

Ausencia de asociación HLA-A*68-enfermedad renal crónica, en pacientes del occidente y centro de Cuba

Lack of HLA-A*68-chronic renal disease association, in patients from western and central Cuba

Dr. Arturo Chang Monteagudo,^I Dra. Tania García Olivera,^{II} Lic. Luz M. Morera Barrios,^I Lic. Melquis Fernández Leliebre,^I Lic. Enrique Rodríguez Díaz,^I Téc. Nialis Caraballo Rivera,^I DrC. Antonio Bencomo Hernández^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica es un problema de salud a nivel mundial que frecuentemente evoluciona a la insuficiencia renal crónica terminal (IRC), que requiere el tratamiento de remplazo por métodos dialíticos o de trasplante renal. En un estudio reciente se evidenció la elevada frecuencia del gen HLA-A*68 en pacientes con IRC, lo que contrasta con los resultados de caracterizaciones HLA en la población Cubana reportados con anterioridad. Se realizó un estudio retrospectivo para determinar la posible asociación del gen HLA-A*68 con la IRC. Se analizaron las tipificaciones previas de 410 pacientes en diálisis, del occidente y centro de Cuba, y de 322 controles que incluían donantes de células progenitoras hematopoyéticas y donantes cadáveres de órganos sólidos, de las mismas regiones. La tipificación HLA se realizó con el estuche de baja resolución Olerup SSP® HLA-A-B-DR-DQ SSP (Olerup, Alemania). Las frecuencias alélicas se estimaron por algoritmo EM mediante el programa Arlequin 3, 5, y para la comparación de la frecuencia de genes entre grupos, se utilizó la prueba de X^2 con corrección de Yates, calculado en el programa Statistical 8,0. La frecuencia de expresión del gen HLA-A*68 fue de 0,060 en los pacientes con IRC y de 0,051 en los controles, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p= 0,590$). Los presentes resultados no permiten establecer asociación entre el HLA-A*68 y la propensión a padecer IRC en los pacientes del occidente y centro de Cuba.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, antígenos leucocitarios humanos, HLA-A*68, complejo principal de histocompatibilidad, trasplante.

ABSTRACT

Chronic renal disease is a global health problem that frequently leads to chronic renal insufficiency (CRI) requiring renal replacement therapy either by dialysis or renal transplantation. A recent report showed a high frequency of HLA-A*68 in patients undergoing CRI. This result contrasted with HLA characterization of Cuban population previously reported. A retrospective study to determine the possible association between HLA-A*68 and CRI was carried out by analyzing previous HLA typing of 410 patients on dialysis from western and central regions of Cuba, and 322 hematopoietic stem cells donors and solid organ cadaveric donors from the same regions. Patients and controls were typed using the low resolution kit Olerup SSP® HLA-A-B-DR-DQ SSP (Olerup, Germany). Allelic frequencies were estimated by EM algorithm with the software Arlequin 3.5. Comparison of allele frequencies between groups was carried out by X^2 test with Yates' correction with the software Statistical 8.0. The frequency of expression of gene HLA-A*68 was 0.060 in CRI patients and 0.051 in controls, without statistical differences between groups ($p = 0.590$). The expression of gen HLA-A*68 may not be associated with CRI susceptibility in patients from western and central regions of Cuba.

Keywords: chronic renal disease, human leukocyte antigens, HLA-A*68, major histocompatibility complex, transplantation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública creciente a nivel mundial. Su quinta etapa corresponde a la insuficiencia renal crónica terminal (IRC), marcada por la necesidad de un tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea dialítico o de trasplante renal.¹

A través de los años se han ido perfeccionando las técnicas quirúrgicas y con el avance de la inmunología y la genética se ha logrado una mejor comprensión de los procesos moleculares implicados en la patogenia y tratamiento de la IRC.²

En este sentido, se ha puesto en evidencia que el sistema de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *Human Leukocyte Antigens*), que desempeña una función central en la regulación de las respuestas inmunitarias y en el reconocimiento de lo "no propio"; determina en gran medida, tanto la inmunobiología de la IRC como el éxito de la terapia de remplazo.³

La tipificación del sistema HLA constituye no solo uno de los pilares fundamentales en los estudios inmunológicos previos al trasplante renal, sino que permite investigar los numerosos factores de iniciación o de progresión de la IRC. Mediante los análisis inmunogenéticos a nivel poblacional se pueden caracterizar los genes HLA en los pacientes con IRC, lo que evidencia el predominio de determinados alelos y haplotipos.⁴

En un estudio previo del presente grupo de investigación sobre el polimorfismo de los genes HLA en pacientes con IRC del occidente y centro de Cuba se reportó el alelo HLA-A*68 como uno de los más frecuentes,⁵ lo cual contrastó con resultados

de investigaciones previas en población general en los que se encontró una baja frecuencia de este alelo.⁶

Puesto que el HLA-A*68 se ha relacionado con numerosas condiciones médicas como: linfoma de Hodgkin, leucemias, psoriasis, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, micosis fungoide, displasia broncopulmonar, susceptibilidad a ciertas infecciones virales,⁷⁻¹⁵ entre otros, se realizó la presente investigación con el objetivo de determinar la posible asociación del HLA-A*68 con la IRC en los pacientes del occidente y centro de Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo mediante el análisis de las tipificaciones HLA previas al año 2013, de 410 pacientes en diálisis del occidente y centro de Cuba,⁵ y de 322 donantes de células progenitoras hematopoyéticas y donantes cadáveres de órganos sólidos, todos de las mismas regiones.

Para la tipificación HLA utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores de secuencia específica (PCR-SSP), mediante el estuche de baja resolución Olerup SSP® HLA-A-B-DR-DQ SSP (Olerup, Alemania), según la metodología publicada con anterioridad.⁵

Las frecuencias alélicas se estimaron por algoritmo EM mediante el programa Arlequín 3.5, y para la comparación de la frecuencia de genes entre grupos se utilizó la prueba de X^2 con corrección de Yates procesada en el paquete estadístico Statistical 8.0. No se realizó subdivisión de los grupos según color de la piel o etnias.

RESULTADOS

Fueron positivos al HLA-A*68 el 11,5 % de los pacientes con IRC, 3 de ellos homocigóticos. Por su parte, el 9,9 % de los controles presentaron este alelo, siendo homocigótico uno de los individuos. El HLA-A*68 se expresó con una frecuencia de 0,060 en los pacientes y de 0,051 en los controles, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p= 0,590$).

DISCUSIÓN

El gen HLA-A*68 junto con el HLA-A*69, anteriormente se denominaban A28,¹⁶ lo cual dificulta la comparación de los presentes resultados con estudios previos en población Cubana en que se utilizaron métodos serológicos.¹⁷

En el año 2007, Ferrera y col realizaron la tipificación molecular del HLA clase I de 390 individuos Cubanos por la técnica de sondas de oligonucleótidos de secuencia específica (PCR-SSOP, del inglés *Sequence Specific Oligonucleotide Probe*). Estos investigadores encontraron una alta frecuencia en la población mulata del gen A*68, no así en la blanca;¹⁸ lo que coincidía con los estudios de Nigam en Brasil, en los que plantea que este gen es de origen africano.¹⁹ Sin embargo, en reportes

previos del presente grupo de investigación, el A*68 no solo no tuvo diferencias según color de la piel en pacientes con IRC, sino que fue uno de los más frecuentes en ambas poblaciones.⁵

En el año 2000 se tipificaron por PCR-SSOP 129 donantes de sangre del municipio de Marianao, en La Habana, y se reportó una baja frecuencia del A*68.⁶ Este hallazgo se atribuyó a que este gen codifica un antígeno relativamente inefectivo en las respuestas inmunitarias que interfiere el reconocimiento por parte de las células CD8+, y pudo haber existido una presión selectiva contra los "malos alelos" en la población Cubana.^{6,20}

Esos resultados difieren de los que se encontraron en la presente investigación, en la que no solo fue elevada la frecuencia del HLA-A*68 en los pacientes con IRC, sino también en los controles, sin diferencias significativas entre grupos, lo cual pudo deberse a una mejor representatividad de la muestra por su mayor tamaño y su distribución geográfica más amplia.

El presente estudio presentó como limitaciones que se analizaron los pacientes en un grupo único, cuando en realidad la IRC es una entidad multifactorial condicionada por varias etiologías, que de forma independiente pudieran tener una mayor o menor relación con el sistema HLA. Por otra parte, se han descrito más de 40 variantes del HLA-A*68 que no pudieron ser discriminadas por la tipificación HLA de baja resolución.

Los resultados que se obtuvieron no permiten establecer asociación entre el HLA-A*68 y la propensión a padecer IRC en los pacientes del occidente y centro de Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamdi NM, Al-Hababi FH, Eid AE. HLA class I and class II associations with ESRD in Saudi Arabian population. PLoS One. 2014;9(11):e111403.
2. La Manna G, Corsini S, Iannelli S, Cappuccilli ML, Comai G, Iorio M, et al. Influence of the immunogenetic KIR and HLA systems on long-term renal transplant outcome. Ann Transplant. 2013;18:611-21.
3. Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. Clin Transl Med. 2013;2(1):6.
4. Sanchez-Mazas A, Vidan-Jeras B, Nunes JM, Fischer G, Little AM, Bekmane U, et al. Strategies to work with HLA data in human populations for histocompatibility, clinical transplantation, epidemiology and population genetics: HLA-NET methodological recommendations. Int J Immunogenet. Dec 2012;39(6):459-476. doi: 10.1111/j.1744-313X.2012.01113.x
5. Morera-Barrios LM, Chang-Monteagudo A, García-García M, de la Guardia O, Ustariz-García C, Bencomo-Hernández A, et al. Frecuencia de genes HLA en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica del Occidente y Centro de Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [Revista en Internet]. 2015 [Citada 2015 Ene 01];31(1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/257/156>

6. Paradoa ML, Middleton D, Acosta A, Sarmiento ME, Leyva J. Genes HLA en una muestra de la población Cubana. *VacciMonitor*. 2000 Jul-sep;9(3):1-5.
7. Sayad A, Akbari MT, Mehdizadeh M, Movafagh A, Hajifathali A. The association of HLA-class I and class II with Hodgkin's lymphoma in Iranian patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:231-36.
8. Li D, Xi B, Liu HY, Yu Y. Association of gene HLA-class I with leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2005 Aug;13(4):563-6.
9. Atasoy M, Pirim I, Bayrak OF, Ozdemir S, Ikbali M, Erdem T, et al. Association of HLA class I and class II alleles with psoriasis vulgaris in Turkish population. Influence of type I and II psoriasis. *Saudi Med J*. 2006 Mar;27(3):373-6.
10. Hernandez-Molina G, Vargas-Alarcon G, Rodriguez-Perez JM, Martinez-Rodriguez N, Lima G, Sanchez-Guerrero J. High-resolution HLA analysis of primary and secondary Sjogren's syndrome: a common immunogenetic background in Mexican patients. *Rheumatol Int*. 2015;35:643-649. DOI 10.1007/s00296-014-3143-7.
11. Shinjo SK, Sallum AM, Silva CA, Marie SK. Skeletal muscle major histocompatibility complex class I and II expression differences in adult and juvenile dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012 Aug;67(8):885-90.
12. Brazzelli V, Rivetti N, Badulli C, Carugno A, Grasso V, De Silvestri A, et al. Immunogenetic factors in mycosis fungoides: can the HLA system influence the susceptibility and prognosis of the disease? Long-term follow-up study of 46 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec;28(12):1732-7.
13. Rocha G, Proenca E, Areias A, Freitas F, Lima B, Rodrigues T, et al. HLA and bronchopulmonary dysplasia susceptibility: a pilot study. *Dis Markers*. 2011;31(4):199-203.
14. Lanteri MC, Kaidarova Z, Peterson T, Cate S, Custer B, Wu S, et al. Association between HLA class I and class II alleles and the outcome of West Nile virus infection: an exploratory study. *PLoS One*. 2011;6(8):e22948.
15. Alkharsah KR, Dediccoat M, Blasczyk R, Newton R, Schulz TF. Influence of HLA alleles on shedding of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in saliva in an African population. *J Infect Dis*. 2007 Mar 15;195(6):809-16.
16. Chang-Monteagudo A, Bencomo-Hernández A, Morera-Barrios LM, Ustariz-García C, de la Guardia-Peña O. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014 Ene-Mar;30(1):11-20.
17. Morera-Barrios LM, Ustariz-García C, García-García M, Hernández-Hernández A, Lam-Díaz RM, Guerreiro-Hernández A, et al. Frecuencia de antígenos HLA en la población Cubana, según características étnicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [Revista en Internet]. 2005 [Citada 2015 Ene 01];21(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Ferrera A, Nazábala M, Companioni O. HLA class I polymorphism in the Cuban population. *Hum Immunol*. 2007;68:918-27.

19. Nigam P, Dellalibera E, Mauricio-da-Silva L, Donadi EA, Silva RS. Polymorphism of HLA class I genes in the Brazilian population from the Northeastern State of Pernambuco corroborates anthropological evidence of its origin. *Tissue Antigens*. 2004 Aug;64(2):204-9.

20. Little AM, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes and molecules. *Rev Immunogenet*. 1999;1(1):105-23.

Recibido: 5 de enero de 2015.

Aceptado: 30 de enero de 2015.

Dr. *Arturo Chang Monteagudo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268.
Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu