

INMUNOLOGÍA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y LA ENFERMEDAD

JAMES M. KELLEY, MD, PhD.

DIVISION OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND RHEUMATOLOGY.

DEPARTMENT OF MEDICINE.

UNIVERSITY OF ALABAMA AT BIRMINGHAM.

BIRMINGHAM, ALABAMA, 35294, USA.

JMKELEY@UAB.EDU

PRESENTADO COMO PARTE DEL SIMPOSIO INTERNACIONAL DE BIOLOGÍA MOLECULAR EL 3 DE AGOSTO DE 2007, EN CLÍNICA LAS CONDES, SANTIAGO, CHILE.

RESUMEN

El sistema inmunológico desempeña la función más importante en la respuesta a las enfermedades. Un sistema tan complejo como éste, involucra a muchos componentes que son dirigidos por una extensa red genética. Así tenemos que mientras el genoma inmunológico no muestra mecanismos genéticos más reactivos que el genoma como un todo, ciertas porciones de éste sí lo hacen, especialmente el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, en inglés). El MHC es una región dinámica que justifica consideración durante el estudio de la biología molecular que sirve de base a la enfermedad. Este artículo sirve como un repaso del funcionamiento básico del sistema inmunológico y analiza el modo en que ciertas características genéticas únicas, funcionales y evolutivas del sistema inmunológico tienen repercusión en su relación con la biología molecular.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico dirige la defensa contra las enfermedades y las infecciones. Su complejo funcionamiento y desarrollo integra muchos componentes y procesos que son dirigidos por un complejo conjunto de genes. No obstante, en términos simples, la inmunidad puede considerarse como: 1) emergencia de una amenaza, 2) reconocimiento de una amenaza, 3) respuesta a dicha amenaza. Cuando las respuestas resultan inapropiadas (ya sea exageradas o disminuidas), se produce la enfermedad. Para entender el impacto que el sistema inmunológico

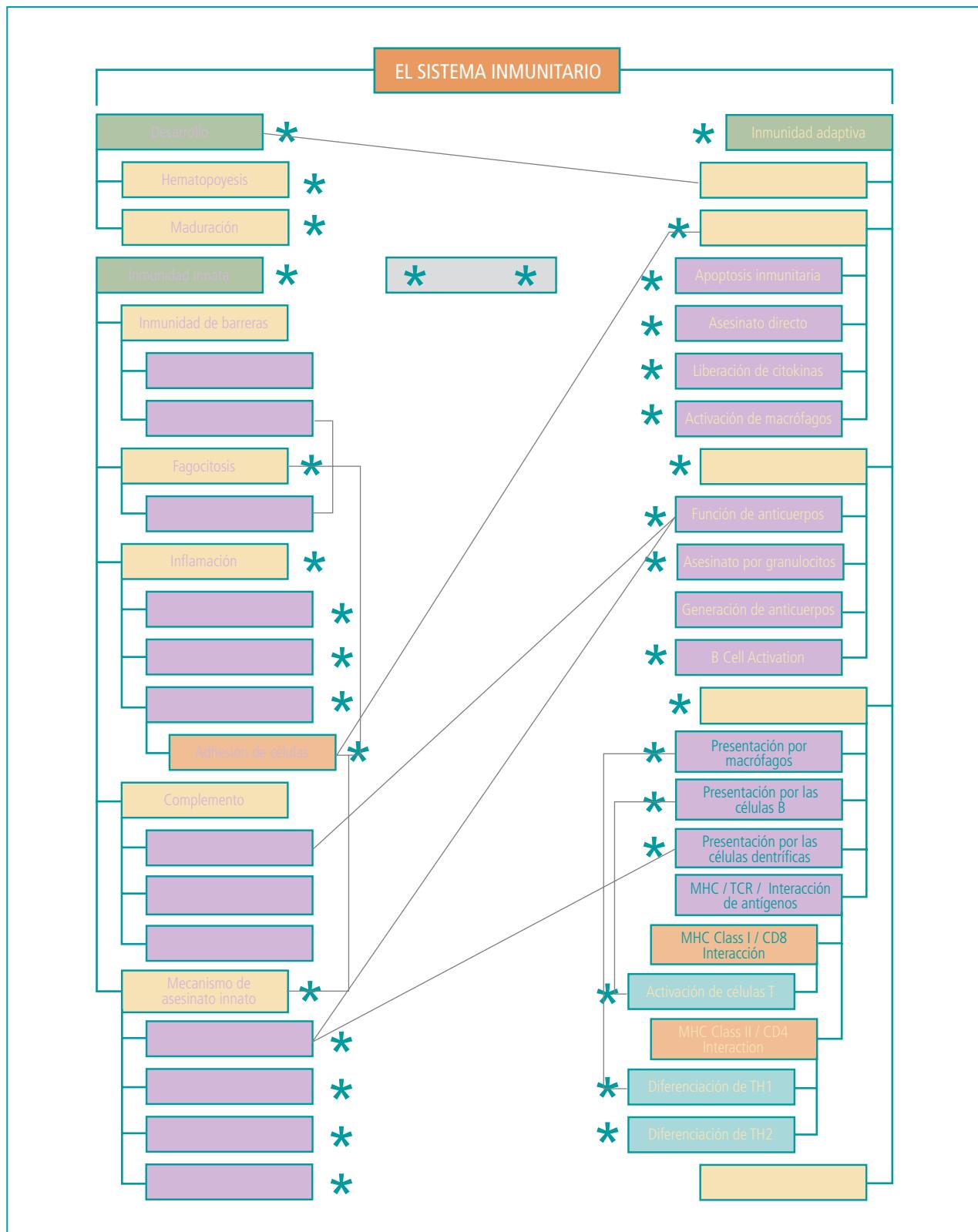
ha tenido en los procesos biológicos que causan enfermedades a nivel molecular, se requiere de una apreciación tanto de los mecanismos inmunológicos como genéticos, utilizados por el sistema inmune. Por lo tanto, los médicos deben estudiar la inmunogenética como un área esencial para poder apreciar en su totalidad el modo en que nuestros cuerpos responden a las enfermedades. Así, mientras este artículo se concentra principalmente en las relaciones entre inmunología y biología molecular, un texto adjunto a este artículo describe complejos mecanismos genéticos responsables de la patogénesis.

Tradicionalmente, el sistema inmunológico humano se divide en dos categorías principales: el sistema inmunológico innato y el sistema inmunológico adaptativo. Ambas categorías se comunican entre ellas a través de citoquinas, quimioquinas y otros mecanismos de señalización de células, y la unión a receptor para coordinar una respuesta contra las enfermedades. En la Figura 1 se muestra un diagrama organizacional de los módulos funcionales del sistema inmunológico.

COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los leucocitos son fundamentales como mediadores de la respuesta inmunológica. Son componentes celulares de la sangre derivados de las células troncales hematopoyéticas pluripotenciales de la médula ósea que dan origen a células del linaje mieloide o linfoide. Ver Tabla 1. Los macrófagos están en la primera línea de la defensa desde donde se introducen en las áreas inflamadas, fagocitando patógenos, y liberando citoquinas que reclutan otras células. Los mastocitos también

FIGURA 1. MÓDULOS FUNCIONALES DEL SISTEMA INMUNE



Las líneas verdes oscuras muestran la organización de las categorías funcionales del sistema inmune. Las líneas grises y delgadas representan interacciones funcionales bien establecidas entre los módulos. Los asteriscos indican que las citoquinas participan en la función de la categoría y que se comunican entre los módulos.

reaccionan de inmediato, produciendo inflamación alérgica a través de exocitosis. Los granulocitos (como neutrófilos, eosinófilos y basófilos) circulan en la sangre esperando la oportunidad de funcionar en áreas de infección e inflamación. Los neutrófilos son fagocitos de segunda respuesta reclutados por los macrófagos. Los eosinófilos, que atacan a los parásitos, son basófilos reclutados por mastocitos para realizar exocitosis secundaria. Las células dendríticas (DC, en inglés) van a las áreas inflamadas, fagocitan al patógeno, lo transportan a los ganglios linfáticos, y activan las células B y T mediante la presentación del antígeno. Los monocitos pueden convertirse en macrófagos, mastocitos, o células dendríticas dependiendo de las señales que reciben de la citoquina. Las células B, que maduran en la médula ósea, se diferencian en células plasmáticas y secretan anticuerpos. Las células T, que maduran en el timo, se desarrollan en dos formas principales. Un tipo de estas células son las células Th CD4+, que liberan señales para activar otros componentes inmunológicos. El otro tipo de células es el Tc CD8+, que destruye células infectadas con patógenos. Las células "natural killers" (NK, en inglés) atacan células desplegando incorrectamente una "auto" identificación, y generalmente tienen como blanco, células infectadas viralmente. Las plaquetas, que derivan de los megacariocitos, liberan químicos responsables de la coagulación de la sangre. Los eritrocitos, o glóbulos rojos, aunque son considerados como leucocitos, no funcionan directamente en respuestas inmunológicas.

Los órganos involucrados en la respuesta inmunológica son descritos como los órganos linfoideos central y periférico. Los órganos centrales son la médula ósea y el timo, donde maduran y se desarrollan los leucocitos linfoideos. Los tejidos linfoideos secundarios, donde ocurre la recolección, procesamiento y presentación de antígenos, están constituidos por el bazo, el sistema linfático, las amigdalas, los adenoides, el apén-

dice, las placas de Peyer, células (M) multi-fenestradas, y los tejidos linfáticos asociados a los intestinos, a la mucosa y a los bronquios (GALT, MALT y BALT, respectivamente). Los sistemas circulatorio y linfático son fundamentales también en la defensa al transportar componentes inmunológicos a aquellas áreas donde se necesita su funcionamiento.

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los linfocitos de las células B y T derivan de un progenitor linfoide primitivo. El desarrollo de la célula B ocurre en el hígado fetal y luego en la médula ósea, mientras que las células T derivan de la médula ósea y se desarrollan en el timo. Las primeras etapas del desarrollo de estas células marcan los reordenamientos del segmento de los genes somáticos que generan la inmunoglobulina (Ig) y la diversidad del receptor de la célula T (TCR). Mientras los factores de transcripción y las proteínas del gen que activan la recombinación (RAG) controlan este mecanismo, este último es regulado principalmente mediante apoptosis, que ocurre en cualquier célula en donde ocurre ajuste incorrecto de genes.

Luego de que un linfocito muestra proteínas de superficie como consecuencia de los reordenamientos de genes, una serie de reacciones que resultan tanto de la selección positiva como negativa de la célula, aseguran su efectividad y no su auto-reactividad. La selección negativa, que ocurre durante el desarrollo, le enseña tolerancia a los linfocitos. En las células T, la selección positiva asegura que sólo a las células con TCRs que reconocen un antígeno complejizado con moléculas del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC), les está permitido desarrollarse. En las células B, la selección positiva ocurre en la transición final a partir de células B inmaduras a maduras, en la periferia.

TABLA 1. TIPOS DE LEUCOCITOS. ESTA TABLA DESCRIBE EL ORIGEN DE LA CÉLULA TRONCAL (LINFOIDE O MIELOIDE) Y LAS FUNCIONES BÁSICAS DE CADA CATEGORÍA PRINCIPAL DE LEUCOCITO

Leucocito	Tipo	Función(es) Básica(s)
Célula B	Linfoide	Producción de anticuerpos
Célula plasmática	Linfoide	Secreción de anticuerpos
Célula T	Linfoide	Activación de la respuesta inmune, citotoxicidad
Célula natural killer	Tipo linfoide	Libera gránulos, mata virus
Neutrófilo	Mieloide	Fagocitosis, mata bacterias
Eosinófilo	Mieloide	Mata parásitos revestidos de anticuerpos
Basófilo	Mieloide	Desconocido
Monocito	Mieloide	Se diferencia en otro tipo de células
Macrófago	Mieloide	Fagocitosis, presentación del antígeno, mata bacterias
Célula dendrítica	Mieloide	Presentación y procesamiento del antígeno
Mastocitos	Mieloide	Libera histamina
Plaquetas	Mieloide	Participa en la coagulación
Eritrocitos	Mieloide	Transporta oxígeno, no está relacionado a la inmunidad.

INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata constituye la primera respuesta no específica a la infección. No requiere de un largo período de inducción para generar la expansión clonal de linfocitos específicos de antígenos. La inmunidad innata comprende la barrera protectora formada por superficies epiteliales, inflamación, liberación de péptidos y proteínas como el complemento, que ataca a los patógenos, y la fagocitosis.

- **Barrera inmunológica.** Los humanos estamos constantemente expuestos a numerosos materiales antigenicos y patogénicos. La superficie del cuerpo proporciona una barrera efectiva contra la invasión de estos patógenos. Los mecanismos epiteliales externos, tales como las uniones estrechas encontradas en la piel, y los revestimientos de mucosa internos, tales como los encontrados en los tractos respiratorios, gastrointestinales (G) y urogenitales, previenen la entrada de patógenos al organismo. El daño que se produce en una capa epitelial por contacto físico, heridas, mordida de insecto o animal, abrasión, y quemaduras, o debido a niveles impresionantes de patógenos, por ejemplo los contenidos en alimentos contaminados, pueden proporcionar un punto de entrada de organismos que producen enfermedades infecciosas. El movimiento ciliar, el aire, o fluidos a través de estos epitelios aumenta la barrera inmunológica.

Estas barreras producen péptidos antimicrobianos y respuestas químicas para el control de los patógenos. Los agentes defensivos son liberados desde la piel, el tracto respiratorio, y desde las células de Paneth en el intestino delgado, para destruir las membranas de células bacterianas. Las proteínas secretadas surfactantes opsonizan a los patógenos para facilitar la fagocitosis. El pH bajo en el estómago y en la vagina constituye otro ejemplo de barrera química en el sistema de defensa humano.

Los microorganismos no patógenos también contribuyen a la inmunidad por barrera. Existen bacterias "amigables" que viven en los epitelios externos y en superficies mucosales internas. Éstas compiten con bacterias patógenas por recursos y liberan sus propias proteínas antimicrobianas, evitando así la colonización de bacterias potencialmente patógenas.

- **Inflamación.** La inflamación es una respuesta localizada, causada por daño del tejido, que destruye, diluye, o encierra a los agentes infecciosos y a los tejidos afectados. Se caracteriza por presencia de calor, dolor, enrojecimiento e hinchazón de un área localizada. Luego de que los macrófagos encuentran la bacteria, u otro patógeno, liberan citoquinas que producen dilatación de los vasos sanguíneos, seguida por aumento del flujo sanguíneo y extravasación. Este proceso puede verse aumentado por reclutamiento de proteínas de complemento de macrófagos. Tanto los fragmentos de complementos como las citoquinas aumentan la adhesión de los leucocitos circulantes a la membrana endotelial de los vasos sanguíneos. Esto permite que ingresen más células inmunológicas y que permanezcan en el área dañada.

• **Complemento.** Las moléculas de complemento son proteínas plasmáticas, que pueden reclutar células inflamatorias, opsonizar, o destruir patógenos. Estos alcanzan estos resultados a través de tres vías tempranas posibles. La vía clásica comienza cuando una molécula de complemento se une a una superficie patógena o a un complejo antígeno/anticuerpo, ligando de esa manera una inmunidad innata y adaptativa. La vía de las lecitinas sigue el mismo proceso general que la vía clásica pero hay algunas moléculas de complemento específicas que se unen a carbohidratos en la superficie de bacterias o virus. La vía alternativa se da cuando un componente de complemento se une a una superficie patógena. La vía clásica y la alternativa difieren porque la clásica se inicia por la activación del complejo C1 mientras que la vía alternativa comienza con la hidrólisis de C3.

Cada vía temprana lleva a la generación de C3 convertasa, una proteasa unida en forma covalente a la superficie patogénica. En las reacciones posteriores, comunes a todas las vías de complemento, la C3 convertasa es fragmentada para generar C3a, un mediador inflamatorio soluble que recluta células fagocíticas, y C3b, una molécula que permanece adherida a la superficie patogénica que se une y estimula a los receptores fagocíticos. La C3b y la C3 convertasa también pueden entrar a otra vía para generar un complejo de ataque a membranas (MAC). El MAC forma poros en la superficie patogénica que pueden destruir directamente al patógeno.

- **Fagocitosis.** La fagocitosis es el proceso mediante el cual las células inmunológicas encapsulan, destruyen y remueven a los patógenos. Los macrófagos, que residen en tejido conectivo, hígado, bazo, pulmones, o tracto GI y neutrófilos, que circulan en la sangre, reconocen los patrones moleculares en los patógenos a través de receptores de superficie celular. Estas células absorben a los patógenos en membranas que los encierran internamente, y los degradan mediante la liberación de gránulos de lisosoma.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa es el tipo específico y adquirido de respuestas inmunológicas que involucra el desarrollo de linfocitos expandidos clonalmente. La respuesta inmunológica adaptativa incluye la célula T activada que destruye tumores y células infectadas, la producción y uso de anticuerpos, y el proceso de presentación del antígeno.

- **Respuesta celular.** Una respuesta inmunológica adaptativa celular comienza cuando una célula T inmadura reconoce un antígeno específico en la superficie de una célula presentadora de antígeno, como la célula dendrítica (DC). Esta interacción activa la célula T para producir interleuquina 2 (IL2), que impulsa la proliferación y diferenciación de células T activadas. Las células T citotóxicas CD8+ detienen la reproducción patógena destruyendo las células blanco. Las células Th1 CD4+ activan a los macrófagos para que realicen fagocitosis, mientras que las células Th2 CD4+ activan las células B para que secreten anticuerpos, produciendo así una respuesta inmunológica humoral.

- *Respuesta humoral.* La respuesta inmunológica humoral consiste en la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas, la unión de anticuerpos a los patógenos, y la destrucción del patógeno unido al anticuerpo por parte de otras células inmunológicas a través de la fagocitosis. Las células B son activadas por las células Th para diferenciarse en células plasmáticas y producir anticuerpos. Luego de la hipermutación somática, las células B, que pueden unirse el antígeno en forma más efectiva, son seleccionadas para una mayor diferenciación. Los anticuerpos se pueden formar en diferentes isotipos, tales como IgG, IgA, IgE e IgM, que permiten la distribución a diferentes áreas del cuerpo con efectos únicos. Una vez que el anticuerpo se une al patógeno, el receptor cristalizable de fragmento (Fc) se puede unir al anticuerpo en un fagocito y atacar al patógeno adherido. Además, los anticuerpos pueden iniciar el sistema de complemento para destruir a los patógenos.

- *Procesamiento del antígeno.* El procesamiento del antígeno se concentra en moléculas codificadas en el MHC. Las moléculas MHC clase I unen péptidos, que son descompuestos en citosol, tales como los virus, y los presentan a células T CD8+. Las moléculas MHC clase II unen péptidos, que fueron degradados en vesículas endocíticas, y los presentan a células T CD4+. Ambas acciones inician una respuesta inmunológica adaptativa.

- *Inmunidad mucosal.* El sistema inmunológico mucosal protege los tejidos mucosos vulnerables del cuerpo de la invasión de patógenos. Las superficies mucosas del cuerpo mantienen un mayor número de células T épsilon y delta, comparadas con los órganos linfoides periféricos, y secretan anticuerpos IgA.

- *Quimiotaxis y adhesión celular:* La quimiotaxis es el proceso que efectúan las células inmunológicas al transportarse y luego permanecer en un área inflamada. Las moléculas de adhesión celular en la superficie de los epitelios, tales como integrinas y selectinas, se unen a los leucocitos circulantes de modo de mediar su reclutamiento a las áreas de inflamación. Los inmunomoduladores, tales como los factores de necrosis tumoral (TNF), que son liberados durante la inflamación, inducen la expresión de estas moléculas de adhesión en la superficie de los epitelios. Una vez que los leucocitos son reclutados y permanecen en un área inflamada, pueden llevar a cabo sus mecanismos prescritos.

QUIMIOQUINAS Y CITOQUINAS

Los citoquinas son proteínas secretadas que afectan las acciones de otras células que procesan receptores para ellas. Los quimioquinas y las citoquinas están específicamente involucradas en la quimiotaxis. Existe una amplia gama de citoquinas involucradas en inmunidad, incluyendo los interferones, las interleuquinas, y miembros de la familia TNF, por nombrar algunos. Las citoquinas comunican y coordinan funciones entre los módulos funcionales del sistema inmunológico, como se muestra previamente en la Figura 1.

GENOMA INMUNOLÓGICO

El número de genes dedicado al sistema inmunológico proporciona una visión de la importancia, complejidad, y evolución de la defensa. El genoma inmunológico debería comprender una porción considerable del genoma humano puesto que la defensa es una función esencial para mantener la vida. Las estimaciones de la proporción de genes inmunológicos en el genoma humano va entre 1 y 10% (1) en que la mayoría de los mamíferos dedican alrededor de un 5% de sus genomas a la defensa (2).

Este concepto puede ilustrarse a través de una analogía al porcentaje del producto nacional bruto gastado en defensa. Mientras los gastos en defensa van de un 11,4% (Omán) a un 4,06% (Estados Unidos) y a un 0,11% (Bermuda) (3), el genoma humano dedica aproximadamente 7,32% de su contenido de codificación proteíca a moléculas relacionadas con lo inmunológico (4). Estas diferencias demuestran los variados niveles de importancia colocados en defensa en relación a la amenaza percibida, que fluctúa en torno a un óptimo. En esta analogía, el genoma humano se compara al producto nacional bruto de Israel (7,3%) y al de Irak (8,4%).

En un contexto biológico, el porcentaje del genoma dedicado a la inmunidad difiere notablemente entre especies relacionadas, concretamente entre el ratón, el hombre, el *Anopheles* y *Drosophila* (6), de acuerdo a una selección reciente. Hay también sugerencias de que los loci inmunológicos están entre los más variables en número y secuencia, de acuerdo con la selección relacionada con las diferencias entre carga patógena y tipo. La gran diferencia en el número de genes observado entre los genes de inmunidad innata del *Anopheles* y *Drosophila* podrían señalar presiones selectivas y las ventajas de la expansión periódica de genes (7).

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS OBSERVADAS EN EL GENOMA HUMANO

Existen informes que sugieren la presencia de características genéticas cuya función es relevante al genoma inmunológico, tales como la asociación con las enfermedades, la coevolución, aglomeración, LD, trabajo en red, poligenia, polimorfismo, evolución rápida, e intercambio de secuencia (2).

Se ha observado duplicación genética a grandes niveles dentro de los genes del sistema inmunológico (8). Hay múltiples genes con funciones similares que pueden proporcionar al sistema inmunológico más opciones al desarrollar las medidas apropiadas para la defensa. Existen muchos ejemplos de familias multigenéticas duplicadas dentro del sistema inmunológico, tales como la codificación de los receptores similares a Toll (TLRs), proteínas del campo de la oligomerización de la unión de los nucleótidos (NODs), y NACHT, leucine rich repeat y proteínas PYD (campo de las pryn) y (NALP). También existen ejemplos de familias multigenéticas no inmunes tales como el HOX y los genes globino. La familia del gen receptor olfativo es la más extensamente duplicada del

genoma con más de 1.000 miembros (9), y aunque estos genes no son parte de la defensa, están involucrados en percibir sensorialmente el ambiente (2).

Diversos informes han demostrado que algunos genes inmunológicos muestran altos niveles de polimorfismo individual como respuesta a la presión evolutiva (10). Uno de esos ejemplos, el MHC, que exhibe altos niveles de polimorfismo, recombinación, y selección, presumiblemente para combatir en forma permanente las infecciones que evolucionan.

Los factores evolutivos que causan la variación genética de los genes inmunológicos pueden ser indicativos de la importancia funcional y la historia evolutiva del sistema de defensa humano, puesto que las proteínas inmunológicas necesitan de la variación fenotípica para responder en forma efectiva a los patógenos que evolucionan constantemente. La fijación rápida de variantes podría ser útil al sistema inmunológico, tal como se observa en los loci donde se coordina el auto reconocimiento (11). Un ejemplo de genes inmunológicos con evidencia de selección positiva es el factor IX (12). Ejemplos de selección balanceada entre los genes inmunológicos son los receptores de quimioquina 5 (CCR5), la interleuquina 8 (IL8), el receptor alfa interleuquina 4 (IL4RA), y algunos genes del MHC. *Para más detalles sobre los tipos de selección, favor referirse al artículo comparativo sobre genética compleja, adjunto en este documento.*

Trabajando conjuntamente con nuestro laboratorio, hemos descubierto que si bien el genoma inmunológico usa características genéticas tales como el polimorfismo, el aglomerado genético, y la duplicación genética, su uso no es significativamente más alto si lo comparamos con el resto del genoma. El grupo que sí tuvo niveles significativos de estas características fueron los genes que codifican las moléculas que interactúan con el ambiente, tales como el MHC o los genes olfativos (4).

CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS OBSERVADAS EN EL GENOMA INMUNOLÓGICO

Se observa una rápida evolución a medida que el cambio genómico, ya sea la recombinación o mutación, es fijado a una velocidad más rápida de lo que puede explicarse sólo por el desplazamiento genético. Esta rápida evolución en el sistema inmunológico se debe principalmente a los desafíos constantes de los patógenos (2). Los genes inmunológicos innatos de *Anopheles gambiae* evolucionan rápidamente para competir con los mecanismos cambiantes de la evasión malarial (13). También se ha observado una rápida evolución en los receptores MHC, NK, y en las proteínas inmunológicas con dominios C2 de la superfamilia Ig (14-16). Entre los ejemplos de genes no-inmunológicos que evolucionan rápidamente tenemos a la gran familia de genes de proteínas urinarias en los ratones, y la familia de genes MORPHEUS en los primates.

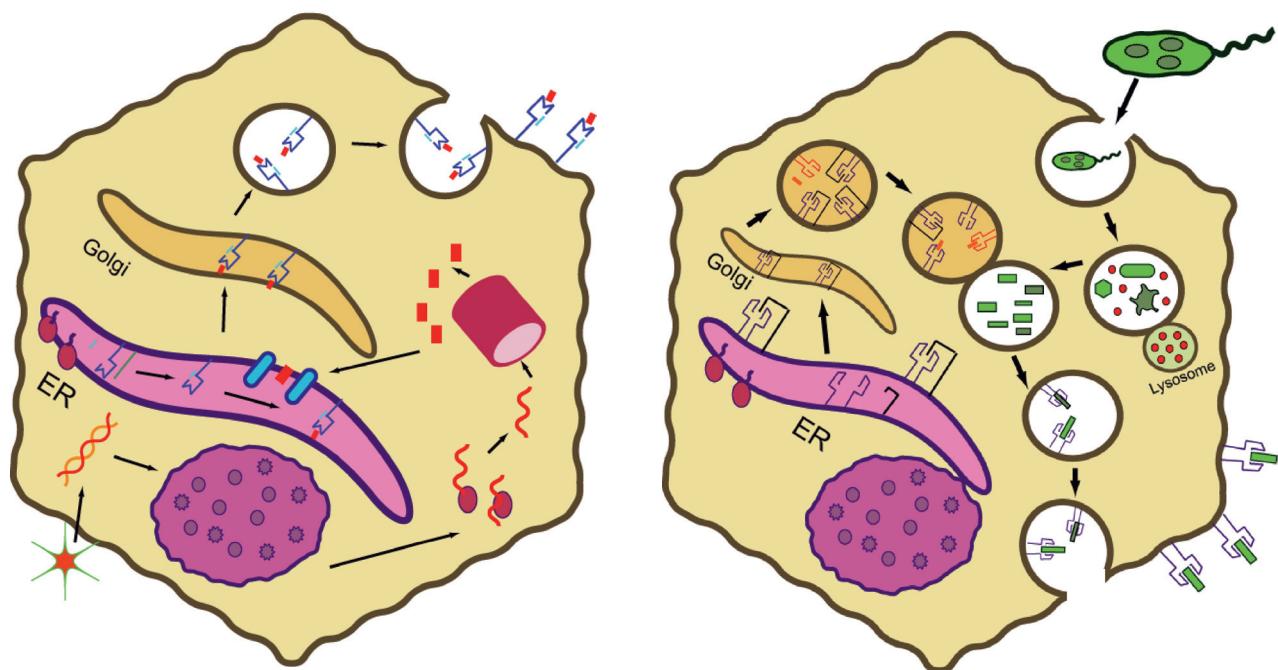
La coevolución describe el proceso mediante el cual las especies se adaptan en sincronía como consecuencia de su interdependencia. Estas adaptaciones recíprocamente ventajosas son comunes en las relaciones predador/presa, hospedador/parásito, hospedador-planta/insecto,

y en las relaciones simbióticas. Entre los ejemplos tenemos una especie de abeja australiana que posee una mejor habilidad que otras especies de abeja para percibir y evitar la ubicación de la araña del cangrejo, un predador natural (17), la base genética para la relación parasitaria entre malaria y mosquitos (18), las adaptaciones morfológicas del *Ficus* y la especie de la polilla polinizadora (19), y la relación simbiótica de los seres humanos y su microflora intestinal (20). Si bien la coevolución de las interacciones podrían considerarse un mecanismo de "defensa", también puede aplicarse a genes del genoma inmunológico. En esta instancia, la coevolución es el mecanismo mediante el cual múltiples secuencias de nucleótidos se desarrollan y fijan la variación genética simultáneamente debido a una ventaja funcional seleccionada. La coevolución podría ser el resultado de enlace genético para genes en el mismo cromosoma, o, para genes no enlazados, de co-selección debido a interacciones epistáticas en sus productos que han sido mejoradas. Entre los ejemplos de coevolución genética en el genoma inmunológico tenemos algunos genes receptores K (14, 21) y genes polimórficos MHC clase I que interactúan, y algunos genes dentro del MHC tales como el DQA / DQB con TAP y clase I (22). Esta coevolución podría explicarse, en parte, por la hipótesis de la reina roja. Esta hipótesis de la reina roja, llamada así por un personaje del cuento de Lewis Carroll A través del Espejo quien dice que "por muchos esfuerzos que uno haga en una carrera, uno se queda en el mismo lugar" (23), afirma que los genes deben evolucionar continuamente para retener una importancia funcional (24). Esto tiene implicancias para la coevolución puesto que los genes que funcionan juntos deben evolucionar continuamente de una manera similar para mantener su habilidad para funcionar como unidad.

EL GENOMA INMUNOLÓGICO Y ENFERMEDADES AFINES

Existen casi 1.000 genes asociados a enfermedades conocidas, muchos de los cuales funcionan en el sistema inmunológico. Los defectos en los genes inmunológicos pueden resultar en inmunodeficiencia y en susceptibilidad a la infección. Las asociaciones genéticas identificadas con desórdenes autoinmunitarios comunes también han sido atribuidas a genes inmunológicos. Otros genes inmunológicos han sido asociados con enfermedades no directamente relacionadas con el funcionamiento inmunológico, tales como retardo mental, arteriosclerosis, e inflamación al miocardio (25-27).

- *Autoinmunidad.* La autoinmunidad indica una respuesta inmunológica adaptativa sostenida, a los autoantígenos propios de los tejidos. Durante los procesos de desarrollo, el sistema inmune de un individuo sano desarrolla tolerancia a sus propios autoantígenos, previniendo cualquier daño procedente de su propio sistema inmune. Sin embargo, cuando esta pérdida de tolerancia o reconocimiento de lo "propio" falla, el sistema inmune puede desarrollar una respuesta inapropiada a los tejidos propios del cuerpo conocida como autoinmunidad. Las enfermedades autoinmunes pueden afectar a órganos específicos tales como la diabetes tipo 1, o al cuerpo entero, como el lupus eritematoso sistémico.



El concepto de autoinmunidad fue descrito primeramente como *horror autotoxicus* (28) liderando una investigación que mostraba que la autoinmunidad podría ser causada por autoanticuerpos o activada por enfermedades infecciosas. La causa exacta, universal de dichas enfermedades es aún desconocida. Sin embargo, una parte significativa de la etiología de enfermedades autoinmunes ha sido atribuida a factores genéticos y, especialmente, a genes codificados en el MHC (29).

Una posible causa de autoinmunidad y reacciones alérgicas se conoce como la hipótesis de la higiene, que explica los niveles más altos de condiciones autoinmunes y alergias estacionales en naciones desarrolladas comparados con los países en vías de desarrollo. Según esta teoría, la relativa pequeña cantidad de desafíos patogénicos en naciones más limpias e industrializadas con sistemas de salud avanzados impide que el sistema inmune tenga un nivel activo de funciones normales. No hay necesidad de que el sistema inmune responda. Por el contrario, en naciones del tercer mundo, los sistemas inmunes de los individuos están constantemente combatiendo parásitos e infecciones en los alimentos y en el medioambiente. En consecuencia, los sistemas inmunes de los ciudadanos de países industrializados se “aburrieron” y atacan a sus propios organismos. Esto también explica la sobreproducción de IgE a menudo responsable de las alergias.

- **Inmunodeficiencia.** Las inmunodeficiencias son enfermedades producidas cuando uno o más componentes del sistema inmune se hace

defectuoso. La principal causa a nivel mundial de inmunodeficiencia es la desnutrición, aunque éste no es el caso en las naciones industrializadas (31). En el mundo desarrollado, gran parte de los desórdenes por inmunodeficiencia son causados por características genéticas recesivas. Estas inmunodeficiencias primarias o hereditarias pueden causar una falta de células T o B, deficiencias del MHC, defectos en la producción de anticuerpos, y pérdida del fagocito, de la célula NK, o de la función de complemento (32). Un ejemplo de una inmunodeficiencia primaria es una agamaglobulinemia. También existen inmunodeficiencias adquiridas, tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), que ocurre cuando un agente infeccioso daña el sistema inmune permitiendo las enfermedades oportunistas.

EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Una de las regiones del genoma inmune que más merecen un análisis profundo es el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). El MHC es una densa aglomeración de genes encontrada en el cromosoma 6p21.3. Contiene un alto porcentaje de genes inmunes, en especial genes involucrados en la presentación del antígeno, que generalmente son muy polimórficos. La aglomeración de genes MHC podría ser ventajosa para la coevolución o regulación. El MHC codifica una colección tanto de moléculas relacionadas inmunes como no-inmunes. El MHC está asociado a condiciones autoinmunes y resistencia a la infección. Aproximadamente treinta y cinco de los genes MHC humanos ex-

presados codifican moléculas relacionadas inmunes en funcionamiento, de acuerdo a su relación con las enfermedades. De los 224 genes funcionales y pseudogenes ubicados en el MHC humano, 63 codifican proteínas inmunes funcionales. El MHC también es destacable porque aporta los genes más polimórficos del genoma (2, 33), por el marcado desequilibrio de enlaces (34), y por la densidad genética más alta del genoma humano (35).

El concepto de MHC surgió inicialmente de estudios genéticos de incompatibilidad de transplantes, de donde deriva su nombre (36, 37). El MHC codifica glicoproteínas que entregan péptidos a la superficie celular durante la presentación del antígeno, y de ese modo, crean histocompatibilidad, o "auto" identificación para el sistema inmune (38). Los experimentos de trasplante de tejidos primero revelaron la existencia de MHC en los ratones, la existencia del sistema H – 2, y posteriormente los antígenos de leucocitos humanos (HLA) (39).

El MHC humano es una secuencia de ADN de 3.6 Mbp ubicado en el cromosoma 6p21.3, que codifica los genes del antígeno del leucocito humano (HLA). Existen más de 260 genes en el MHC humano y en regiones extendidas. Algunos genes relacionados con el MHC han estado involucrados en eventos de duplicación llegando a producir regiones paralogous en los cromosomas 1, 9, y 19, así como otros cromosomas también. La región de la clase I está compuesta de genes clásicos (Ia) y no clásicos (Ib). Las moléculas clásicas de la clase I generalmente le presentan los péptidos antigenicos a los linfocitos T CD8+ mediante los TCRs, mientras que las funciones de los genes no clásicos son diversas. Ver Figura 2. Los miembros de ambas categorías pueden actuar como ligandos para los receptores de las células NK. La región de la clase I está compuesta de genes clásicos de clase I altamente polimórficos, tales como el *HLA-A*, *HLA-B* y el *HLA-C*, dos aglomerados de genes no clásicos clase I, y diversos genes aparentemente no relacionados con el sistema inmune. La conservada región de la clase III, que es la región más densa de genes del genoma humano, contiene muchos genes inmunes y no inmunes. El área de la región de la clase III al lado de la región de la clase I ha sido denominada región inflamatoria o clase IV en vista de su contenido genético. El estrecho enlace tanto de las moléculas de clase I como de clase II a estos genes inflamatorios sugiere una posible ventaja funcional. La región de clase II contiene las moléculas de clase II, dos genes proteásicos inmunes, y los transportadores TAP que se asocian con las moléculas clásicas de clase I. Las moléculas de clase II funcionan para presentar antígenos a los linfocitos T CD4+. Ver Figura 3. La región de clase II extendida contiene mayormente genes no inmunes con la excepción del gen TAPBP, que codifica la tapasina, una molécula chaperona asociada con la presentación del antígeno de clase I.

La aglomeración de genes con funciones relacionadas podría proporcionar una situación genética ventajosa al facilitar la coevolución (22). Un ejemplo potencial de aglomeración genética y coevolución son los genes transportadores TAP. Las moléculas TAP transportan péptidos para la recolección en el complejo MHC clase I. Son esenciales para la

presentación del antígeno de clase I: por lo tanto, podría haber una ventaja evolutiva en enlazar el TAP a los genes de clase I.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS GENES DEL MHC

Se han observado marcados niveles de polimorfismo en el MHC (29). Se ha informado de la existencia de más de 500 alelos por locus en algunos lugares del MHC (40). Probablemente, esta variación es ocasionada por episodios de selección para la resistencia a la infección, y gran parte de la variación está relacionada con el enlace de péptidos desde los patógenos en las ranuras de las moléculas de clase I y la MHC clase II (41). Hasta ahora, no se han encontrado genes humanos codificadores de proteínas tan variables como los encontrados en las regiones de la clase I y II del MHC. Utilizando IRIS, descubrí que las moléculas de MHC clase I mostraron significativos niveles de polimorfismo estadísticamente muy altos ($P = 6,83 \times 10^{-68}$) comparados con el genoma inmune como un todo (4).

El polimorfismo de los loci del MHC no está confinado a la variación de secuencia. Los distintos haplotipos pueden carecer de genes especiales y contener un complemento diferente de loci. Los lugares del *HLA-DRB* son un ejemplo impresionante en que el haplotipo consiste de 1 – 4 loci DRB (42). En la región del MHC clase III los genes que codifican un componente de complemento C4 están sujetos a diferencias haplotípicas análogas en número de genes. En forma similar, los genes de clase I, pueden diferir en los diferentes haplotipos humanos y son muy diferentes cuando se comparan especies muy relacionadas.

La aglomeración de genes relacionados en el MHC puede ser ventajoso ya que su proximidad contribuye al intercambio genético para la diversificación y evolución. Esto es similar a la distribución de la población. Por ejemplo, en Chile, la mayoría de la población vive en Santiago y gran parte de los negocios se transan en Santiago; en el genoma inmune, el MHC es un área de gran concentración de genes y actividad. Un ejemplo es la aglomeración de genes que codifican las moléculas procesadoras de antígeno: *TAP*, *LMP*, *TAPBP*, y genes del MHC clase I. La comparación de las secuencias de nucleótidos del MHC clase I humano indica que el intercambio de secuencias de alrededor de 10-15 nucleótidos entre alelos es el origen de muchos alelos nuevos, mientras que los alelos producidos por intercambio entre loci es escaso (43).

En los genes del MHC está ocurriendo una rápida evolución. La comparación de las diferencias en las especies demuestra que debe estar ocurriendo una duplicación permanente y renovación de genes durante la evolución, como se ve al comparar el contenido de los genes, la secuencia, y la sub-funcionalización de estos genes en primates más evolucionados. El análisis de las secuencias de la clase I clásica dentro de cada especie reveló que están más relacionadas entre ellas de lo que están entre las dos especies (44). Cada especie parece derivar sus propios sets de genes clásicos de clase I por duplicación de un locus, o de un pequeño número de loci que estaban presentes en el ancestro

común. Una vez que han sobrevivido a su capacidad de ser útiles, los genes se convierten en pseudogenes, por lo que el MHC contiene muchas de estas reliquias (45).

El MHC está asociado con más enfermedades que cualquier otra región del genoma (21), la mayoría de ellas son asociadas con genes clásicos de clase I y clase II. La pérdida de la expresión del HLA debido a infeción viral o a mutaciones somáticas en tumores, es un rasgo generalizado de desarrollo de algunos tipos de cáncer (46). Existen ahora buenos ejemplos de asociaciones de alelos solos del MHC con susceptibilidad o resistencia a enfermedades infecciosas, tales como el HLA-B*5701 y la lenta progresión al SIDA (47).

Hay muchas moléculas asociadas a diferentes enfermedades autoinmunes, pero ha sido difícil determinar cuáles enfermedades infecciosas son responsables de producir la variación y los mecanismos moleculares asociados involucrados. El problema para determinar el locus etiológico de la enfermedad se complica debido al gran desequilibrio de enlaces (LD), característico de la región del MHC (48). También puede ser difícil demostrar una asociación puesto que un alelo que inicialmente proporciona resistencia, eventualmente predomina (49). Los beneficios del polimorfismo del MHC que protegen contra las enfermedades y las infecciones parecen sutiles, pero al largo plazo la combinación de conversión genética y selección débil son efectivas. El uso de la representación del haplotipo denso SNP basado en haplotipos completos actuales está destinado a revolucionar la representación de las enfermedades en el MHC y revelan estos sutiles efectos.

Otra característica genética interesante del MHC es su función potencial en la selección de pareja. Debido al enlace de los alelos del MHC con los genes del receptor olfativo ubicados cerca del cromosoma 6, es posible que la selección de antecedentes haga un enlace de variantes del MHC y de los genes olfativos durante la herencia. Por lo tanto, es posible que la capacidad de oler un olor en particular y la susceptibilidad de tener una enfermedad estén relacionadas. Se tiene la hipótesis que los individuos pueden oler las feromonas que influyen en su elección de pareja (es decir, un individuo elige a una pareja con una combinación más ventajosa de alelos HLA). Existe una ventaja funcional en tener la mayor variación posible entre los genes del MHC puesto que esto permite un mejor procesamiento de una gama más amplia de patógenos. Los estudios han demostrado este proceso en ratones, en el pez espínoso, y en los humanos (50-52). En los humanos, la respuesta sexual de la mujer al hombre con alelos HLA similares es baja; el número de aventuras extramaritales por parte de las mujeres aumenta con hombres que tienen alelos HLA similares, y la atracción sexual aumenta durante la ovulación hacia hombres con alelos HLA más variados (52). Estos efectos no son valederos para los hombres.

CONCLUSIONES

El sistema inmune desempeña una importante función al combatir la enfermedad a través de varios procesos biológicos moleculares. Dichos

procesos están codificados por una extensa red de genes inmunes, demostrando la necesidad de un repertorio extenso de mecanismos de defensa que se requieren para responder efectivamente a numerosos desafíos ambientales. Entre el genoma inmune, se encuentra una región, el MHC, que codifica moléculas que interactúan directamente con el medio ambiente y que muestran grandes niveles de mecanismos genéticos. Cualquier estudio de la biología molecular de las enfermedades o de la inmunidad debiera considerar el impacto del MHC.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. James Kelley recibe respaldo del American College of Rheumatology Research and Education Fund.

BIBLIOGRAPHY

- 1.** Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology. 5 ed New York: Garland Publishing; 2001.
- 2.** Trowsdale J, Parham P. Defense Strategies and Immune-Related Genes. European Journal of Immunology. 2004;34:7-17.
- 3.** CIA. The World Factbook Washington: Central Intelligence Agency; 2004.
- 4.** Kelley J, de Bono B, Trowsdale J. IRIS: A Database Surveying Known Human Immune Genes. Genomics. 2005;85(4):503-511.
- 5.** Waterston R, Lindblad-Toh K, Birney E, et al. Initial Sequencing and Comparative Analysis of the Mouse Genome. Nature. 2002;420(6915):520-562.
- 6.** Zdobnov E, von Mering C, Letunic I, et al. Comparative Genome and Proteome Analysis of Anopheles gambiae and Drosophila melanogaster. Science. 2002;298(5591):149-159.
- 7.** Christophides GK, Zdobnov E, Barillas-Mury C, et al. Immunity Related Genes and Gene Families in Anopheles gambiae. Science. 2002;298(5591):159-165.
- 8.** Bailey JA, Gu Z, Clark RA, et al. Recent Segmental Duplications in the Human Genome. Science. 2002;297(5583):1003-1007.
- 9.** Menashe I, Man O, Lancet D, Gilad Y. Different Noses for Different People. Nature Genetics. 2003;34(2):143-144.
- 10.** Lazarus R, Vercelli D, Palmer LJ, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Innate Immunity Genes: Abundant Variation and Potential Role in Complex Human Disease. Immunological Reviews. 2002;190:9-25.
- 11.** Richman AD, Kohn JR. Self-Incompatibility Alleles from Physalis: Implications for Historical Inference from Balanced Genetic

- Polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1999;96(1):168-172.
- 12.** Harris EE, Hey J. Human Populations Show Reduced DNA Sequence Variation at the Factor IX Locus. *Current Biology*. 2001;11(10):774-778.
- 13.** Christophides GK, Vlachou D, Kafatos FC. Comparative and Functional Genomics of the Innate Immune System in the Malaria Vector *Anopheles gambiae*. *Immunological Reviews*. 2004;198:127-148.
- 14.** Trowsdale J. Genetic and Functional Relationships Between MHC and NK Receptor Genes. *Immunity*. 2001;15:363-374.
- 15.** Hughes AL. Rapid Evolution of Immunoglobulin Superfamily C2 Domains Expressed in Immune System Cells. *Molecular Biology and Evolution*. 1997;14(1):1-5.
- 16.** Parham P, Ohta T. Population Biology of Antigen Presentation by MHC Class I Molecules. *Science*. 1996;272:67-74.
- 17.** Heiling AM, Herberstein ME. Predator-prey Coevolution: Australian Native Bees Avoid their Spider Predators. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*. 2004;271 Suppl 4:S196-198.
- 18.** Carton Y, Nappi AJ, Poirie M. Genetics of Anti-parasite Resistance in Invertebrates. *Developmental and Comparative Immunology*. 2005;29(1):9-32.
- 19.** Jousselin E, Rasplus JY, Kjellberg F. Convergence and Coevolution in a Mutualism: Evidence from a Molecular Phylogeny of *Ficus*. *Evolution International Journal of Organic Evolution*. 2003;57(6):1255-1269.
- 20.** Comstock LE, Coyne MJ. *Bacteroides Thetaiotaomicron*: A Dynamic, Niche-Adapted Human Symbiont. *Bioessays*. 2003;25(10):926-929.
- 21.** Kelley JM, Trowsdale J. Features of MHC and NK Gene Clusters. *Transplant Immunology*. 2005;in press.
- 22.** Trowsdale J. The Gentle Art of Gene Arrangement: The Meaning of Gene Clusters. *Genome Biology*. 2002;3(3):comment2002.1-2002.5.
- 23.** Carroll L. *Through the Looking Glass* London: Macmillan; 1872.
- 24.** Van Valen L. A New Evolutionary Law. *Evolutionary Theory*. 1973;1:1-30.
- 25.** Carrié A, Jun L, Bienvenu T, et al. A New Member of the IL-1 Receptor Family Highly Expressed in Hippocampus and Involved in X-linked Mental Retardation. *Nature Genetics*. 1999;23(1):25-31.
- 26.** Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the Lymphotoxin-alpha Gene that Are Associated with Susceptibility to Myocardial Infarction. *Nature Genetics*. 2002;32(4):650-654.
- 27.** Wenzel K, Felix S, Klever FX, et al. E-selectin Polymorphism and Atherosclerosis: An Association Study. *Human Molecular Genetics*. 1994;3(11):1935-1937.
- 28.** Ehrlich P, Morgenroth J. Zytotoxine als Antikörper. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1901;38:251-260.
- 29.** Horton R, Wilming LG, Rand V, et al. Gene Map of the Extended Human Major Histocompatibility Complex. *Nature Genetics Reviews*. 2004;5(12):889-899.
- 30.** Rook GA. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007.
- 31.** Chandra RK. Nutrition and the Immune System: An Introduction. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66(2):460S-463S.
- 32.** Riminton DS, Limaye S. Primary Immunodeficiency Diseases in Adulthood. *Internal Medicine Journal*. 2004;34(6):348-354.
- 33.** Geraghty DE, Daza R, Williams LM, Vu Q, Ishitani A. Genetics of the Immune Response: Identifying Immune Variation within the MHC and Throughout the Genome. *Immunological Reviews*. 2002;190:69-85.
- 34.** Stenzel A, Lu T, Koch WA, et al. Patterns of Linkage Disequilibrium in the MHC Region on Human Chromosome 6p. *Human Genetics*. 2004;114(4):377-385.
- 35.** Xie T, Rowen L, Aguado B, et al. Analysis of the Gene-Dense Major Histocompatibility Complex Class III Region and Its Comparison to Mouse. *Genome Research*. 2003;13:2621-2636.
- 36.** Gorer PA. The Detection of a Hereditary Antigenic Difference in the Blood of Mice by Means of Human Group A Serum. *Journal of Genetics*. 1936;32:17-31.
- 37.** Gorer PA. The Genetic and Antigenic Basis of Tumor Transplantation. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1937;44:691-697.
- 38.** Gorer PA, Lyman S, Snell GD. Studies on the Genetic and Antigenic Basis of Tumor Transplantation: Linkage Between a Histocompatibility Gene and "Fused" in Mice. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1948;135:499-505.
- 39.** Dausset J. Iso-Leuco-Anticorps. *Acta Haematologica*. 1958;20:156.

- 40.** Marsh SGE, Parham P, Barber LD. The HLA Factsbook San Diego: Academic Press; 2000.
- 41.** Sherman LA, Chattopadhyay S. The Molecular Basis of Allorecognition. *Annual Reviews of Immunology*. 1993;11:385-402.
- 42.** Andersson G, Andersson L, Larhammar D, Rask L, Sigurdardottir S. Simplifying Genetic Locus Assignment of HLA-DRB Genes. *Immunology Today*. 1994;15(2):58-62.
- 43.** Parham P, Adams EJ, Arnett KL. The Origins of HLA-A,B,C Polymorphism. *Immunological Reviews*. 1995;143:141-180.
- 44.** Parham P. The Rise and Fall of Great Class I Genes. *Seminars in Immunology*. 1994;6(6):373-382.
- 45.** MHC Sequencing Consortium. Complete Sequence and Gene Map of a Human Major Histocompatibility Complex. *Nature*. 1999;401(6756):921-923.
- 46.** Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, et al. Implications for Immunosurveillance of Altered HLA Class I Phenotypes in Human Tumors. *Immunology Today*. 1997;18(2):89-95.
- 47.** Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, et al. HLA B*5701 is Highly Associated with Restriction of Virus Replication in a Subgroup of HIV-infected Long Term Nonprogressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 2000;97(6):2709-2714.
- 48.** Ahmad T, Neville M, Marshall SE, et al. Haplotype-Specific Linkage Disequilibrium Patterns Define the Genetic Topography of the Human MHC. *Human Molecular Genetics*. 2003;12(6):647-656.
- 49.** Hedrick PW. Pathogen Resistance and Genetic Variation at MHC Loci. *Evolution: International Journal of Organic Evolution*. 2002;56(10):1902-1908.
- 50.** Younger RM, Amadou C, Bethel G, et al. Characterization of clustered MHC-linked olfactory receptor genes in human and mouse. *Genome Res*. 2001;11(4):519-30.
- 51.** Milinski M, Griffiths S, Wegner KM, Reusch TB, Haas-Assenbaum A, Boehm T. Mate choice decisions of stickleback females predictably modified by MHC peptide ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(12):4414-8.
- 52.** Garver-Apgar CE, Gangestad SW, Thornhill R, Miller RD, Olp JJ. Major histocompatibility complex alleles, sexual responsivity, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychol Sci*. 2006;17(10):830-5.