

## Asociación entre HLA y aplasia medular

García-García MA<sup>1</sup>, Guevara-Urgellés LM<sup>1</sup>, Rodríguez-Díaz E<sup>1</sup>, Valdés-Coello R<sup>1</sup>, Figueras-Suárez JP<sup>1</sup>, Chang-Monteagudo A<sup>1</sup>, Marcell-Rodríguez L<sup>1</sup>, Morera-Barrios LM<sup>1</sup>, Segura-Cádiz F<sup>1</sup>, Socarrás-Ferrer BB<sup>1</sup>, Costales-Elizalde D<sup>1</sup>, de la Guardia-Peña O<sup>1</sup>, Caraballo-Rivera N<sup>1</sup>, Ustáriz-García CR<sup>1</sup>, Pérez-Monzón M<sup>2</sup>, Bencomo-Hernández A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología; <sup>2</sup> Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), La Habana, Cuba

Email: maruchi.garcia@infomed.sld.cu

### RESUMEN

En los pacientes con aplasia medular (AM) se han reportado en estudios previos alelos HLA que están asociados con incremento o disminución de la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Nos propusimos establecer la relación de la AM de los genes HLA Clase I A, B y Clase II DRB1 y DQB1 en pacientes con AM cubanos. Se realizó un estudio en el Departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología a 30 pacientes con AM y 271 controles donantes cadáveres. La tipificación molecular HLA se realizó con el kit de *Olerup SSP HLA A B DR DQ SSP combi tray* de baja resolución, determinando la posible asociación del sistema HLA con las AM. Para la estimación de frecuencias y haplotipos se utilizó el Arlequin v3.2 y para la comparaciones entre grupos se calcularon los odd ratio mediante la función Compare Group del lenguaje R. Los genes más frecuentes del locus HLA-A fueron 02, 24, 01 coincidiendo con los controles. En el locus HLA-B los genes más frecuentes fueron 15, 14 y 07, correspondiendo sólo el 07 con los controles, ya que se encontraron los genes 35 y 44 como los más frecuentes en la población. En los antígenos de clase II se detectaron DRB1\*15, 04 y 13 coincidiendo el 15 y 04 con los genes más frecuentes de los controles. De los genes DQB1 el 06 y 02 presentaron mayor frecuencia que en los controles en los que primó el DQB1\*03. El haplotipo más frecuente fue el A\*02 B\*15 DQB1\*02 DRB1\*07, que no apareció en los controles. Coinciden con alta frecuencia los genes de clase I HLA-A\*02, B\*07 y B\*14 y antígeno

de clase II DRB1\*15 con los reportados en la literatura asociados a la enfermedad. Aunque existieron diferencias en algunas frecuencias de genes y haplotipos entre los pacientes y controles, estas no fueron estadísticamente significativas.

**Palabras clave:** aplasia medular, HLA, haplotipo.

## INTRODUCCIÓN

La primera asociación entre sistema HLA y la enfermedad se observó hace muchos años con la enfermedad de Hodking, desde entonces se han descrito más de 500 patologías en individuos portadores de determinados alelos HLA, muchas de estas enfermedades, aunque no todas, se relacionan con la participación de respuestas inmunes.<sup>1</sup>

El sistema de antígenos de leucocitos humanos (HLA) se ha modificado en el transcurso de los últimos años con la evolución de las técnicas de tipificación por biología molecular, permitiendo la identificación e incorporación de múltiples alelos agregando complejidad y definición al sistema, esta caracterización genética del sistema HLA en determinadas enfermedades como la Aplasia Medular (AM) nos permite una mejor comprensión y manejo de la patogénesis de la misma.<sup>2</sup>

La Aplasia Medular (AM) es una enfermedad hematológica no maligna, poco frecuente caracterizada por pancitopenia periférica y una celularidad medular menor de 30%. Según su etiología puede ser congénita o adquirida; estas últimas son las más frecuentes. La enfermedad se produce por destrucción de las células madre y progenitoras hematopoyéticas y del microambiente medular por células T citotóxicas CD8+ CD28-, fenotipo helper y expresión de citoquinas inhibitorias: TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ .<sup>1,3</sup>

La frecuencia de esta enfermedad es de 5 casos por millón de habitantes en el Lejano Oriente y 1-2/millones en Occidente. Afecta por igual a ambos sexos. En las formas graves y muy graves, el tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH).<sup>4</sup>

## OBJETIVO

Establecer la relación en la AM de los genes HLA Clase I, A, B y Clase II, DRB1 y DQB1 en pacientes cubanos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio en el Departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología a 30 pacientes con AM y 271 controles donantes cadáveres. La tipificación molecular HLA se realizó con el kit de *Olerup SSP HLA A B DR DQ SSP combi tray* de baja resolución, determinando la posible asociación del sistema HLA con las AM.<sup>2</sup> Para la estimación de frecuencias y haplotipos se utilizó el Arlequin v3.2 y para la comparaciones entre grupos se calcularon los odd ratio mediante la función Compare Group del lenguaje R.

## RESULTADOS

Los genes más frecuentes del locus HLA-A fueron 02, 24, 01 coincidiendo con los controles. En el locus HLA-B los genes más frecuentes fueron 15, 14 y 07, correspondiendo solo el 07 con los controles, ya que se encontraron los genes 35 y 44 como los más frecuentes en la población. En los antígenos de clase II se detectaron DRB1\*15, 04 y 13 coincidiendo el 15 y 04 con los genes más frecuentes de los controles. De los genes DQB1 el 06 y 02 presentaron mayor frecuencia que en los controles en los que primó el DQB1\*03. El haplotipo más frecuente en la AM fue el A\*02 B\*15 DQB1\*02 DRB1\*07, que no apareció en los controles. Coinciden con alta frecuencia los genes de clase I HLA-A\*02, B\*07 y B\*14 y antígeno de clase II DRB1\*15 con los reportados en la literatura asociados a la enfermedad. Aunque existieron diferencias en algunas frecuencias de genes y haplotipos entre los pacientes y controles, estas no fueron estadísticamente significativas.

Se ha observado un incremento o disminución de la susceptibilidad a desarrollar AM. Diversos estudios, utilizando tipificación serológica y molecular, han demostrado que el gen HLA-DR2 está asociado con susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad y en particular el alelo HLA-DRB1\*15 en chinos, japoneses y caucásicos.<sup>4</sup> También han sido investigados otros alelos HLA

que predisponen al desarrollo de AM: HLA-DRB1\*04:05, HLA-DRB1\*04. De manera paralela a estos alelos de riesgo, hay estudios que revelan el posible papel protector de variantes HLA: HLA-B\*51:01, HLA-DRB1\*03 para desarrollar AM.<sup>5</sup>

En estudios en la AM se comunican la asociación de esta enfermedad a antígeno de clase II HLA DR2 (DRB1 15) y otros antígenos de clase I, como el A2, B5, B7, B14, así como antígenos DQ1 y A19 por técnicas serológicas.<sup>4</sup>

En los pacientes con Aplasia Medular (AM) se han reportado en estudios previos alelos HLA que están asociados con incremento o disminución de la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.<sup>5</sup>

**Tabla.** Genes HLA y haplotipos más frecuentes en los pacientes con aplasia medular

HLA	APLASIA	CONTROLES	OR [IC]	p
A*01	0.083	0.087	1,14 [0,36;2,93]	0.793
A*02	0.350	0.241	2,56 [1,18;5,80]	0.024
A*23	0.083	0.064	1,49 [0,47;3,90]	0.558
A*24	0.100	0.103	0,85 [0,27;2,16]	0.896
A*30	0.050	0.066	0,77 [0,17;2,34]	0.780
A*68	0.083	0.053	1,78 [0,56;4,72]	0.349
B*07	0.100	0.108	1,00 [0,35;2,45]	1.000
B*14	0.100	0.048	2,39 [0,81;6,11]	0.109
B*15	0.150	0.080	2,39 [1,01;5,48]	0.071
B*35	0.067	0.112	0,58 [0,16;1,56]	0.408
B*44	0.067	0.112	0,63 [0,18;1,70]	0.509
B*45	0.067	0.025	3,00 [0,78;9,23]	0.082
B*49	0.067	0.032	1,69 [0,36;5,48]	0.439
B*51	0.033	0.076	0,45 [0,07;1,59]	0.400

DQB1*02	0.217	0.259	0,90 [0,40;1,94]	0.928
DQB1*03	0.183	0.280	0,67 [0,29;1,46]	0.415
DQB1*05	0.217	0.184	1,13 [0,48;2,48]	0.943
DQB1*06	0.317	0.241	1,56 [0,72;3,36]	0.331
DRB1*03	0.083	0.112	0,76 [0,24;1,93]	0.723
DRB1*04	0.167	0.144	1,17 [0,49;2,62]	0.888
DRB1*07	0.133	0.122	1,07 [0,40;2,52]	1.000
DRB1*13	0.150	0.149	1,17 [0,49;2,62]	0.888
DRB1*15	0.200	0.140	1,39 [0,59;3,06]	0.567
A*02 B*15	0.022	0.008	3,49 [1,16;9,26]	0.023



*En negritas e itálicas: mayor frecuencia por grupos*

## CONCLUSIONES

El haplotipo más frecuente en los pacientes con AM estudiados fue el A\*02 B\*15 DQB1\*02 DRB1\*07.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hartung H, Olson T, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2013. 1311-36.
2. Chang Monteagudo A. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [revista en Internet]. 2013 [citado 2017 Abr 10];30(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/125>
3. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. *Sem Hematol*. 2016; 53(2):115-9.
4. Morera Barrios LM, Ustáriz García C, Fernández Delgado ND, Lam Díaz RM, García García MA, de la Guardia Peña O. Frecuencia fenotípica y génica de antígenos HLA en la aplasia

medular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2012 [citado 2017 Abr 10];29(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/41>

5. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. Tissue Antigens. 2012 Jul;80(1):1-11.

