

La inmunogenética

Un breve marco conceptual y anecdótico

J.E. Bernal

Hace cerca de 25 años, Frank Lilly, por entonces en el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center en Nueva York, se sentó en su laboratorio a esperar el cruce de dos cepas de ratones. Una de ellas, llamada C3H, era extremadamente susceptible al virus que causa la leucemia del ratón, y la otra, el C57 negro, era resistente al mismo virus. Lilly había diseñado un experimento para descubrir aquello que hacía a un ratón resistente y al otro susceptible (1). El laboratorio de Lilly era entonces el final de un largo camino lleno de coincidencias. Había comenzado en 1930 cuando Gorer inició la descripción del sistema H2, que pasaría desapercibido por décadas. En 1957, Ludwik Gross describió el virus que produce la leucemia del ratón, y en sus publicaciones incluyó una lista de las cepas de ratones que había utilizado en sus experimentos. Gorer leyó los trabajos de Gross y notó una curiosa circunstancia: cada una de las cepas usadas por Gross tenía el mismo tipo de H2; ¿podría ser esto solamente una coincidencia o el H2 estaría involucrado en el desarrollo de la leucemia? Gorer murió antes de satisfacer su curiosidad, pero sus ideas fueron tomadas por otros, y allí estaba Lilly sentado en su laboratorio de Nueva York esperando una respuesta. Detalles de esta historia y lo que seguiría del desarrollo de la *inmunogenética* hasta nuestros días vienen en la actualización que presentan Iglesias y col. en este y otros próximos números (2). Al repasar la descripción que hacen los autores, me vienen a la mente varias interesantes anécdotas que pueden servir de marco de presentación a su lectura.

Dr. Jaime E. Bernal: Profesor Asistente de Patología, Director de la Unidad de Genética Clínica, Universidad Javeriana, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Bernal.

Corría el año de 1962 y el navio norteamericano USS Little Rock se encontraba en un crucero por el Lejano Oriente. En el último puerto, seis meses antes de llegar de nuevo a casa, la tripulación decidió hacer un "picnic", pero dada la frecuencia de enfermedades infecciosas en esa región, el "staff" de cocina tomó todas las precauciones posibles. Poco después del picnic, el crucero levó anclas, y en las siguientes horas aparecieron los primeros casos de enfermedad diarreica. En total, de los 1276 tripulantes, 602 sufrieron la enfermedad, transmitida por dos de los cocineros que ocultaron su padecimiento para no perder la salida a tierra firme. En las siguientes dos semanas se observó que diez de los enfermos desarrollaron la enfermedad de Reiter. La tasa de aparición de esta enfermedad en la Armada de los Estados Unidos era hasta entonces de unos 36 casos nuevos al año entre su población total de 904000 empleados y por lo tanto, se calcularía después, la probabilidad de encontrar diez casos en 16 días era de $1/4.1 \times 10^{58}$. La conclusión obvia fue entonces que el agente patógeno involucrado, la Shigella, desencadenaba en alguna forma la enfermedad de Reiter.

Esta historia fue debidamente publicada (3), y así mismo olvidada por diez años, pero ilustra los vericuetos que con frecuencia se encuentran al mirar la historia de la investigación médica, en este caso de la inmunogenética. En 1976, una vez conocida la asociación entre el HLA-B27 y la enfermedad de Reiter, Andrei Calin y James Fries (4) se pusieron en la tarea de buscar aquellos tripulantes que habían hecho el Reiter; encontraron a ocho, de los cuales siete, al estudiarlos, fueron B27 positivos, y el único B27 negativo se encontraba

libre entonces de todo síntoma. El caso del USS Little Rock puede llevar a varias conclusiones, la más importante de las cuales, y más obvia, es que tanto el B27 como la diarrea bacteriana son elementos instrumentales en la aparición del síndrome de Reiter. Pero como no todos los individuos con diarrea y B27 hicieron el síndrome, y en cambio lo hizo uno de los B27 negativos, es claro que debe haber otros factores genéticos involucrados. La búsqueda de estos factores ha continuado desde entonces, como lo prueba otro artículo de García y col. publicado en este número (5), pero es importante señalar que en la parte de la inmunogenética que tiene que ver con las asociaciones al HLA, las enfermedades que se estudian tienen un componente genético y otro ambiental, lo que en términos de la genética clásica se conoce como herencia multifactorial. La inmunogenética ha venido entonces a permitir cuantificar de alguna manera el componente genético involucrado en la susceptibilidad a desarrollar algunas de estas enfermedades, lo que anteriormente se tenía que manejar apenas a nivel poblacional y con complejos y elaborados métodos matemáticos. Si bien es cierto entonces que los desarrollos de la inmunogenética han permitido cuantificar ese componente genético, el mismo hecho de que se manejen en ella enfermedades de herencia multifactorial hace que su impacto predictivo no sea en clínica de la importancia que querría espararse. Incluso en una entidad con tan fuerte asociación al HLA como la espondilitis anquilosante, la presencia del B27 en un individuo sólo cobra interés clínico cuando se sospecha la enfermedad. Sin embargo, es de esperarse que, en la medida en que se adquieran más conocimientos sobre los otros factores genéticos involucrados en el desarrollo de estas enfermedades y los mecanismos ambientales que las desencadenan, el impacto clínico del estudio de estos marcadores patológicos deba cobrar aún mayor importancia. Ahora bien, no son las asociaciones al HLA la única aplicación práctica de su tipificación; los trasplantes tisulares se han beneficiado de manera espectacular de su desarrollo, y en otras áreas se va introduciendo la caracterización del HLA como una útil herramienta diagnóstica. En

reproducción humana, por ejemplo, lo hemos venido usando de rutina en nuestros pacientes en los últimos cinco años, en parejas con dificultades para la reproducción, sobre la base de que una marcada compatibilidad de estos antígenos entre los esposos es un factor limitante de la capacidad reproductiva de la pareja. Más aún, Giphart y D'Amaro (6) han mostrado recientemente que la presencia del B18 se asocia a un aumento en la descendencia masculina en una relación de tres a dos. En los ratones hay aún más peculiaridades que podrían permitir aventurar hipótesis sobre la importancia de los antígenos de histocompatibilidad en la reproducción. Hace años leí, y lo refiero como anécdota porque no recuerdo en dónde fue, que el ratón macho podía identificar, posiblemente por el olor, el tipo de antígenos de histocompatibilidad en la hembra. De hecho, se ha observado que si un ratón macho de un dado H2 se pone en una jaula con una hembra singénica y otra congénica en el H2, ambas en estro, el macho puede escoger la una o la otra; pero si escoge la singénica, lo hará consistentemente así en subsecuentes apareamientos. Esto es lo que Lewis Thomas llamó "preferencia de apareamiento" (7), y que indudablemente indica la importancia de los mecanismos de histocompatibilidad en la capacidad reproductiva de los seres superiores.

Recién obtenido el premio Nobel de medicina, terminaba George Snell una conferencia en el Laboratorio Jackson con estas palabras: "Incluso si muchos detalles son aún oscuros, creo que la inmunogenética es un área donde los futuristas pueden ser optimistas. Las últimas décadas de exitante e intensa investigación deberán dar sus dividendos" (8). Una última anécdota entonces para ilustrar lo acertado de la visión futurista de Snell. Stanley Hoppenfeld, ortopedista de la escuela de medicina Albert Einstein, especializado en escoliosis, tuvo hace pocos años un paciente joven, de sexo masculino, con escoliosis y B27 positivo. La presencia del antígeno B27 le permitió a Hoppenfeld ensayar un método de tratamiento totalmente nuevo. Hoy en día la escoliosis se puede tratar de dos formas; quirúrgicamente o con una ortesis que se mantiene hasta la detención del crecimiento. En

este paciente, sin embargo, la posibilidad de la ortesis no era una de sus alternativas, ya que tenía 24 años, y la escoliosis aún empeoraba. Hoppenfeld puso al paciente en una ortesis de todas formas, pero con la esperanza de que por la presencia del B27 se desarrollara una espondilitis anquilosante, lo cual haría innecesario el tratamiento quirúrgico. De hecho, esto fue lo que ocurrió, y 18 meses más tarde se pudo remover el corsé (9). La inmunogenética, como tantas otras áreas de investigación básica, ha tenido un desarrollo vertiginoso en los últimos años, lo cual incide en que hoy en día tengamos un conocimiento más claro de los mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de estas enfermedades; el advenimiento de la tecnología de DNA, que nos permite literalmente cambiar el genoma de los seres humanos está dando ya sus frutos y, aunque el camino es aún largo, el desarrollo de esta fase nos llevará a conocer los procesos de relación entre los genes y el ambiente que rodea a los individuos, con mejores alternativas

en el diagnóstico, manejo y, lo que es más importante, la prevención de enfermedades para las cuales apenas hacemos hoy en día tratamientos paliativos.

REFERENCIAS

1. **Lilly F.** Genetic Basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. *Lancet* 1964; 2:1207-1209.
2. **Iglesias A, Egea E, Egea G et al.** La inmunogenética en medicina clínica. Panel. *Acta Med Colomb* 1989; **14**: 24-31.
3. **Noer HR.** An "Experimental" epidemic of Reiter syndrome. *J Am Med Assoc* 1966; **198**: 693-698.
4. **Calin A, Fries J.** An "experimental" epidemic of Reiter syndrome revisited: Follow-up evidence on genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1976; **84**: 564.
5. **García CF, Escobar J, Hanabergh C, Chalem F.** Análisis cuantitativo de la población linfocida T en la espondilitis anquilosante. *Acta Med Colomb* 1983; **14**:5-11.
6. **Giphart MJ, D' Amaro.** The association of HLA-B18 with increased male offspring in paternal backcross matings. *Tissue Antigens* 1980; **15**: 329-332.
7. **Hildeman WH, Clark EA, Raison RL.** Comprehensive Immunogenetics. Oxford: Black well Scientific Publications; 1981:205.
8. **Snell GD.** The future of immunogenetics. Mammalian genetics and cancer: *The Jackson Laboratory Fiftieth Anniversary Symposium*. New York: Alan R. Liss Inc.; 1981:241-272.
9. **Harsanyi Z, Hutton R.** Genetic prophecy. London: Granada Publishers; 1983:66.