

Histocompatibilidad: pasado, presente y futuro

Histocompatibility: past, present and future

Dra.CM. Consuelo Macías Abraham

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La histocompatibilidad es la rama de la Inmunología que estudia o tipifica los antígenos expresados en la superficie de los leucocitos, de gran polimorfismo, determinados genéticamente por diferentes variantes alélicas, implicados en el rechazo del trasplante de órganos y tejidos por su alto grado de inmunogenicidad. El desarrollo de la especialidad de Inmunología en Cuba desde la década de los años 70 del pasado siglo, ha permitido la introducción gradual de tecnologías que han posibilitado la tipificación de estos antígenos y el desarrollo del trasplante renal y hematopoyético en nuestro país. La aplicación de la biología molecular en esta área ha hecho posible la identificación más precisa y de nuevas variantes antigénicas anteriormente no conocidas, que han contribuido a ampliar las posibilidades del trasplante hematopoyético a donantes no familiares y con células del cordón umbilical, lo que incrementa las opciones de curación de diversas enfermedades.

Palabras clave: histocompatibilidad, trasplante, inmunología, hematología.

ABSTRACT

Histocompatibility is the area of Immunology for the study or typing of antigens expressed in the surface of leukocytes, of high polymorfism, genetically determined by different allelic variants, implied in organs and tissues reject due to its high level of immunogenicity. The development of Immunology in Cuba since the 1970´s has allowed the gradual introduction of technologies that made it possible to type these antigens and the development of hematopietic and kidney transplants in our country. The use of molecular biology in this area has made it possible the most precise identification of existing and new antigenic variants

previously not known, which have contributed to enlarge new possibilities for hematopoietic transplant to non related donors and with blood cord cells, which increased the options for cure in different diseases.

Keywords: histocompatibility, transplant, immunology, hematology.

HISTOCOMPATIBILIDAD: *Pasado*

En la década de los años 70 del pasado siglo se organizó en Cuba, en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), el primer laboratorio para la identificación o tipificación de los antígenos del sistema principal de histocompatibilidad o antígenos HLA (del inglés: *human, leucocytes antigens*) utilizando la microlinfocitotoxicidad.¹

En el año 1974 se realizó el Primer Taller Internacional de Histocompatibilidad (Fig. 1) organizado por el Prof. José Manuel Ballester Santovenia, con la participación de investigadores de 10 países, entre otros, el Prof. Jean Dausset, Hospital Saint Louis de Francia, premio Nobel en Inmunología (Fig. 2), que permitió comenzar el estudio de la frecuencia génica y fenotípica de los antígenos HLA en la población cubana.^{1,2}



A



B

Figs. 1 (A, B). Prof. José Manuel Ballester Santovenia y Dr. Benito Bernal junto a otros investigadores extranjeros asistentes al Primer Taller Internacional de Histocompatibilidad en Cuba, 1974.

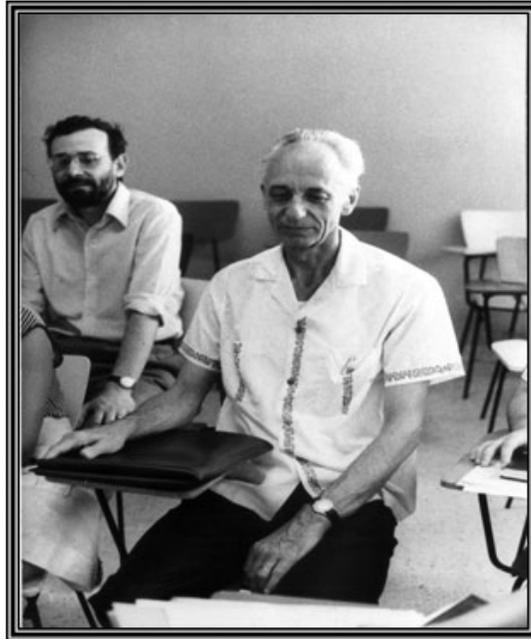


Fig. 2. Prof. Jean Dausset, PREMIO NOBEL DE INMUNOLOGIA, Primer Taller Internacional de Histocompatibilidad en Cuba, 1974.



Fig. 3. Prof. Sergio Arce Bustabad, Instituto de Nefrología.

Paralelamente y en colaboración con el Prof Sergio Arce Bustabad, del Instituto de Nefrología (Fig. 3), se desarrollaron otras líneas de investigación, como el estudio de la compatibilidad para el trasplante renal de cadáver,³ los estudios de asociación de la expresión de los antígenos HLA y la susceptibilidad a padecer diferentes enfermedades.⁴

Progresivamente se perfeccionaron los métodos de tipificación de estos antígenos, con la detección de los antígenos HLA-Dr en monocitos,⁵ el estudio de los antígenos HLA en sangre seca,⁶ de importancia en los estudios médico-legales, la tipificación de estos antígenos en la médula ósea en pacientes politransfundidos* y por último, la introducción limitada de la tipificación de los antígenos DP mediante métodos de biología molecular.

En 1985, se inició la aplicación de los estudios de compatibilidad familiar a la selección de las parejas donante-receptor para el trasplante alogénico de médula ósea.

Posteriormente se desarrollaron estudios en la población cubana⁷ como: la frecuencia de antígenos HLA según características étnicas mediante un estudio de 721 personas supuestamente sanas, que se agruparon en blancos y no blancos (462 y 259, respectivamente) debido al gran mestizaje de nuestra población;⁸ el estudio preliminar en pacientes con linfomas, de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA clase I en 25 enfermos diagnosticados en el IHI y en los servicios de hematología del país.⁹ Se realizó un estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en la enfermedad de Voght-Koyanagi-Harada,¹⁰ diagnosticados en los servicios de Oftalmología de los hospitales General Docente "Enrique Cabrera" y Oftalmológico "Ramón Pando Ferrer". Se continuaron los estudios de compatibilidad para el trasplante renal en el Instituto de Nefrología, y familiar para el trasplante de médula ósea en el IHI. También en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" se desarrollaron estudios de HLA mediante biología molecular, dirigidos a investigaciones sobre asociación HLA – enfermedad, fundamentalmente.

HISTOCOMPATIBILIDAD: *Presente*

La introducción y desarrollo de la histocompatibilidad en Cuba ha sido un objetivo priorizado de los grupos nacionales de Inmunología y Hematología del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba (MINSAP) desde hace más de una década, y en el 2013 se hizo realidad este anhelado sueño.

En este año se introdujo el tipaje por biología molecular de baja y media resolución por electroforesis capilar, para la selección del donante del trasplante renal y familiar de células progenitoras hematopoyéticas, la detección y especificidad de anticuerpos anti-HLA mediante un sistema automatizado por ensayo inmunoenzimático y pruebas cruzadas mediante citometría de flujo, en el Centro de Ingeniería Celular para el trasplante de órganos y tejidos (CICEL), dependencia del IHI.

Estas nuevas tecnologías, en su conjunto, garantizan una mejor selección entre posibles donantes y receptor en el desarrollo del trasplante renal, disminución del rechazo del injerto y mayor sobrevida del paciente trasplantado, así como la mejor compatibilidad entre donante y receptor del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) familiar.

HISTOCOMPATIBILIDAD: *Futuro*

En el año 2015, el programa de desarrollo de nuestras especialidades incluye la introducción del tipaje molecular de alta resolución para la selección del donante no relacionado en el TCPH y disminuir las posibilidades de enfermedad injerto contra huésped (del inglés: *graft versus host*). Lo anterior permitirá la creación gradual en los próximos años, de un registro de donantes no relacionados en Cuba y su incorporación a registros internacionales; la detección de anticuerpos no-HLA en la prueba cruzada pretrasplante; el desarrollo del TCPH con donantes no relacionados en Cuba de manera sistemática; y la creación de un banco de cordón umbilical para trasplante y el tratamiento de otras enfermedades, como las autoinmunes y otras crónicas, con terapia celular de menor inmunogenicidad.

Perspectivas en el desarrollo de la Hematología y la Inmunología asociadas al desarrollo de la Histocompatibilidad en Cuba

Lo anterior permitirá un menor índice de rechazo inmunológico del riñón trasplantado con mejor índice de supervivencia y un desarrollo progresivo del Programa de Trasplante renal en Cuba; el TCPH familiar, no relacionado y de células de cordón con mejores resultados; el incremento de curación de las hemopatías malignas; la curación de otras hemopatías como aplasias, la anemia drepanocítica en los enfermos con complicaciones, así como la curación mediante el TCPH de inmunodeficiencias primarias o congénitas, como la Inmunodeficiencia combinada severa, el síndrome de Wiscott Aldrich, la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de CD40L, el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, la deficiencia de las enzimas purina nucleósido fosforilasa y adenosín desaminasa, defectos de antígenos de clase II del SPH y otras.

Cuba, desde la década de 1970, se encuentra entre los primeros países de la región que introdujo el estudio de la histocompatibilidad dentro del campo de la Inmunología y el trasplante. En la actualidad, la introducción y aplicación de la biología molecular en este campo, constituye uno de los logros más importantes del MINSAP y permitirá un avance revolucionario en el tratamiento y curación de múltiples enfermedades de origen genético y neoplásico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macías Abraham C, Villaescusa Blanco R, Ustáriz García C, Ballester Santovenia JM. Tres décadas del desarrollo de la inmunología: su significación clínica y experimental. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1996;12(2):145-153.
2. Díaz WJ, Cheredeev NA. Distribution of HLA antigens in a Cuban population. Tissue Antigens. 1977;9:71-9.
3. Arce S. Compatibilidad HLA y raza: su influencia en la evaluación clínica del trasplante renal de cadáver en Cuba. Premio Anual del Ministerio de Salud Pública al Mejor Trabajo Científico, 1978.
4. Arce S, Ustáriz C, Ballester JM. Sistema de histocompatibilidad HLA como marcador genético de diferentes enfermedades. Rev Cubana Med. 1978;18:165-9.
5. Morera LM, Bencomo A, Rivero R, Agüero M, Ustáriz C. Determinación de antígenos HLA-Dr en una suspensión de monocitos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1991;7(1):64.

6. Paradoa M, Saínez MV, Morera L, Méndez C. Determinación de antígenos HLA en sangre seca. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1990;6(3):430-5.
7. Macías-Abraham C, Villaescusa-Blanco R, Hernández Ramírez P, Ballester-Santovenia JM. Experiencia en el desarrollo y la aplicación de la Inmunología en los últimos 10 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet].* 2011 Mar [citado 2014 Jul 23];27(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100008&lng=es
8. Morera-Barrios LM, Ustáriz-García C, García-García MA, Díaz- Báez N, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández AM, et al. Frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en una muestra de la población cubana. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet].* 2005 [citado 26 julio 2010];21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Morera-Barrios LM, Ustáriz-García C, García-García MA, Díaz-Báez N, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández AM, et al. Estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA clase I en pacientes con linfomas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet].* 2006 [citado 26 julio 2010];22(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300009&lng=es
10. Morera-Barrios LM, Verdura-González T, Ricardo-Lorenzo R, Vilches-Piedra D, Martínez-Legón ZC, Guerreiro-Hernández AM. Estudio preliminar de la frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en la enfermedad de Voght-Koyanagi-Harada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet].* 2001 [citado 26 julio 2010];17(2):128-31.

Recibido: 9 de junio de 2014.

Aceptado: 14 de agosto 2014.

DraCM. Consuelo Macías Abraham. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. E mail: rchematologia@infomed.sld.cu

± Morera LM, Guerreiro AM, Hernández P, Ustáriz C, Dorticós E, González A, et al. Estudio comparativo de la tipificación HLA en sangre periférica y médula ósea en pacientes politransfundidos. II Congreso Nacional, IV Jornada Latinoamericana de Trabajos Cooperativos en Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 1993.