following antigens: A9(23), A28, A11, A19(29, 30, 33) y A36; y B5, B7, B53, B42, B17, B35 (white and non-white). Only the DR5 showed a significant difference in class II antigens.

Key words: HLA, antigenic frequency, Cuban population

Referencias bibliográficas

1. Albert ED. Genetics of the HLA system in four populations: American caucasians, Japanes American, American Negroes and Mexicans Americas. *Histocompatibility Testing* 1972;233-40.
2. Tiwar JL, Terasaki PI. HLA and diseases associations. New York: Spinger-Verlag;1985. p.4-12.
3. Sidedney J, Grayy HM, Kubo RT, Sette A. Practical biochemical evolutionary implications of the discovery of HLA class I supermotifas. *Inmunol Today* 1996;17;261-6.
4. Altabe O. El complejo mayor de histocompatibilidad. *Nature* 1991;352:67-8.
5. Terasaki LP, Bernoso P, Park SM. Microdotlet testing for HLA A,B,C and antigens. *Am J Clin Pathol* 1978;69:103-8.
6. Bunce M. PCR-SSP typing. En: Bidewell JI, Navarrete C. *Histocompatibility testing*. Cap. 5. England: Imperial College Press; 2000. p.149-86.
7. González R, Ballester JM, Estrada M, Lima F, Martínez G, Wade M, et al. Structure of the Cuban population red cell and serum biochemical markers . *Am J Human Genet* 1976;28:585-7.
8. Gorodezky C. Genetic difrerence between Europeans and Indians tissues and blood types. *Allergy* 1992;13:243-50.

Recibido: 29 de julio de 2005. Aprobado: 15 de agosto de 2005

Lic. Luz Mireya Morera Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 578268, 578695, 544214. Fax (537) 442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu