

El sistema HLA, passaport biològic de l'homo sapiens

El sistema HLA (human leucocyte antigen) agrupa les molècules que codifica un grup de gens anomenat també complex major d'histocompatibilitat i que és diferent d'una persona a una altra. Aquesta diferència explicaria el distint comportament de cadascun de nosaltres enfront d'una mateixa malaltia; i també obre la possibilitat que en un futur no massa llunyà hom pugui identificar des de la infantesa els factors de risc de cadascun de nosaltres davant una malaltia específica.

Al llarg dels vint darrers anys la immunologia ha esdevingut certament revolucionària pel que fa al concepte de la diversitat biològica. Malgrat que hom coneixia des de fa temps l'existència de diferents grups sanguinis, el coneixement de llur variabilitat va romandre bastant minso davant el nombre exuberant de determinades estructures cel·lulars de tipus polimorfe. Avui sabem que la major part de les nostres cèl·lules tenen disposades en bateria un seguit de molècules altament polimorfes i que són diferents d'una persona a una altra. Aquestes molècules són codificades per un grup de gens (el complex d'histocompatibilitat) que en l'home s'anomena sistema HLA (human leucocyte antigen). Cadascun d'aquests gens pot presentar-se sota una vintena de formes diferents, i cadascun de nosaltres rep com a mínim sis molècules de cadascun dels nostres genitors. La combinació de totes aquestes possibilitats fa que el nombre de variants en cada individu sigui gairebé únic i, per

tant, que cadascú posseeixi un grup HLA específic, la qual cosa ens atorga una mena de passaport únic i intransferible. Per a què aquest polimorfisme? Creiem que fonamentalment per a garantir la continuïtat de l'espècie. En cas d'epidèmia sempre hi haurà un nombre d'individus que podran resistir la

(Cadascú posseeix un grup HLA específic, que ens atorga una mena de passaport únic i intransferible)

malaltia i, per tant, garantir la nostra perpetuïtat. La correcta comprensió de tot això representa sens dubte un dels reptes més punyents de la biologia moderna ja que permet endegar nous camps de recerca, tant fonamental com aplicada. Aquestes minúscules estructures que es troben a la superfície dels limfòcits foren inicialment negligides creient que com a màxim es

tractava d'un nou grup sanguini relacionat d'alguna manera amb els glòbuls blancs de la sang i no amb els vermells. Nogensmenys, quan se'n va confirmar la presència en el conjunt dels teixits de l'organisme humà, aquestes estructures van demostrar llur importància capital en els processos de trasplantament d'òrgans (rebuig). De resultes d'aquest fet, les estructures del sistema HLA foren anomenades "antígens d'histocompatibilitat", expressió no del tot reeixida atès que llur veritable funció és molt més àmplia. A partir d'aquest moment i durant un llarg període de temps, l'interès resta centrat en la influència d'aquestes molècules en el resultat dels trasplantaments d'òrgans; molt especialment els de pell i els de ronyó. De tota manera, abans d'arribar en aquest punt calgué convèncer la comunitat científica, mitjançant l'ajut de nombroses estadístiques, de com era fonamental la compatibilitat HLA pel que feia a l'evolució posterior dels trasplantaments.

Fig. 1

Limfòcit humà observat amb microscopi electrònic. A la perifèria de la cèl.lula, la part ennegrida correspon a les molècules d'histocompatibilitat.

Fig. 2

Hibridomes observats amb microscopi electrònic escandallador.

Actualment, un gran nombre d'investigadors treballen arreu del món per tal de trobar la manera de resoldre el problema del rebuig en els trasplantaments. L'estudi de la reacció al·logènica ha estat extraordinàriament profitós per a la biologia, ja que ha permès establir un model de treball per a la major part de les reaccions immunològiques. El reconeixement de la importància fisiològica fonamental del sistema HLA ha permès tanmateix començar a comprendre els mecanismes que hi entren en relació. En el moment en què les cèl.lules del sistema immunitari reconeixen l'existència en l'organisme d'elements estranys, desenvolupen un mecanisme cooperatiu intercel.lular extremament subtil que en l'un sentit és de defensa i en l'altre de tolerància. En aquest punt, els antígens d'histocompatibilitat desenvolupen un codi que permet a les cèl.lules del sistema immunitari reconèixer-se entre elles i contribuir a una resposta global immunològica tot i discriminar els agents estranys. Atès que els antígens d'histocompatibilitat són implicats en la major part de les reaccions de defensa de l'orga-

Calgué convèncer la comunitat científica, de com era fonamental la compatibilitat HLA en l'evolució posterior dels trasplantaments

nisme, sembla molt lògic cercar un vincle genètic entre antígens i malalties. D'ençà que fou establert aquest fet, és a dir, la correspondència entre la malaltia de l'artritis anquilosant i l'antigen anomenat HLA-B27, el nombre de correspondències ha anat augmentant fins a arribar a comptar-ne a hores d'ara més d'una cinquantena. Els estudis comparatius de grups HLA perme-

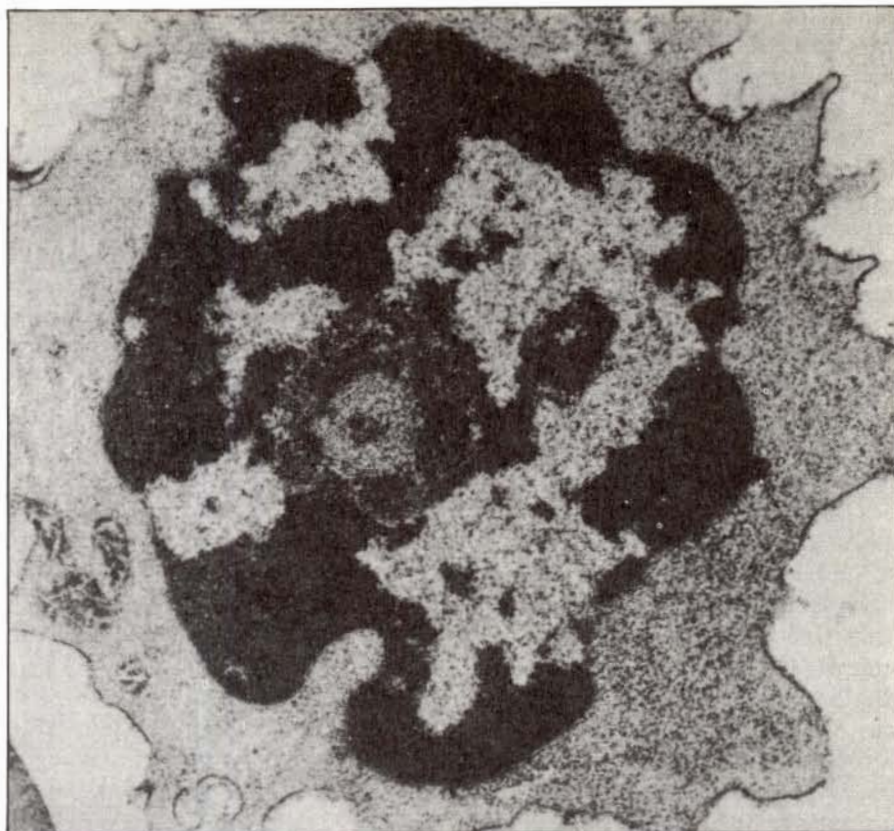


Fig. 1

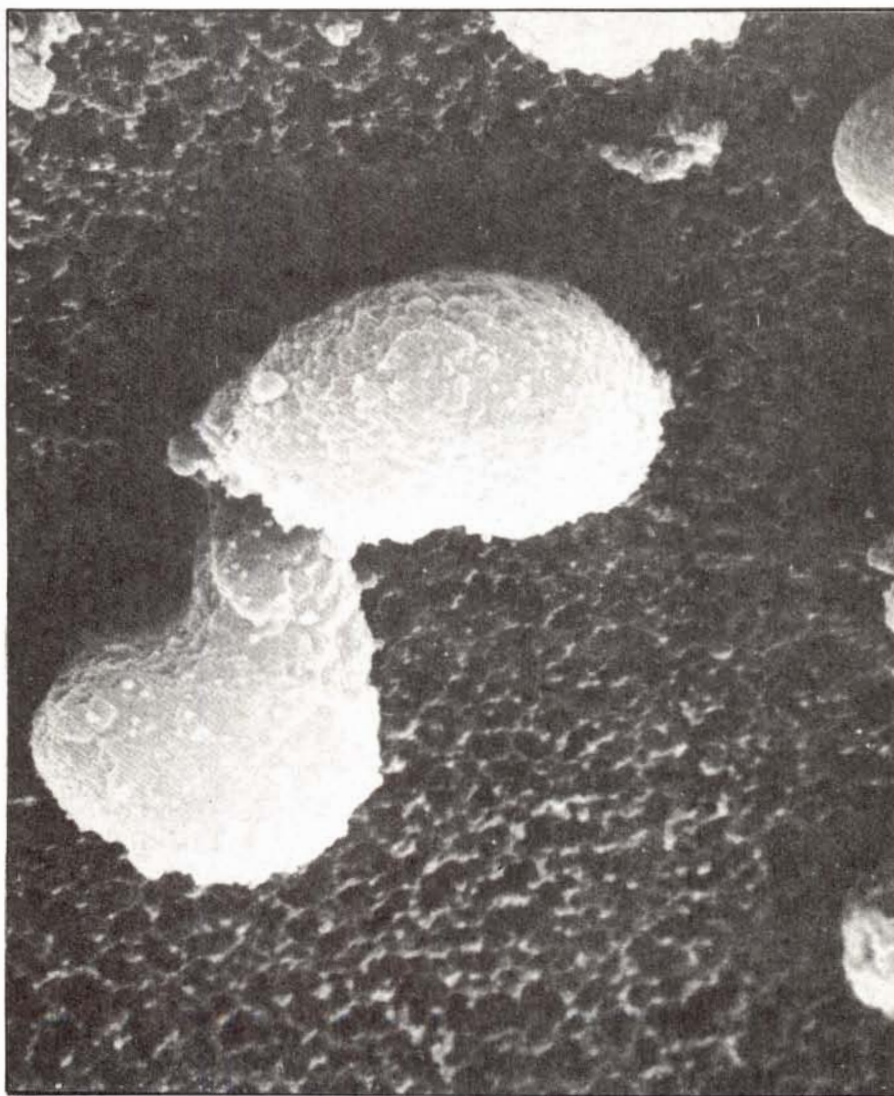


Fig. 2

ten avui d'establir diagnòstics i prognòstics de nombroses malalties malgrat que el mecanisme concret ens en sigui encara desconegut.

Així, cal encara treballar de valent per poder establir el vincle exacte entre malaltia i sistema HLA. L'estudi comparatiu entre els gens HLA de persones malaltes i sanes pot ajudar-hi molt. L'enginyeria genètica avui ens possibilita, mercès a la seva acurada tècnica, detectar diferències mínimes en la seqüència de la molècula d'ADN, la qual cosa ens pot ser valuosíssima a l'hora d'analitzar diferències no forçosament registrables en els gens. Això ja ha succeït en el cas de la malaltia associada a la diabetis juvenil; i tot ens fa pensar que ara neix una nova praxi mèdica que haurà de fer possible d'assolir una doble vessant de predicció i prevenció ensem. Altrament dit, en un futur no gaire llunyà hom podrà predir amb una certesa gairebé total quines persones amb alt risc d'una determinada malaltia (per exemple, els qui pertanyin a una família de

diabètics) en són efectivament portadores i consegüentment, aplicar, des de la més tendra edat, el correcte tractament preventiu o curatiu.

La memòria immunològica

Mitjançant el reconeixement específic dels antígens bacterians o virals per part dels anticossos generats pels limfòcits del nostre sistema immunitari, el nostre organisme és capaç de garantir l'eliminació ràpida d'agents infecciosos sempre que aquests ja hagin estat prèviament en el nostre organisme. Aquest és el principi de la vacunació. L'individu resta immunitzat contra un microbi quan aquest ha estat abans destruït o inactivat de manera que si apareix novament el sistema immunitari el reconeix i hi reacciona immediatament en contra. ¿Quins són els mecanismes responsables de la MEMÒRIA IMMUNOLÒGICA? Cadascun dels limfòcits del sistema immunitari ja produeix anticossos, ja s'encarrega de reconèixer simplement les cèl·lules portadores d'antígens. Ambdós tipus de limfòcits provenen d'una única cèl·lula i disposen d'un sistema d'identificació específic per a cada antigen seguit de reaccions complexes en les cèl·lules del sistema immunitari que fa que aquestes es multipliquin per clonatge i esdevinguin suficientment nombroses per a combatre l'antigen per l'una banda i l'altra diferenciar-se de la resta i passar a formar el grup de "cèl·lules de memòria immunitària" que resten amatens durant mesos i anys fins que el mateix antigen torni a presentar-se a l'organisme per ploliferar-hi novament.

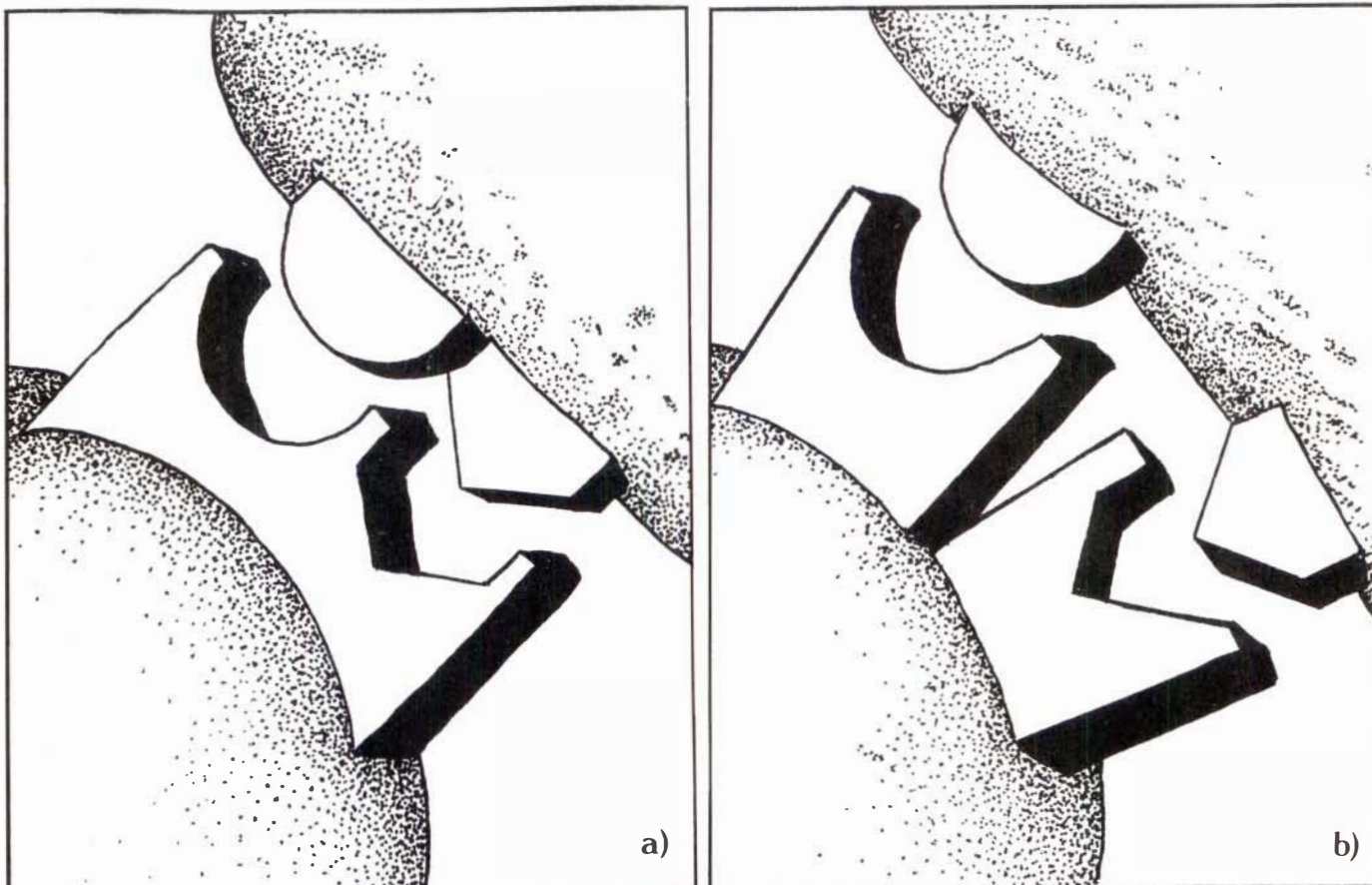


Fig. 3
Identificació doble

Els antígens d'histocompatibilitat permeten als limfòcits de reconèixer les cèl·lules de l'organisme que es troben infectades, per exemple, per un virus. Cadascuna d'aquestes cèl·lules presenta un sistema doble d'identificació que permet que els limfòcits la reconeguin. Aquest sistema doble d'identificació és degut al mateix antigen d'histocompatibilitat i a l'antigen del virus específic. Avui encara no sabem si el sistema d'identificació dels dos antígens és únic o no. (Il·lustracions a i b).

CULTIU D'HIBRIDOMES I PRODUCCIÓ D'ANTICOSSOS MONOCLONALS

limfòcits B
segregadors d'anticossos (L)

cultiu de cèl.lules
immortals

fusió
cel.lular

hom obté una
barreja de
cèl.lules immortals
i híbrides (hibridomes)

tria d'hibridomes

mort dels
limfòcits
en cultiu

cel.lules
immortals
que no
produeixen
anticossos

cultiu de clons cel.lulars que sintetitzen de
forma continuada un anticòs específic i homogeni



HIBRIDOMES

ANTICOSSOS
MONOCLONALS

Què són els hibridomes

Quan l'organisme reacciona davant d'una substància estranya, els limfòcits del sistema immunitari estan programats per a reproduir-se de forma activa i generar una gran quantitat d'anticossos específics. Abans d'obtenir un hibridoma (fusió de dues cèl.lules), s'introdueix en un organisme (per exemple el d'un ratolí) un antigen determinat (de tipus víric, bacterià o cancerigen) per via intravenosa i a intervals regulars. Seguidament, hom extreu de l'organisme animal cèl.lules que contenen gran nombre de limfòcits i es fusionen amb altres cèl.lules que posseeixen la propietat de multiplicar-se en cultiu de forma indefinida. A partir d'ací, cal identificar mitjançant diversos tests immunològics quins són els hibridomes que han assimilat l'anticòs d'interès i quins no. Quan a que han estat triats els hibridomes, mitjançant clonatge esdevindrà possible obtenir cèl.lules amb una informació genètica idèntica que hauran sintetitzat un tipus específic d'anticòs.

La indústria dels anticossos monoclonals està creixent de forma espectacular. Hom preveu que en l'any 1985 s'haurà assolit una xifra d'afers d'uns 500 milions de dòlars. Les seves aplicacions en el terreny farmacèutic són amplíssimes i entre d'altres podem citar: els trasplantaments d'òrgans, diagnòstic de malalties infeccioses, càncer etc...