
SISTEMA INMUNE Y GENÉTICA: UN ABORDAJE DIFERENTE A LA DIVERSIDAD DE ANTICUERPOS

Immune System and Genetics: A Different Approach to the Diversity of Antibodies

NUBIA ESTELA MATTA CAMACHO¹, Ph. D.

¹ Profesora Asociada, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. nemattac@unal.edu.co

Correspondencia: Nubia Estela Matta Camacho, Facultad de Ciencias,
Departamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia, Sede
Bogotá. nemattac@unal.edu.co. Teléfono: 57 1 316 50 00, ext 11337.
Fax: 57 1 316 53 10.

Presentado 2 de febrero de 2011, aceptado 20 de abril de 2011, correcciones 1 de julio de 2011.

RESUMEN

Es común encontrar en los libros de inmunología o de genética un capítulo con el título de “sistema inmune y genética”, sin embargo su asociación se centra en cómo la generación de anticuerpos rompió el paradigma “un gen, una proteína”, pues en el caso de la producción de anticuerpos, un gen produce millones de proteínas. El sistema inmune tiene muchos vínculos con la genética y la herencia; esta asociación se da porque cualquier sustancia o compuesto que produzca un organismo, es un antígeno potencial cuando es reconocido como extraño por el sistema inmune de otro organismo, sea este de la misma o de diferente especie. La producción de proteínas que potencialmente pueden ser antigénicas están ligadas al genotipo del individuo. La capacidad de responder y el tipo e intensidad de respuesta a antígenos también ha sido demostrado que están correlacionados con el genotipo del individuo en cuestión, así como deficiencias en las respuestas inmunes pueden estar asociadas con mutaciones o polimorfismos genéticos que resultan en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Este manuscrito busca presentar ejemplos de la relación sistema inmune - genética, en la misma dirección de la conferencia ofrecida para la cátedra de Sede “Todo lo que usted quiere saber de genética y nunca se atrevió a preguntar”.

Palabras clave: HLA, respuesta inmune, grupos sanguíneos, antígenos.

ABSTRACT

It is common to find in immunology or genetic books a chapter entitled “immune system and genetics”; this association focuses on how the generation of antibodies broke the paradigm “one gene, one protein”, since in this case one gene generates millions of proteins. However, the immune system has many more links to genetics and heredity. For example, any substance or compound produced by an organism can be a

potential antigen, when it is recognized as foreign by the immune system of another organism, belonging to the same or different species. The proteins, which are potentially antigenic are encoded by the individual's genotype. The ability of the immune system to respond to antigenic proteins, as well as the type and intensity of that response, are also correlated with the organism's genotype. In addition, deficiencies in the immune response may be associated with mutations or genetic polymorphisms, which result in susceptibility to infectious diseases.

Key words: HLA, immune response, blood groups, antigens.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico está constituido por órganos, células y sus productos. Los órganos se han definido como primarios (aquellos donde se producen y maduran células del sistema inmune), en el adulto: médula ósea y timo. En el primero de ellos se da la hematopoiesis, es decir la maduración de todas las líneas celulares tanto linfoide, mieloide como eritroide. De allí también viaja temprano en la embriogénesis un progenitor linfoide inmaduro hacia el timo, donde completa su desarrollo hasta convertirse en linfocito T funcional, por tal motivo, el timo también es considerado un órgano linfoide primario (Lichtman, 1981). La línea linfoide produce en su maduración: linfocitos T, linfocitos B, linfocitos asesinos naturales (NK por sus siglas en inglés) y células dendríticas de linaje linfoide. La línea mieloide produce monocitos que maduran a macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, o también células dendríticas. Cada una de estas células tiene una función vital dentro del proceso de reconocimiento y respuesta a un agente extraño denominado antígeno.

Dentro de los órganos linfoides secundarios se encuentran bazo, ganglios, placas de Peyer, amígdalas y adenoides (Erslev *et al.*, 1990). En ellos se almacenan células del sistema inmune y generalmente allí ocurren respuestas inmunitarias posteriores al encuentro del antígeno, donde se involucran procesos de fagocitosis, presentación de antígeno, generación de anticuerpos y citoquinas. Un antígeno es cualquier molécula originada de un organismo vivo o no, que es considerada extraña por un organismo que posea sistema inmunológico. En el sentido estricto dicha molécula será un inmunógeno, si es capaz de desencadenar una respuesta en el organismo aceptor u hospedero. La aclaración debe hacerse porque todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos. Esto quiere decir que a pesar de ser extraños, no son capaces de desencadenar una respuesta inmunológica. La capacidad de inducir tal respuesta inmunitaria, está asociada a factores como tamaño de la molécula, distancia filogenética con el organismo aceptor, complejidad de la molécula, vía de administración, dosis, etc. (Berzofsky y Berkower, 2003). Gracias al proceso de selección donde ocurre reconocimiento de antígenos propios (durante la maduración de células inmunes), las células maduras deben ser capaces de distinguir antígenos propios de extraños y activarse solo en respuesta a los últimos.

De tal manera, los antígenos pueden encontrarse en entidades complejas como virus, bacterias, parásitos, hongos o fracciones de ellos, hasta en moléculas como medicamentos o proteínas presentes en alimentos. Pueden penetrar por laceraciones en piel,

por vía respiratoria, digestiva, venosa y mucosas. El sistema inmune tiene un régimen de alarma mediado por sustancias químicas y células (como neutrófilos) que reconocen de primera mano agentes agresores o sustancias extrañas, y son estos los que se encargan de avisar a los demás miembros del sistema inmune para que se recluten o migren al sitio de la infección para evitar crecimiento, proliferación y dispersión de dichos agentes agresores.

¿CÓMO SABE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO QUE ALGO ES EXTRAÑO?

La capacidad de diferenciar antígenos propios de extraños, es el producto de estrictos procesos de selección, de células B y T; de tal manera que cuando son funcionales en la circulación, y encuentran un antígeno que no ha sido mostrado en su proceso de maduración, dichas células se pueden activar e inducir respuesta inmune.

El proceso de maduración celular que ocurre en los órganos linfoides primarios, es costoso en términos de vida celular, pues gran porcentaje de las células que no logran selección positiva mueren por apoptosis (muerte celular programada). Durante esta maduración las células deben ser capaces de reconocer sus propias moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) presentando péptidos propios, pero no deben activarse (Palmer, 2003). Este proceso es posible porque, los antígenos propios pueden ser presentados como un “bufé” para que sean reconocidos por células que están en el proceso de maduración; se ha demostrado que esta capacidad de presentar antígenos de manera ectópica en el timo, está asociada con la expresión de un factor de transcripción denominado AIRE (Derbinski *et al.*, 2001; Taniguchi y Anderson, 2011). De esa manera cuando una célula madura, es decir, su proceso ha sido exitoso y está cumpliendo su función en la periferia al encontrar células con un CMH extraño (Ej. células de un trasplante) o un antígeno, dispara una serie de mecanismos que conducen a lo que se denomina activación y puede desencadenar procesos encaminados a limpiar ese agente sea fagocitándolo, marcándolo para ser fagocitado (opsonización), o destruyéndolo como es el caso de la muerte producida por linfocitos T citotóxicos o células NK.

El reconocimiento de un antígeno también puede ser mediado por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), estas son moléculas que están presentes en virus, bacterias, hongos, parásitos y que no existen en el humano, por tal motivo son fácilmente reconocidas como extrañas (Akira *et al.*, 2006). En el organismo aceptor u hospedero existen receptores para tales moléculas, conocidos como receptores de reconocimiento de patrones o PRRs que se encuentran ubicados sobre la membrana celular, en plasma o intracelularmente; esta amplia distribución asegura que sea posible detectar antígenos que han penetrado al organismo por diversas vías (Akira *et al.*, 2006). Dentro de los PRRs más conocidos se encuentran los receptores *Toll-like* (TLR), similares a aquellos descritos en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, donde también se ha demostrado su papel en inmunidad (Khush *et al.*, 2001). Estos receptores pueden reconocer diferentes PAMPs y activar segundos mensajeros que desencadenan respuesta inmune (O’Neill, 2006).

¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS RESPUESTAS INMUNES?

La respuesta inmune es un conjunto de eventos que ocurren desde el momento mismo del reconocimiento del determinante antigénico por parte de una célula inmune o un PRR. Pueden ser clasificadas como primarias o secundarias dependiendo de si se ha

tenido contacto con el antígeno previamente o no, también se pueden clasificar según el tipo de respuesta en celular y humoral.

La respuesta inmune celular es mediada por células T y sus productos las citoquinas, que también son producidas por otras por células del sistema inmune. Las citoquinas pueden actuar localmente de manera autocrina o paracrina, pueden tener efectos sinérgicos o antagónicos entre sí, y también potenciar la destrucción de microorganismos o por el contrario, inducir inmunosupresión (Goldsby *et al.*, 2004). La respuesta inmune humoral es aquella mediada por células B diferenciadas a células plasmáticas productoras de anticuerpos; estos tienen afinidad por el o los determinantes antigénicos que los indujeron, de esta manera son claves en el reconocimiento y control de patógenos (Hardy, 2003).

No existe un único tipo de respuesta ante un antígeno, siempre van a encontrarse productos como anticuerpos y citoquinas inducidas por un mismo antígeno. Sin embargo, el inducir respuesta inmune no significa protección, porque dicha respuesta puede no ser suficiente o adecuada para mediar la destrucción del agente agresor. Producto de la respuesta inmune puede generarse memoria inmunológica, acompañado de la expansión clonal de linfocitos B que reconocieron el antígeno, esto permite almacenar un clon o clones de células específicas para dicho antígeno que estarán listas para realizar una respuesta más rápida y de características diferenciales a la respuesta inmune primaria, que puede proteger al organismo de sufrir la enfermedad.

La respuesta inmune también puede ser clasificada como innata y adquirida. En la primera de ellas están involucrados todos los mecanismos, células y moléculas que tienen la capacidad de reconocer o impedir la entrada de un antígeno sin necesidad de un encuentro previo con el mismo. El pH de mucosas, la piel, la temperatura entre otras, son barreras innatas que limitan la entrada de patógenos a nuestro cuerpo; sin embargo, si estos logran ingresar, entonces intervienen moléculas del complemento, moléculas de membrana y células fagocíticas que median un reconocimiento y activación de la respuesta inmunitaria (Medzhitov, 2003). Estos mecanismos de reconocimiento y respuesta son los mismos independientemente del tipo de antígeno, por tal motivo se le ha llamado también de baja especificidad. La respuesta inmune adquirida o adaptativa por su parte, hace referencia a una respuesta específica frente al antígeno que la indujo, esta respuesta tarda en producirse en una primoinfección. Sin embargo, es más rápida y de mayores proporciones en exposiciones posteriores. El encuentro con un antígeno puede darse de manera natural o de manera dirigida mediante vacunas. Existe una gran variedad de formas de vacunación, pero en términos generales buscan promover una respuesta específica ante un antígeno o grupo de antígenos, evitando que el individuo sufra la enfermedad.

¿QUÉ PRODUCTOS DEL CUERPO, CODIFICADOS POR EL GENOMA PUEDEN SER ANTÍGENOS?

Como se mencionó previamente el potencial de antígenos producidos por un organismo es enorme, y eventualmente muchas de estas moléculas se comportan como antígenos e inmunógenos cuando entran en contacto con otro organismo que no las posee. A continuación se mencionarán dos ejemplos de moléculas codificadas por el genoma y que son inmunógenos de gran importancia en transfusión y trasplante.

Antígenos de los grupos sanguíneos. Existen 26 grupos sanguíneos; estos son moléculas

que pueden estar ancladas a la superficie de eritrocitos, expresadas en el endotelio vascular o incluso solubles en plasma. Se han clasificado en grupos sanguíneos mayores y menores, de acuerdo a su capacidad inmunogénica cuando son transfundidos a un organismo receptor. Los grupos sanguíneos mayores son el sistema ABO, y el sistema Rh. La tipificación de estos dos grupos y la compatibilidad entre donante y receptor es mandatorio en una transfusión sanguínea.

El sistema de grupos sanguíneos ABO, es codificado por un locus con tres alelos ubicado en el cromosoma 9, donde A y B son dominantes con respecto a O, A y B son codominantes A-B, y el alelo O es recesivo. Los grupos A y B se originan por la modificación de una molécula precursora denominada sustancia H constituida por glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, galactosa y fucosa, que está presente en 99,9% de la población (Wagner y Flegel, 1997). Esta molécula puede sufrir modificaciones o no, dependiendo de sí, se ha heredado un gen que codifique para una enzima que permita realizar la transferencia de un nuevo azúcar al precursor. Si la sustancia H no es modificada, este individuo será hemoclasificado como grupo sanguíneo O. Si se hereda la enzima N-acetilgalactosaminiltransferasa se pegará N-acetilgalactosamina a la sustancia H y se generará el grupo sanguíneo A. Si se hereda la enzima D-galactosiltransferasa entonces será catalizada la transferencia de galactosa a la sustancia H y se originará el grupo B. Si el individuo ha heredado los genes que codifican para las dos enzimas entonces su grupo sanguíneo será AB (Lee y Reid, 2000; Watkins, 1980). Esta es la explicación para que las personas de grupo sanguíneo O sean donantes universales, pues todos los demás grupos sanguíneos tienen la molécula precursora que es la molécula H y no es reconocida como extraña; así mismo las personas de grupo sanguíneo AB son llamadas receptores universales pues no reconocen como extraña ninguna molécula ni A, ni B ni O. Existen anticuerpos naturales contra antígenos A y B, es decir pueden existir anticuerpos en un individuo que nunca ha sido transfundido con sangre incompatible; esto es originado por la amplia ocurrencia de este tipo de antígenos en varios microorganismos, en especial flora bacteriana (Springer, 1971).

El grupo sanguíneo Rh, se denomina así porque sus primeros análisis fueron realizados en *Macacus rhesus* (hoy llamado *Macaca mulatta*). Es un complejo de dos genes ligados ubicados en el cromosoma 1, que tienen la forma dominante DCE con sus respectivos alelos dce, es decir una persona puede tener cualquier combinación de esos tres genes con sus alelos (Chérif-Zahar *et al.*, 1991). El tipo de herencia es dominante esto significa que un individuo D/d será Rh positivo. Sin embargo, existe una gradación en la reacción de aglutinación (que permite la clasificación) pasando de individuos Rh negativo en individuos (dce/dce) a leve y fuertemente positivo, asociado con el número de alelos dominantes DCE en el individuo (Avent y Reid, 2000).

Estos antígenos Rh y en menor proporción los antígenos ABO pueden estar involucrados en la enfermedad denominada eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido producida por incompatibilidad de grupo sanguíneo en el embarazo (Lacey *et al.*, 1983, Heddle *et al.*, 1993). En embarazos normales, se ha demostrado que ocurre circulación de glóbulos rojos del feto en la sangre de la madre. Aunque hay mecanismos que impiden que un embrión sea reconocido como extraño durante el embarazo y por tanto impiden su rechazo (Yranzo, 2004), los antígenos de grupos sanguíneos pueden estimular la producción de anticuerpos en la madre, con cantidades

tan pequeñas como 0,1 mL (Jones *et al.*, 2004). La activación del sistema inmune ocurre si existen diferencias en los antígenos de grupos sanguíneos, por ejemplo si la madre es grupo sanguíneo O y el niño es grupo sanguíneo A o B o AB, o si la madre es Rh negativa y su hijo es Rh positivo. Debido a que los antígenos AB y Rh positivo son dominantes, el feto tendrá antígenos de los que carece la madre, por tal motivo, dichos antígenos serán reconocidos como extraños cuando entren eritrocitos del feto a la circulación materna, y se iniciará el proceso de respuesta inmunitaria. En el primer embarazo ocurre lo que se denomina sensibilización, es decir, el sistema inmune de la madre reconoció o encontró por primera vez dichos antígenos y produce la respuesta inmune primaria caracterizada por producción de gran cantidad de inmunoglobulina M. Esta inmunoglobulina es una proteína en su mayoría pentamérica de gran tamaño que no puede atravesar placenta (Ehrenstein y Notley, 2010); de esta forma el feto y sus glóbulos rojos no son alcanzados por los anticuerpos producidos por la madre y el primer bebé no tiene riesgo. Sin embargo, en un segundo embarazo con las mismas condiciones de incompatibilidad, el sistema inmune de la madre se encuentra sensibilizado y esta vez responderá más rápido (respuesta inmune secundaria) y producirá en mayor concentración otro tipo de inmunoglobulina, IgG, que es monomérica y tiene la capacidad de atravesar placenta, por tal motivo existe riesgo inminente para el bebé. Desde 1970 existe un tratamiento profiláctico, una inmunoglobulina anti-D que disminuye en gran proporción los riesgos del segundo y sucesivos embarazos (Bowman *et al.*, 1978; Liunbruno *et al.*, 2010).

Antígenos de Leucocitos Humanos (HLA). También denominado complejo mayor de histocompatibilidad mencionado previamente; es un sistema altamente polimórfico; sus genes se encuentran ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 del humano y codifican para glicoproteínas ancladas a la membrana celular. Existen tres clases de HLA: las moléculas clase I y clase II son las más importantes en la presentación de antígenos propios y extraños y en inmunidad de trasplantes. Las moléculas clase III codifican para algunas proteínas involucradas en procesos de respuesta inmune, pero no en presentación de antígeno. Las moléculas clase I se encuentran en todas las células nucleadas del cuerpo y pudieran ser comparadas con nuestro número de identificación, pues cada individuo expresa en su membrana una combinación de alelos paternos y maternos, pero debido al gran polimorfismo o formas alternativas del gen, a nivel poblacional, es muy poco probable que otro individuo en la población tenga esa misma combinación expresada sobre sus membranas celulares. El número de alelos es tan alto que los últimos reportes refieren desde 82 variantes alélicas para HLADPB1 hasta 580 alelos para HLA-B (Ahmed *et al.*, 2007); esto significa que para HLA-B, una persona puede expresar una o dos variantes alélicas de las 580 posibles en la población. La región donde se ubican los genes del HLA es reconocida como la región más variable del genoma humano (Horton *et al.*, 2008).

Esta es básicamente la razón por la que es tan difícil conseguir un donante compatible de cualquier órgano, porque cada individuo tiene su propia identificación y es muy poco probable que por azar que otra persona porte la misma combinación. La presencia de un órgano de un donante con una combinación de alelos de HLA muy diferente será reconocida como extraña y esto desencadenará las respuestas inmunitarias que llevan a la destrucción del órgano trasplantado. Existen actualmente bancos

de donantes que buscan encontrar combinaciones de alelos cercanas a las que necesita un receptor de órgano, lo que acompañado de tratamientos con medicamentos inmunosupresores disminuye las respuestas de rechazo en el individuo receptor del órgano (Strober *et al.*, 2000).

El HLA tiene herencia codominante, lo que significa que se expresan y pueden ser detectadas en el individuo las dos posibilidades de cada molécula de HLA heredadas desde sus padres. Otra característica importante, es que sus genes se encuentran ligados, es decir tienen gran probabilidad de heredarse en bloque de padres a hijos (por una muy baja recombinación meiótica). Por tal motivo es más probable que se pueda encontrar un donante en los hermanos completos de una misma familia, pues existe un 25% de probabilidad que por azar un hermano comparta la misma combinación de moléculas de HLA con su otro hermano.

Los antígenos HLA no solo deben considerarse pieza clave en trasplantes, sino también en pacientes politransfundidos y en mujeres múltiparas. En estos individuos anticuerpos anti-HLA pueden causar resultados falsos positivos en pruebas de diagnóstico de laboratorio como Elisa (ensayo de inmunoabsorción enzimática) para HIV; debido a que los virus deben ser cultivados en leucocitos y en el proceso de gemación de éstos, se pueden capturar algunas moléculas de HLA (de leucocitos), los anticuerpos presentes en el suero de la persona que se realiza la prueba, pueden tener reacción cruzada con dichas moléculas de HLA y por tanto obtenerse una prueba falsa positiva. Por otro lado, pacientes politransfundidos con sangre completa, es decir con leucocitos, tienen mayor riesgo de rechazo de trasplantes, por la presencia de anticuerpos anti-HLA (Beck, 2009). Las moléculas de HLA son clave en el proceso de presentación de antígeno, que es un paso inicial en el proceso de defensa, pero a su vez debido a su carácter proteico y gran polimorfismo cuando ingresan a otro organismo se comportan como antígenos. Estos fueron solo dos ejemplos de cómo moléculas codificadas con información presente en el genoma de un organismo, pueden comportarse como antígenos, incluso en individuos de la misma especie, si son reconocidos como extraños.

¿QUÉ SIGNIFICA TENER PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A UNA RESPUESTA INMUNE ALTERADA?

La respuesta inmune es un fenómeno complejo multifactorial, que involucra no solo la funcionalidad de todo el sistema inmune, sino que es afectada por factores como el genotipo del individuo, el genotipo del agente agresor, edad, estado nutricional, infecciones concomitantes, etc. Por tal motivo no puede analizarse de manera individualizada. Como se mencionó previamente, el sistema inmune está constituido por células y órganos que deben tener condiciones apropiadas para que puedan cumplir su función. Por tal motivo, cualquier alteración en un órgano, en procesos de maduración celular, en moléculas de superficie o en moléculas de señalización, puede conducir a una respuesta inmune inapropiada y por consiguiente, a mayor susceptibilidad o incluso incapacidad de responder a ciertos agentes infecciosos. También se ha demostrado que genes involucrados en cascadas de activación como el complemento, coagulación o inflamación, pueden estar asociados con susceptibilidad a ciertas enfermedades o infecciones. Alteraciones en los niveles de expresión de lectinas (moléculas de reconocimiento de gran importancia en la inmunidad innata, pues reconocen con alta afinidad carbohidratos presentes en microorganismos), también han sido asociadas con deficiencias

en respuesta inmune (Thompson y Williams, 2005; Bellamy, 2008). Entre las enfermedades asociadas con alteración en lectinas se cuentan fibrosis quística, hepatitis B crónica y leishmaniasis visceral (Garred *et al.*, 1999; Santos *et al.*, 2001; Chong *et al.*, 2005). Por otro lado, no solo alteraciones en moléculas o proteínas pueden generar susceptibilidad. Se ha demostrado que existen proteínas funcionales que son polimórficas y algunas de estas variables a pesar de que cumplan con su función y se produzcan en el momento y lugar adecuado, su presencia puede estar asociada con predisposición a sufrir patologías o alteraciones en la respuesta inmune. El sistema HLA ha sido ampliamente analizado y efectivamente se han encontrado ciertas variantes alélicas o polimorfismos de genes clase I y II asociados estadísticamente con susceptibilidad a diversas enfermedades causadas por virus, bacterias, protozoarios y helmintos (Thursz *et al.*, 1997; Carrington *et al.*, 1999; Stephens, 2008; Blackwell *et al.*, 2009); el desorden inflamatorio crónico, espondilitis anquilosante y su asociación con HLA B27 ha sido usado como modelo para estudiar dicha asociación. Tales polimorfismos pueden ser tan pequeños como la variación en un solo nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphism*) o inserciones/delecciones (indels), que pueden estar ubicados en la región promotora o en la secuencia del gen y producir cambios conformacionales o también a nivel de expresión de la proteína (Sutherland y Russell, 2005; Suffredini y Chanock, 2006). Incluso polimorfismos del HLA, son considerados actualmente como determinantes en la respuesta a vacunas (Newport *et al.*, 2004). Así mismo, también existe amplia evidencia de las relaciones de susceptibilidad o cronicidad de enfermedades con polimorfismos en genes de citoquinas (Wang *et al.*, 2004; Carregano *et al.*, 2010).

Los recientes avances de conocimiento de la relación parásito-hospedero, como el desarrollo de metodologías moleculares, de estudios de asociación amplios del genoma (GWA por sus siglas en inglés) y herramientas de bioinformática, han permitido establecer asociación de genes con susceptibilidad a una enfermedad. Aunque la respuesta inmune es compleja y probablemente para su control se involucren muchos genes con efecto aditivo sobre el fenotipo, estos proyectos buscan encontrar genes candidatos, mutaciones o polimorfismos en genes determinantes en susceptibilidad a desarrollar una dolencia y en general éstos han sido denominados marcadores moleculares asociados a enfermedad. Encontrar estos marcadores es importante porque puede ayudar a entender la etiología de tales dolencias, evaluar y proponer medidas preventivas, ayudar a dirigir el estudio y desarrollo de medicamentos y tratamientos más eficaces.

CONCLUSIONES

Las asociaciones entre sistema inmune y genética son amplias, interdependientes y complejas. Siendo los eventos de reconocimiento y respuesta inmune afectados directamente por la información genética del individuo u hospedero. Es clara la evidencia que demuestra que el genotipo del microorganismo o patógeno resulta importante en modular la respuesta inmune del hospedero, pero otros factores medioambientales también afectan el resultado final de todo el proceso de respuesta. El genotipo de un individuo contiene y dicta la información para la síntesis proteica y de otras moléculas que pueden comportarse como antígeno cuando son reconocidos como extraños por el sistema inmune de otro individuo. Actualmente la investigación busca y ha encontrado marcadores

moleculares asociados con susceptibilidad al desarrollo de enfermedades; tales estudios redundan en el conocimiento de causas, prevención y tratamiento de las mismas.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a la Dirección Académica y a la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia por promover y financiar la Cátedra de Sede José Celestino Mutis titulada: todo lo que usted quiere saber de genética y nunca se atrevió a preguntar; a Tatiana Ávila y Lina María Caballero por su apoyo logístico.

BIBLIOGRAFÍA

AHMED N, DAWSON M, SMITH C, WOOD E. Transfusion and Transplantation. En: Biology of Disease. Taylor and Francis Group Ed; 2007. p.127-155.

AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell. 2006;124;783-801.

AVENT ND, REID ME. The Rh Blood Group System: A Review. Blood. 2000;95:375-387.

BECK N. Transfusión Related Problems. In: Diagnostic Hematology. Springer; 2009. p. 407-423.

BELLAMY R. Mannose-Binding Lectin Genes. En: Kaslow RA, McNicholl JM, Hill AVS, editors. Genetic Susceptibility to Infectious Disease. 1 ed. Oxford University Press; 2008. p. 137-150.

BERZOFKY JA, BERKOWE JJ. Immunogenicity and Antigen Structure. En: Paul WE editor. Fundamental Immunology. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2003. p. 631-684.

BOWMAN JM, CHOWN B, LEWIS M, POLLOCK JM. Rh Isoimmunization During Pregnancy: Antenatal Prophylaxis. Can Med Assoc J. 1978;118:623-627.

BLACKWELL JM, JAMIESON SE, BURGNER D. HLA and Infectious Diseases. Clin Microbiol Rev. 2009;22:370-385.

CARREGANO F, CARTA A, CORDEIRO JA, LOBO SM, TAJARA DA SILVA EH, LEOPOLDINO AM. Polymorphisms IL10-819 and TLR-2 are Potentially Associated with Sepsis in Brazilian Patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010;105:649-656.

CARRINGTON M, G NELSON, MARTIN M, KISSNER T, VLAHOV D, GOEDERT J, KASLOW R, BUCHINDER S, HOOTS K, O'BRIEN S. HLA and HIV-1: Heterozygote Advantage and B*35-Cw*=4 Disadvantage. Science. 1999;283:1748-1752.

CHONG WP, TO YF, IP WK, YUEN MF, POON TP, WONG WH, LAI CL, LAU YL. Mannose-binding Lectin in Chronic Hepatitis B Virus Infection. Hepatology. 2005;42:1037-1045.

CHÉRIF-ZAHAR B, MATTEI MG, LE VAN KIM C, BAILLY P, CARTRON J-P, COLIN Y. Localization of the Human Rh Blood Group Gene Structure to Chromosome Region 1p34.3-1p36.1 by *in situ* Hybridization. Hum Genet. 1991;86:398-400.

DERBINSKI J, SCHULTE A, KYEWSKI B, KLEIN L. Promiscuous Gene Expression in Medullary Thymic Epithelial Cells Mirrors the Peripheral Self. Nat Immunol. 2001;2:1032-1039.

EHRENSTEIN MR, NOTLEY CA. The Importance of Natural IgM: Scavenger, Protector and Regulator. *Nature*. 2010;10:778-786.

ERSLEV A, LITCTMAN MA, NICHOLS WS, CHISARI FV, TAVASSOLI M. Structure and Function fo Hemopoietic Organs. En: William JW, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA. *Hematology*. 4 ed. McGraw-Hill; 1990. p. 37-54.

JONES ML, WRAY J, WIGHT J, CHILCOTT J, FORMAN K, TAPPENDEN P, BEVERLEY C. A Review of the Clinical Effectiveness of Routine Antenatal Anti-D Prophylaxis for Rhesus-negative Women who are Pregnant. *BJOG*. 2004;111:892-902.

GARRED P, PRESSLER T, MADSEN HO, FREDERIKSEN B, SVEJGAARD A, HØIBY N, SCHWARTZ M, KOCH C. Association of Mannose-binding Lectin Gene Heterogeneity with Severity of Lung Disease and Survival in Cystic Fibrosis. *J Clin Invest*. 1999;104:431-437.

GOLDSBY RA, KINDT TJ, OSBORNE BA, KUBY J. Citoquinas. En: *Inmunología*. 5 Ed. Mc Graw Hill editores; 2004. p. 293-315.

HARDY RR. B-Lymphocyte Development and Biology. En: Paul WE editor. *Fundamental Immunology*. 5 ed. Lippincott Willimans & Wlinkins. Philadelphia; 2003. p. 195-226.

HEDDLE NM, KLAMA L, FRASSETTO R, O'HOSKI P, LEAMAN B. A Retrospective Study to Determine the Risk of red Cell Alloimmunization and Transfusion During Pregnancy. *Transfusion*. 1993;33:217-220.

HORTON R, GIBSON R, COGGILL P, MIRETTI R, ALLCOCK J, ALMEIDA J, *et al*. Variation Analysis and Gene Annotation of Eight MHC Haplotypes the MHC Haplotype Project. *Immunogenetics*. 2008;60:1-18.

KHUSH RS, LEULIER F, LEMAITRE B. *Drosophila* Immunity: Two Paths to NF- B. *Trends Immunol*. 2001;22:260-264.

LACEY PA, CASKEY CR, WERNER DJ, MOULDS JJ. Fatal Hemolytic Disease of a Newborn Due to Anti-D in an Rh-positive Du Variant Mother. *Transfusion*. 1983;23:91-94.

LEE AH, REID ME. ABO Blood Group System: A Review of Molecular Aspects. *Immunohematology*. 2000;16:1-6.

LICHTMAN MA. The Ultrastructure of the Hemopoietic Environmental of the Marrow: A Review. *Exp Hematol*. 1981;9:391-410.

LIUMBRUNO GM, D'ALESSANDRO A, REA F, PICCININI V, CATALANO L, CALIZZANI G, *et al*. The Role of Antenatal Immunoprophylaxis in the Prevention of Maternal-foetal Anti-Rh (D) Alloimmunisation. *Blood Transfus*. 2010;8:8-16.

MEDZHITOV R. Innate Immune System. En: Paul WE editor. *Fundamental Immunology*. 5 ed. Lippincott Willimans & Wlinkins. Philadelphia; 2003. p. 497-518.

NEWPORT MJ, GOETGHEBUER T, WEISS H A, WHITTLE H, SIEGRIST C A, MARCHANT A. Genetic Regulation of Immune Responses to Vaccines in Early Life. *Genes Immun*. 2004;5:122-129.

O'NEILL LAJ. How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:3-9.

PALMER E. Negative Selección-clearing Out the Bad Apples from the T-cell Repertorio. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:383-391.

SANTOS IK, COSTA CH, KRIEGER H, FEITOSA MF, ZURAKOWSKI D, FARDIN B, GOMES RB, WEINER DL, HARN DA, *et al*. Mannan-binding Lectin Enhances Susceptibility to Visceral Leishmaniasis. *Infect Immun*. 2001;69:5212-5215.

SPRINGER GF. Blood Group and Forssman Antigenic Determinants Shared between Microbes and Mammalian Cells. *Prog allergy*. 1971;9:77.

STEPHENS HA. MHC Class I and Related Genes. En: Kaslow RA, McNicholl JM, Hill AV editors. *Genetic Susceptibility to Infectious Disease*. 1 ed. Oxford University Press; 2008. p. 47-61.

STROBER S, BENIKE C, KRISHNASWAMY S, ENGLEMAN EG, GRUMET FC. Clinical Transplantation Tolerance Twelve Years after Prospective Withdrawal of Immunosuppressive Drugs: Studies of Chimerism and Anti-donor Reactivity. *Transplantation*. 2000;69:1549-1554.

SUFFREDINI AF, CHANOCK SJ. Genetic Variation and the Assessment of Risk in Septic Patients. *Intens Care Med*. 2006;32:1679-1680.

SUTHERLAND AM, RUSSELL JA. Issues with Polymorphism Analysis in Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2005;15(S7):S396-402.

TANIGUCHI RT, ANDERSON MS. The Role of Aire in Clonal Selection. *Immunol Cell Biol*. 2011;89:40-44.

THOMPSON SP, WILLIAMS DB. Delineation of the Lectin Site of the Molecular Chaperone Calreticulin. *Cell Stress Chaperones*. 2005;10:242-251.

THURSZ MR, THOMAS HC, GREENWOOD BM, HILL AV. Heterozygote Advantage for HLA Class-II Type in Hepatitis B Virus Infection. *Nat Genet*. 1997;17:11-12.

YRANZO NL. Inmunobiología del embarazo: mecanismos celulares y moleculares involucrados en el mantenimiento de la unidad maternofoetal. En Rabinovich GA editor. *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina*. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires. Argentina. 2004;p.351-358.

WAGNER FF, FLEGEL WA. Polymorphism of the h Allele and the Population Frequency of Sporadic Nonfunctional Alleles. *Transfusion*. 1997;37:284-290.

WANG C, TANG J, SONG W, LOBASHEVSKY E, WILSON CM, KASLOW RA. HLA and Cytokine Gene Polymorphisms are Independently Associated with Responses to Hepatitis B Vaccination. *Hepatology*. 2004;39:978-988.

WATKINS WM. Biochemistry and Genetics of the ABO, Lewis and P blood group sistemas. *Adv Hum Genet*. 1980;10:1-136.