

Compatibilidad de epítopes HLA para el trasplante

Epitope-base HLA compatibility for transplantation

La disponibilidad de donantes HLA compatibles para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es cada vez menos frecuente, de ahí la necesidad de superar la barrera HLA para controlar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y garantizar el efecto injerto contra leucemia.

A partir de estas consideraciones en este número de la revista se aborda el trasplante haploidéntico, como una necesidad en ausencia de donante HLA compatible, minimizando las reacciones adversas con la depleción de linfocitos del donante y el efecto NIMA (*non inherited maternal antigen*), además de potenciar el injerto contra leucemia con la disparidad KIR (*killer cell Ig-like receptors*).¹

No obstante, la compatibilidad HLA es primordial para la supervivencia del TPH y para prevenir la EICH. El término compatibilidad de epítopes HLA se ha introducido a partir del uso del algoritmo informático HLAMatchmaker (www.HLAMatchmaker.net). Este programa permite determinar las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de los alelos HLA (*eplets*) entre el receptor y los posibles donantes.²

Los términos epítopes y *eplets* no son intercambiables, mientras el primero es la porción del antígeno reconocida por los anticuerpos, los *eplets* constituyen la base estructural y equivalen al epítope funcional, pero comprenden solo una parte de este. De esta forma el estudio de los *eplets* por sí solo no informa acerca de la antigenicidad (reacción con los anticuerpos) e inmunogenicidad (capacidad para estimular una respuesta inmune) del epítope. No obstante, la estimación de las diferencias en *eplets* entre donante y receptor ha demostrado ser una herramienta útil para estimar el riesgo de una respuesta inmune que comprometa el injerto.³

Para el estudio de los *eplets* se precisa de la tipificación molecular HLA a nivel de alelo, o sea, de 4 dígitos, ej: A*24:02 o su estimación a partir de la frecuencia poblacional. Los *eplets* se indican con el número de la posición del aminoácido de la región polimórfica que difiere entre los alelos. El residuo de aminoácido se identifica con un código de una sola letra previamente asignado, ejemplo: 7F (cambio de fenilalanina en la posición 7), 12SV, 66RNV, 76ES, etc. Las determinaciones de los *eplets* permiten estimar diferencias entre alelos considerando que, a menor incompatibilidad en *eplets* mayor compatibilidad HLA. En algunos casos alelos diferentes no muestran incompatibilidad en *eplets*; por ejemplo, para un receptor con tipaje HLA B*8101 y Cw*1801 no existen diferencias en *eplets* con donantes que presentan determinados alelos del B*07,*42, *54, *55 y *56 así como para alelos del Cw*03 y *04 (que se considerarían como incompatibilidades del locus B y C), no así con el B*8101y el Cw*1801 ([tabla](#)).

Tabla. Estimación de las incompatibilidades en Eplets entre donantes y receptor

HLA Donante	HLA Receptor	Diferencias en Eplets	Eplets
B*44:03	B*81:01	5	147L,144SQR,163E,177DT,180E
B*07:05; 07:14 B*42:01;54:01 B*55:01; 55:04 B*56:01; 56:04	B*81:01	0	0
Cw*16:01	Cw*18:01	7	9D, 73AN,76VRK, 90D,113YN,116F,275KP
Cw*03:03; 03:04 Cw*03:05; 04:03	Cw*18:01	0	0

De acuerdo con estas consideraciones, el estudio de los *eplets* podría ser otra herramienta útil para la selección del mejor donante para el trasplante haploidéntico de células progenitoras hematopoyéticas, aunque las investigaciones en este campo son escasas y aún sin resultados que avalen su utilidad.⁵

Otras aplicaciones del estudio de los *eplets* es la prevención de una respuesta de anticuerpos anti-HLA específicos contra antígenos del donante o DSA (*donor specific antibodies*) como comúnmente se conoce. La investigación de la presencia de estos anticuerpos y la prueba cruzada pretrasplante son vitales para el trasplante de órganos sólidos pero no había sido considerada de importancia en el TPH.

El fallo del injerto en el TPH se asocia con la presencia de anticuerpos anti-HLA que ocurre en el 75 % de los pacientes con anticuerpos, frecuentemente anti-DRB1, en comparación con el 5 % de los receptores de TPH negativos para DSA. El 18 % de los receptores de trasplante haploidéntico presentan anticuerpos anti-HLA (DSA) y en el 32 % de ellos existen riesgos de fallo de injerto.⁶

La presencia de estos anticuerpos está en relación con el régimen de transfusión o embarazos previos, por lo que en los pacientes tributarios a este tipo de trasplante la transfusión, en especial de plaquetas HLA *eplets* compatibles podría no solo impedir la refractariedad a la transfusión, sino evitar la estimulación a la respuesta de anticuerpos o la aloinmunización para otros alelos HLA que pudieran comprometer el injerto.⁷

La compatibilidad de epítopes HLA es una opción viable que deberá ser explorada y evaluada en la búsqueda de donantes para el TPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaime-Fagundo JC, Bencomo-Hernández A, Sarduy-Saez S, Llerena Moreno D. Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos: Una necesidad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2017 33(3): Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/539>
2. Duquesnoy RJ. HLA epitope based matching for transplantation. Transpl Immunol. 2014 Jun; 31(1):1-6.

3. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, et al. Class II HLA epitope matching-A strategy to minimize de novo donor specific antibody development and improve outcomes. *Am J Transplant.* 2013;13: 3114-22.
4. Tambur AR, Claas FHJ. HLA epitopes as viewed by antibodies: What is it all about? *Am J Transplant.* 2015;15:1148-54.
5. Duquesnoy RJ, Haagenson M, Spellman S, Wang T, Oudshoorn M. Triplet matching is not associated with better survival rates of patients with class I HLA allele mismatched hematopoietic cell transplants from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1064-71.
6. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-binding donor-specific anti- HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1392-8.
7. Bub CB, González AC, Barjas-Castro ML, Sousa LCDM, do Monte SJH, Castro V. The use of a potential novel tool in virtual crossmatching for platelet transfusion in platelet refractoriness. *Vox Sang.*2016;110(1):70-8.

*ANTONIO BENCOMO HERNÁNDEZ.
Instituto de Hematología e Inmunología*