

## SISTEMA HLA Y FILIACIÓN RACIAL EN CUBA

Antonio J. Martínez, Margarita Carmenate, Sergio Arce\*,  
Francis Ramos\*, Yolanda Trujillo\*, Héctor O. Rojas\*  
y María J. Núñez\*

*Museo Antropológico Montané, Facultad de Biología, Universidad de La Habana*  
*\*Sección de Inmunología, Instituto de Nefrología, Cuba*

El Sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) posee uno de los polimorfismos más complejos que se conocen hasta ahora en el ser humano, y se le llama Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) por su implicación en el rechazo de los trasplantes tisulares entre individuos.

Los conocimientos relativos del Sistema HLA se han incrementado con una rapidez impresionante en los últimos años, sobre todo en relación con sus aspectos clínicos; no obstante, la información relativa a las frecuencias génicas y haplotípicas en las poblaciones humanas es en realidad deficiente. Esto obedece fundamentalmente al alto costo económico que representa la identificación de la gran cantidad de variantes del sistema.

El hecho de que los antígenos HLA se detectaran inicialmente en forma de leucoaglutininas hizo pensar en la existencia de un sistema de grupos sanguíneos particular en los leucocitos de la sangre periférica, criterio que originó el nombre del mismo (Human Leucocyte Antigens). Hoy se sabe que estos antígenos comprenden la casi totalidad de las células del organismo.

Los antígenos HLA son estructuras glicoproteicas de la membrana de las células nucleadas del organismo humano y están codificados por genes que se localizan en el brazo corto del sexto par de cromosomas, en cuatro loci, denominados A, B, C y D. Hasta el momento

se han detectado más de 100 antígenos, de ellos cada persona posee ocho, dos por cada uno de los loci mencionados. Los genes que codifican estos antígenos se heredan en bloques o haplotipos, según un modo de transmisión mendeliana.

En la actualidad se distinguen en el Sistema HLA dos clases de antígenos: clase I (tipos A, B y C), presentes en casi todas las células; y los clase II (tipos D, DR, DQ y DP) asociados estrictamente a los linfocitos o monocitos de la sangre periférica.

Diversas teorías se han formulado para explicar la base selectiva del alto nivel de polimorfismo de los loci del HLA. Se argumenta que la función de estos loci puede ser la de dar una ventaja temporal a nuevas variantes, según expresó Bodmer (1972), partiendo de que un patógeno se adapta o debe adaptarse a la respuesta antigénica o inmune característica del hospedero. Un cambio de antígeno en él puede demandar un cambio correspondiente en el patógeno para su éxito en el hospedero alterado. Esto sería una ventaja selectiva hasta que el patógeno se adapte al nuevo tipo y podría ser el origen del polimorfismo.

Sánchez-Maza Cutanda (1990:179) señala que muchos de los efectos considerados como selectivos no tienen sin duda, más que un débil impacto en largo tiempo sobre la mayor parte de las frecuencias génicas del sistema. Según la autora, el conjunto de análisis realizados hasta la fecha sobre las diferencias del sistema HLA, no han podido demostrar que ese polimorfismo haya estado sometido a fuertes presiones selectivas en el curso de la evolución y muestran, al contrario, que las diferencias genéticas de las poblaciones se explican, tanto a escalas locales como continentales, por procesos de diferenciación geográficos y/o culturales.

#### HLA Y RAZA

A pesar de que el Sistema HLA es de gran utilidad genética, hasta el presente la escasez de antisueros deseables y su alto costo han conspirado contra su uso. Muchos estudios poblacionales se han realizado en Europa, Norteamérica y Japón, pero muy pocos en otros países, en éstos el tamaño de las muestras ha sido muy pequeño.

Las evidencias actuales muestran diferencias sustanciales en las frecuencias alélicas para los loci del HLA en los principales grupos raciales en que tradicionalmente se divide la especie humana.

De acuerdo con Thomson (1983: 83), por ejemplo, el antígeno A1 aparece de manera predominante en las poblaciones clasificadas como caucasoides, donde tiene una frecuencia aproximada de 15%, está virtualmente ausente en los japoneses (0.5%), mientras que en poblaciones negras su frecuencia de 3.3% puede ser explicada por el mestizaje con blancos. En contraste, el Aw30 es frecuente en poblaciones negras (15%) pero muy reducido en caucasoides y japoneses. En estos últimos sobresale el Aw24.

Así, la extrema variabilidad presente en el Sistema HLA y sus diferencias en las frecuencias alélicas entre razas lo dotan de un poder de diferenciación único para evaluar las divergencias biológicas, o afinidades en las poblaciones humanas, en términos de la genética poblacional, en la reconstrucción del árbol evolutivo y del poblamiento humano (Sánchez-Maza Cutanda 1990:201-202).

No obstante debe destacarse la observación realizada por Sánchez-Maza Cutanda (1990: 44), quien al referirse acerca de la distribución mundial de los haplotipos Rhesus y GM y de los alelos A y B del HLA en las poblaciones humanas señaló que:

...se termina por atribuir genes precisos a poblaciones precisas (los famosos marcadores), y por interpretar sistemáticamente su observación ocasional en otras poblaciones, por efectos del mestizaje. No excluimos *a priori*, que las poblaciones puedan diferenciarse a nivel de su repertorio genético, y no solamente a partir de variaciones en la frecuencia de los mismos genes. Pero esta cuestión amerita ser abordada por una aproximación que reduzca lo más posible los sesgos que influyen en nuestras observaciones por simples cuestiones de muestreo...

En Cuba, Arce Bustabad *et al.* (1980: 18-34) realizaron dos estudios diferentes sobre frecuencias fenotípicas y génicas de antígenos HLA A, B y C en 1974 y 1978. En el primero incluyeron 109 personas de La Habana y en el segundo 276 de la misma ciudad, Santiago de Cuba, Camaguey y Villa Clara. En este último se realizó la división, de acuerdo con criterios somatoscópicos, en los grupos raciales más importantes de nuestra población: blancos (175), negros (54) y mestizos de ambos (47), y no pudieron demostrarse diferencias

estadísticamente significativas entre ellos para los 40 antígenos analizados.

Los resultados anteriores muestran fehacientemente la marcada tendencia al mestizaje en la población cubana, y cuestionan la validez de las clasificaciones raciales en nuestro medio que intentan encasillarla con criterios esquemáticos en grupos con límites precisos y definidos. Por ello, en el caso de Cuba y otras poblaciones con características similares no deben extrapolarse, mecánicamente, los criterios o resultados válidos para Norteamérica, Europa, Asia o África (Arce Bustabad *et al.* 1979: 62, Martínez Fuentes 1981: 78, 1984: 39 y 1987: 117-119, Arce Bustabad 1990: 60).

La posible influencia de la amalgama racial cubana sobre el trasplante ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Los resultados de un programa y una experiencia de 16 años en este campo permiten postular que los trasplantes renales primarios de cadáver, que se han realizado entre individuos blancos, no tienen una evolución clínica más favorable que aquellos llevados a cabo entre individuos pertenecientes a grupos raciales diferentes. También ha quedado plenamente demostrado que la mayor posibilidad de éxito se obtiene en aquellos casos de mayor grado de compatibilidad HLA, independientemente de la raza de donantes y receptores (Arce Bustabad 1990: 30-34).

Otro hallazgo de importancia que se deriva de este programa ha sido el conocer, después de estudiar 377 trasplantes renales primarios de cadáver, 51 de ellos portadores del antígeno B8 y 326 B8 negativos, que se aprecia una mejor supervivencia del injerto en un periodo de cinco años en los casos B8 negativos. Según estos resultados, la presencia del antígeno B8 permite identificar un grupo de pacientes con alto riesgo y permite dispensarles una conducta terapéutica especial (Arce Bustabad 1990: 36-37).

Es interesante destacar que dentro del grupo de pacientes con trasplante y B8 positivos (51 casos), 25 de ellos también presentaban el antígeno A1. Los sujetos B8 positivo-A1 positivos tuvieron una mejor supervivencia del injerto que aquellos B8 positivos-A1 negativos (Arce Bustabad 1990: 37-38).

El haplotipo A1:B8 es de elevada frecuencia en poblaciones caucásicas. En Cuba, donde frecuentemente el B8 no se encuentra

asociado al A1, probablemente por el elevado grado de metizaje, este factor de riesgo puede ser más marcado (Arce Bustabad 1990: 38).

#### HLA Y ENFERMEDAD

Otro campo excitante de las investigaciones sobre HLA es el de la relación existente entre diferentes alelos con un amplio rango de enfermedades crónicas. Esta asociación se ha determinado al observar un incremento significativo en la frecuencia de un antígeno en la población enferma con respecto a un grupo de sujetos sanos. Un factor común de estas patologías es su posible etiología autoinmune.

El caso de la espondilitis anquilosante, uno de los más abordados en la literatura, parece confirmar la existencia de la susceptibilidad diferencial de algunos individuos a ciertas enfermedades, según la naturaleza de los alelos del HLA presentes en sus patrimonios genéticos.

Thomson (1983: 85-86), valiéndose de los resultados que obtuvieron diversos investigadores, apunta que en poblaciones caucásicas el antígeno B27 presenta una frecuencia de 92% en enfermos de espondilitis anquilosante y 9% en los controles. Describe diferencias significativas entre enfermos y controles en judíos, hindúes, iraníes, negros americanos y venezolanos.

Arce Bustabad (1990:61) refiere que en Cuba, en un grupo de 40 enfermos de la espondilitis anquilosante, la frecuencia fenotípica del B27 fue de 95%, mientras que en el grupo control normal (109 individuos) fue 5%. En este trabajo no se dividieron las muestras analizadas por razas; no obstante, el autor abre la interrogante sobre la posible incidencia negroide en la misma. Como se sabe, el B27 en la población negra africana es de baja ocurrencia.

Las frecuencias del antígeno B27 y la espondilitis anquilosante son reducidas en los negros norteamericanos en comparación con la población blanca, y no sólo esto, sino que en los negros con espondilitis es mucho menor que entre los blancos que la padecen (Thomson 1983: 86). Sachs y Brewerton sugirieron, en 1978, que la reducida frecuencia del B27 entre los negros norteamericanos con la enfermedad podría ser la evidencia para apoyar el concepto de que no es el B27 por sí mismo el que predispone a la enfermedad, sino un gene estrechamente ligado al locus HLA-B, y en fuerte desequilibrio con el B27 (Thomson 1983: 86).

Arce Bustabad (1990:61-62), al analizar la asociación entre antígenos HLA, raza y enfermedad, expresa que los antígenos A1 y B8, que han sido señalados como caucásicos, se encontraron significativamente elevados en un grupo total de pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, sólo el B8 lo estuvo en los enfermos blancos.

En la enfermedad celíaca, estos antígenos (A1 y B8) aumentan significativamente en el total de enfermos, pero no en los clasificados como blancos, como podría esperarse teniendo en cuenta la experiencia en poblaciones blancas europeas.

En la miasteni gravis, encontró que fue en el grupo de diez pacientes clasificados como negros donde se observó el incremento del antígeno B8, aunque sin significación estadística.

Concluye Arce Bustabad (1990: 78) que la marcada tendencia al mestizaje de la población cubana puede ofrecer una dimensión nueva para la comprensión de estas asociaciones y ser útil en el conocimiento de la inmunogenética de estas enfermedades, ya que permite estudiar los antígenos en ambientes genéticos diferentes al del grupo racial original donde se encuentra con más frecuencia.

El polimorfismo genético del Sistema HLA es el más amplio que hasta ahora se conoce en el ser humano. Sus aplicaciones en el trasplante de órganos, el conocimiento de los mecanismos de los trastornos autoinmunes y el control de la respuesta inmune son vastos. El HLA es de interés para los antropólogos por la amplia variación en sus loci y su implicación para la selección natural.

El estudio de los diferentes grupos raciales puede ser un gran aporte que nos permita adentrarnos en el mecanismo genético que opera en la susceptibilidad a las enfermedades asociadas al HLA, tanto cuando se piensa en la propia relación de la susceptibilidad con antígenos del sistema como cuando se sospecha de la asociación con un gene en la región del HLA. Los estudios intra e interpoblacionales pueden suministrar información valiosa.

Nuevas investigaciones en grupos mayores de controles normales y de enfermos, y apoyadas en un trabajo multidisciplinario de inmunólogos, antropólogos, genetistas y estadísticos, pueden hacer que la heterogeneidad racial de nuestra población sea una fuente novedosa de conocimientos, si se tiene en cuenta la alta tendencia al mestizaje que caracteriza a nuestro país.

## BIBLIOGRAFÍA

ARCE BUSTABAD, S.

- 1990 Inmunología clínica, con especial referencia a: inmunología del trasplante renal, inmunogenética, asociaciones de antígenos HLA y enfermedades, diagnóstico inmunoclínico de la nefritis lúpica. Tesis para el grado científico de doctor en Ciencias Médicas, Instituto de Nefrología, Cuba.

ARCE BUSTABAD, S. *ET AL.*

- 1980 "Compatibilidad HLA y raza. Su influencia en la evolución clínica del trasplante renal en Cuba". *Actualidad en nefrología* 4 (1): 3-80. Serie Información Temática, CNICM.

BOODMERW, W.F.

- 1972 "Evolutionary significance of HLA system". *Nature* 237: 139-146.

MARTÍNEZ FUENTES, A.J.

- 1981 Investigación sobre el crecimiento y desarrollo de la población escolar cubana y sus aplicaciones industriales. Tesis para el grado científico de candidato a doctor en Ciencias Biológicas, Universidad de La Habana, Cuba.

- 1984 "La validez de las clasificaciones raciales". *Punto de Referencia* 1: 34-40.

- 1987 *Antropología física: el hombre y su medio*. Editorial Científico-Técnica, 152 p., Cuba.

SÁNCHEZ-MAZA CUTANDA, A.

- 1990 Polimorphisme des systemes immunologiques Rhesus, GM et HLA et Histoire du peuplement humain, Suisse. These presente a la Faculte des Sciences del Universite de Geneve pour obtenir le grad du docteur en Sciences Biologiques, these no. 2418.

THOMSON, G.

- 1983 "The human histocompatibility system. Anthropological considerations". *American Journal of Physical Anthropology* 68: 81-89. Filadelfia.

