



Resúmenes de trabajos clínicos. VI Congreso AEXMUN

Genética de la longevidad

- Dr. Edmond J Yunis. Dana-Faber Cancer Institute, Harvard University, Boston, USA.

La involución del timo ocurre a edad menor en algunos individuos que en otros y es el resultado de interacciones complejas entre el medio ambiente y los patrones genéticos. Estas interacciones median la producción de defectos del sistema timodependiente que se asocian con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, cáncer e infecciones durante el envejecimiento.

Entre los patrones genéticos, el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es importante en determinar perfiles de causas de muerte y longevidad. Los alelos del CMH son marcadores de enfermedades y también de longevidad. En modelos experimentales algunas infecciones virales pueden cambiar los perfiles de longitud de la vida.

En el ratón la infección con virus de la hepatitis es latente por varias cepas y luego se activa cuando a los ratones se les realiza timectomía, sugiriendo que las células T se requieren para prevenir la activación de enfermedades virales. Los hallazgos en animales timectomizados son similares a los que se encuentran durante el envejecimiento. Por ejemplo, se encuentran autoanticuerpos en cepas susceptibles a enfermedades autoinmunes.

En cepas diferentes en haplotipos CMH se puede clasificar la importancia de determinar la longevidad. El H-2d se asocia con larga vida si los animales no son expuestos a infección con el virus Sendai, pero en animales expuestos a este virus el H-2b marca mayor longevidad que los animales H-2d. En estos experimentos se puede demostrar una asociación del haplotipo H-2d con el vigor de la respuesta inmunitaria de células T y la disminución de la incidencia de linfomas.

La genética de la longevidad es compleja. Se anticipa que los genes de la longevidad deben ser estudiados en varias bases genéticas y con varios factores

ambientales. Aún cuando se minimizan estas variables encontramos perfiles complejos de enfermedad y longevidad.

Genética del rechazo del trasplante de médula ósea. Contribución del sistema Hh

- Dr. Edmond J Yunis. Dana-Faber Cancer Institute, Harvard University, Boston, USA.

Los linfocitos T son mediadores del rechazo de alotrasplantes, médula ósea u órganos sólidos. Los linfocitos T que tienen el marcador CD4 (ayudadores) reconocen diferencias de aminoácidos en la región variable de los alelos del CMH de la clase II. Los linfocitos T que tienen el marcador CD8 (citotóxicos) reconocen diferencias de aminoácidos de la región variable de los alelos del CMH de la clase I. El sistema inmune de ambas células T (alorreactividad) controla el rechazo de trasplantes por medio de la producción de anticuerpos por las células CD4 o la proliferación de células citotóxicas CD8. La alorreactividad se puede medir usando la prueba de reacción mixta de linfocitos (RML)

Existe un segundo sistema de alorreactividad mediado por las células asesinas naturales (NK) que median las reacciones del donante contra el huésped. Se discutirá el sistema del Hh, histocompatibilidad hematopoyética en la alorreactividad. Este sistema requiere genes recesivos para su expresión en las células hematopoyéticas que reaccionan con células NK y los genes responsables de ello están en la región HLA-B y HLA-C del CMH.

Genética de la respuesta inmunitaria contra vacunas

- Dr. Edmond J Yunis. Dana-Faber Cancer Institute, Harvard University, Boston, USA.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) existe en animales para la producción de reacciones

inmunitarias que requieren células T. Porciones pequeñas de proteínas (péptidos) de tamaños pequeños unidos a la porción variable de los alelos del CMH son reconocidos por las células CD4 o células CD8 citotóxicas, productoras de citocinas de proliferación (IL-2).

Para la presentación a células CD4 se requiere alelos del CMH de la clase II en células presentadoras de antígenos. Para la presentación a células CD8 cualquier célula nucleada, principalmente con un péptido de una proteína endógena producto de infecciones virales, reconoce péptidos unidos a alelos del CMH clase I.

En la vacunación contra enfermedades virales existe respuesta inmunitaria involucrada los dos sistemas inmunitarios de la clase I y clase II. En general se cree que para que produzca reconocimiento por células CD4 y producción de anticuerpos es necesario

que un péptido de la vacuna se una a alelos de la clase II. Si existe deficiencia en la adherencia de péptidos de una infección viral a los alelos del CMH no se producen anticuerpos. Esto puede ocurrir por dos mecanismos: deficiencia de la adhesión del péptido al CMH o por deficiencia en las células CD4. Esta deficiencia puede ser por ausencia o agujeros en el repertorio de células T o por producción de interleukinas que regulan negativamente la presentación de péptidos como la I1-4 e IL-10 o la falta de producción de interleukinas que regulan positivamente la respuesta inmunitaria como I1-2, I1-12 el FN gamma.

En el caso de la vacunación contra la hepatitis B (proteína HBsAg) la respuesta inmunitaria se produce en el contexto de los alelos HLA-DR principalmente estimulando células CD4 por un péptido de 8 aminoácidos. La falta de respuesta es mediada por defectos de las células CD4 y no de la presentación antigénica.