

Distribución de antígenos HLA en la población de Costa Rica

Jorge Edo. Fonseca*
Alberto Barrantes*
Crisanto Ortega*

RESUMEN

Se estudiaron 225 individuos de la población costarricense, para conocer la distribución de los antígenos HLA. Encontrándose un marcado aumento de los antígenos HLA-A2 con una frecuencia de 0.37 y HLA-BW35 con una frecuencia de 0.26, así como una disminución de los antígenos HLA-AW26 con una frecuencia de 0.03 y HLA-B₁₈ con una frecuencia de 0.004.

INTRODUCCION

Los antígenos de histocompatibilidad leucocitarios son los responsables en el hombre del rechazo de algunos trasplantes entre individuos genéticamente diferentes. Se conocen actualmente dos sistemas principales A-B y varios sistemas secundarios C-D-Dr. (12).

El sistema de antígenos HLA, le confiere identidad al individuo que los posee y le permite responder ante la presencia de células antígenicamente diferentes. (9).

De los varios sistemas isoantigénicos en humanos, sólo dos han mostrado constituir barreras de histocompatibilidad importantes: el sistema ABO (7) (9) y el sistema HLA. (1). El sistema ABO es la primera barrera de histocompatibilidad y de gran importancia en las transfusiones sanguíneas, sobre todo en los trasplantes, donde se prefiere una correlación entre los grupos sanguíneos del donador y el receptor para evitar el rechazo.

El sistema HLA, fue estudiado en 1954

por Dausset (8) el cual describió un antígeno existente en los leucocitos humanos, a los cuales se les denominó HLA (Human Leukocyte Locus A). Reconociéndose actualmente alrededor de 56 antígenos.

Los antígenos HLA están controlados por dos genes, en los loci de los cromosomas, por lo tanto un individuo tendrá cuatro antígenos, dos de la serie A (Locus HLA-A) y dos de la serie B (Locus HLA-B). (10).

El Locus HLA se hereda en bloque, cada individuo hereda de cada uno de sus padres un haplotipo, es decir un cromosoma con un gene de la serie A y otro gene de la serie B, (3) por lo tanto un individuo podrá manifestar un máximo de 4 antígenos y un mínimo de dos en caso de homocigotas.

La posibilidad entre hermanos de poseer el mismo genotipo es de un 25%, mientras la posibilidad de que dos personas no familiares tengan el mismo genotipo es muy difícil, de aquí lo difícil de los trasplantes de cadáver, donde los antígenos de histocompatibilidad no son tipificados. (12).

La presencia de algunos antígenos HLA tienen gran relación con la aparición de algunas enfermedades (4) se han asociado el HLA-A₂ y la leucemia linfoblástica (13), HLA-B₈ y el lupus eritematoso sistémico (13), el HLA-A1 y el HLA-B₈ con la hepatitis crónica activa (15) y el HLA-B₂₇ con la espondilitis anquilosante. (5).

La población costarricense debido a lo variado de su composición étnica (16),

*Laboratorio de Investigación Clínica. Hospital México, C.C.S.S. Noviembre de 1980.

presenta una serie de variantes con respecto a otros países. (3).

MATERIAL Y METODOS

Se les determinó los antígenos HLA a 225 individuos usando un total de 25 antisueros monoespecíficos, 11 de la serie HLA-A y 14 de la serie HLA-B, los cuales fueron donados por el National Institute of Health (N.I.H.) Bethesda, Maryland U.S.A.

A los 225 individuos se les tomó una muestra de 10 ml. de sangre en un tubo que contenía perlas de vidrio, se mezcló por 30 minutos para desfibrinar. Se hizo una dilución 1:2 de la sangre desfibrinada en solución salina isotónica y se estratificó sobre una gradiente de Ficoll-Hypaque, luego se centrifugó a 1.200 rpm por 30'. Se tomó la capa de células de la interfase, se lava dos veces con tampón de barbital pH 7.2, luego se ajustaron los linfocitos a una concentra-

ción de 2×10^6 células/ml. de tampón de barbital pH 7.2.

Los antisueros se colocan en microplacas Falcon (Falcon Plastics California U.S.A.) de fondo plano, se deposita 1 ul. de antisuero en cada hoyo y se conservan en congelación a -70°C hasta su uso.

Al realizar la determinación se descongelan las placas, se agrega 1 ul. de linfocitos a cada hoyo, se deja reposar 15 minutos a temperatura ambiente, luego se cubren con tampón barbital pH 7.2 por 10 minutos a temperatura ambiente.

El exceso se remueve con un movimiento rápido de muñeca, después se colocan 2 ul. de complemento de conejo a cada hoyo y se incuba 20' a 37°C . Para hacer la lectura se agrega azul de tripán al 0.33% en EDTA 2% en tampón barbital, se deja por 10' a temperatura ambiente, luego se hacen dos lavados con buffer barbital pH 7.2 y se

Tabla I
INCIDENCIA LOCUS HLA-A

Antígeno	Presente Estudio	Taller Histocompatibilidad		Thorsby y colaboradores		Dausset	Escobar-A
		a	b	Noruegos	Daneses		
A1	0.13	0.18	0.19	0.13	0.15	0.25	0.29
A2	0.37	0.29	0.23	0.37	0.32	0.42	0.68
A3	0.18	0.14	0.19	0.17	0.14	0.30	0.44
A9	0.34			0.11	0.10	0.32	0.23
A10	0.14		0.02	0.04	0.15		
A11	0.09	0.07	0.05	0.05	0.05		
AW24	0.03						
AW26	0.03						
AW28	0.08	0.05	0.05				
AW29	0.03	0.06	0.02				
AW313233	0.11	0.04	0.02				

procede a leer en microscopio a bajo poder (10x).

Los resultados se toman como positivos cuando se encuentran más del 50% de células muertas en el campo.

RESULTADOS

La Tabla I muestra la frecuencia de antígenos HLA-A para los 225 individuos y el número de ellos que dieron positivo para cada uno de los antisueros.

Se puede observar una mayor positividad de individuos para el HLA-A2 con un total de 84 individuos y una frecuencia de 0.37, así como una menor positividad para el

HLA-AW26 con un total de seis individuos y una frecuencia de 0.03.

En la Tabla II se presenta la frecuencia de antígenos HLA-B, su positividad y frecuencia.

Se puede notar la diferencia de positividad y frecuencia entre estos antisueros, pues nos presenta un HLA-BW35 con 58 individuos positivos y una frecuencia de 0.26 y un HLA-B18 con un individuo positivo para una frecuencia de 0.004.

La Tabla III muestra la mayor frecuencia de los diversos alelos de antígenos HLA de heredarse en bloque, así pues tenemos una mayor frecuencia para el alelo HLA-A9

Tabla II
INCIDENCIA LOCUS HLA-B

Antígeno	Presente Estudio	Taller Histocompatibilidad		Thorsby y colaboradores		Dausset	Escobar-A
		a	b	Noruegos	Daneses		
B5	0.22	0.04	0.03	0.02	0.03	0.13	0.35
B7	0.22	0.17	0.16	0.14	0.14	0.18	0.16
B8	0.11	0.13	0.16	0.10	0.11	0.17	0.11
B12	0.21	0.18	0.15	0.14	0.12	0.24	
B13	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.04	
B14	0.07	0.05	0.07				
B15	0.18	0.05	0.07				
BW16	0.06	0.04	0.05				
BW17	0.02	0.05	0.04				
B27	0.07	0.04	0.01				
BW35	0.26	0.03	0.08				
BW40	0.15	0.08	0.09				
B18	0.004	0.01	0.05				
B22	0.03	0.03	0.03				

Tabla III
FRECUENCIA DE ALELOS HLA

Alelos	Número de Personas	%
A9 BW35	24	10.6
A2 B5	23	10.2
A2 B7	21	9.3
A9 B12	20	8.9
A2 B15	19	8.4
A2 B12	17	7.5
A2 BW35	17	7.5
A3 B7	15	6.7
A9 B5	14	6.2
A2 BW40	13	5.8
A3 B5	13	5.8
A9 B8	12	5.3
A9 BW40	11	4.9
A1 B5	10	4.4
A11 BW35	10	4.4
A1 B7	8	3.6
A9 B15	8	3.6
A3 BW35	7	3.1
A10 B7	7	3.1
A10 B12	7	3.1
A2 B8	6	2.7
A1 BW40	6	2.7
A2 B27	6	2.7
A10 B15	6	2.7
A11 B16	6	2.7
AW24 BW35	6	2.7
AW28 B15	6	2.7
A9 B7	5	2.2
A9 B14	5	2.2
A9 B16	5	2.2
A10 BW35	5	2.2
A28 B12	5	2.2

HLA-BW35 de 10.6% y para el alelo HLA-A2 HLA-B5 de 10.2%.

DISCUSION

El establecimiento de la distribución de

los antígenos HLA en nuestra población, tiene como fin el poder contar con un punto de referencia para estudios posteriores. Los datos existentes en la literatura (11,12,14) sobre la distribución de los antígenos de histocompatibilidad en otras poblaciones varía de los nuestros, por el origen étnico de la población costarricense debido a la mezcla de diferentes razas que se realizó en tiempos de la conquista, donde se mezcla sangre indígena con sangre española y sangre de negros, asimismo a la constante inmigración de negros, chinos, norteamericanos que se han mezclado con los habitantes de nuestro país. No obstante, la heterogeneidad étnica de nuestra población, podemos encontrar alguna similitud con otros reportes caucásicos (11 12 14) y algunos indígenas de la población mexicana, los cuales cuentan con una alta frecuencia para el HLA-A2 y una baja frecuencia para el HLA-B18. (11, 12)

La importancia del tipaje de linfocitos en la selección de los potenciales donadores de riñón para el trasplante, así como de médula ósea y de su uso en casos de medicina legal, hacen de este examen en nuestro medio un campo de gran importancia para la investigación y el desarrollo de nuevas técnicas.

La determinación de algunos antígenos HLA, son de interés para valorar la susceptibilidad o aumento en la resistencia de algunas enfermedades, asimismo la ausencia de alguno de estos antígenos le pueden conferir resistencia al individuo sobre algunas enfermedades. Por lo tanto, creemos necesario hacer estudios de asociación de HLA y enfermedad en nuestro medio, pues tenemos algunas variantes en la frecuencia de estos antígenos con otras poblaciones.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amos, D.B.: The use of simplified systems as an aid to the interpretation of mechanisms of graft rejection. *Progr. Allergy.* 6:468, 1962.
- 2.- Amos, D.B.: Cytotoxicity testing Inc. "Manual of tissue typing techniques". DHEW publication No. (NIH). 75:545, 1974.
- 3.- Barrantes, A.; Pacheco, O.: Incidencia de antígenos HLA en Costa Rica. *Sangre* 23 (3). Pág. 265, 1978.

- 4.- Benacerraf, B. & McDevitt, H.C.: Histocompatibility-linked immune response genes. *Science* 175:273,1972.
- 5.- Brewerton, D.A.; Caffrey, M.; Hort, F.D.; James, D.C.O.; Nichols, A. y Sturrock, R.D.: Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1:904,1975.
- 6.- Calin, A. and Fries, J.F.: Striking prevalence of ankylosing spondylitis in W27 positive Blood Donors. *New Engl. J. Med.* Vol. 293, Pag. 835,1975.
- 7.- Ceoekkubu, R.; Biglioni, S.; Curtoni, E.S.; y Leigh, G.: Experimental allotransplantation in man II. The role of A1-A2 and Bantigens, *Transplant Broc.* 1:390,1969.
- 8.- Dausset, J.: Leucoaglutining IV. Leucoaglutinins and Blood transfusion. *Vox Sang (Basel)*. 4:190,1954.
- 9.- Dausset, J. y Rappaport, F.: The role of ABO erythrocyte groups in human histocompatibility reactions. *Nature* 209:209,1966.
- 10.- Dausset, J.; Colombini, J.; Legrand, L.; Fellous, M.: Genetics of the HLA System Population and family studies. *Histocompatibility testing*, page 53. Copenhagen Munksgaard, 1970.
- 11.- Escobar-Gutiérrez, A.; Gorodezky, C. & Salazar-Mallen, M.: Distribution of some of the HLA system lymphocyte antigens in Mexicans II. Studies in atopics and in lepers. *Vox Sang* 25:151,1973.
- 12.- Escobar-Gutiérrez, A.; Gorodezky, C.: Distribución de algunos antígenos HLA en México. Estudios en población general, atópicos y leprosos. *Rev. Inv. Salud Pública (México)* 34:161,1974.
- 13.- Gasser, D.L. & Silvers, W.F.: Genetic determinants of immunological responsiveness. *Adv. Immunol.* 18:1-66,1974.
- 14.- Gorodezky, C.; Escobar-Gutiérrez, A. & Salazar-Mallen, M.: Distribution of some of the HLA System lymphocyte antigens in Mexicans. I. Mestizo and Mexican Indian population. *Vox Sang* 23:439-443,1972.
- 15.- Mackay, I.R.; Morries, P.: Association of autoimmune active chronic hepatitis with HLA-A1 - HLA-B8. *Lancet* 2:793,1972.
- 16.- Tinoco, L.D.: Presentación In. "Población de Costa Rica y orígenes de los costarricenses". Ed. Costa Rica, 1977.