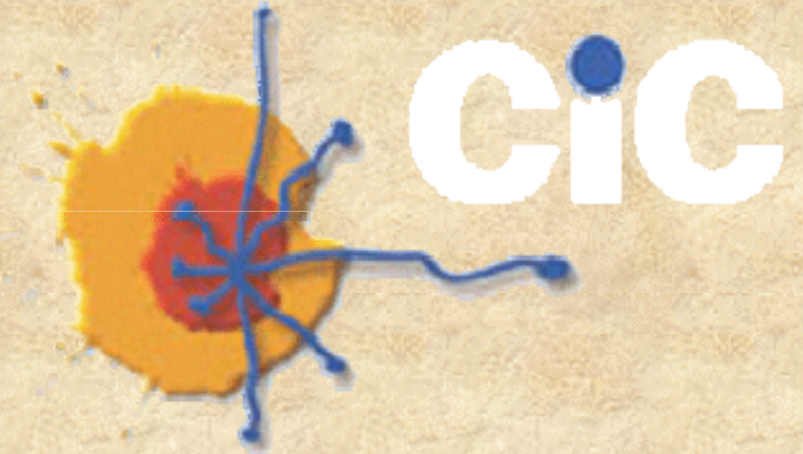
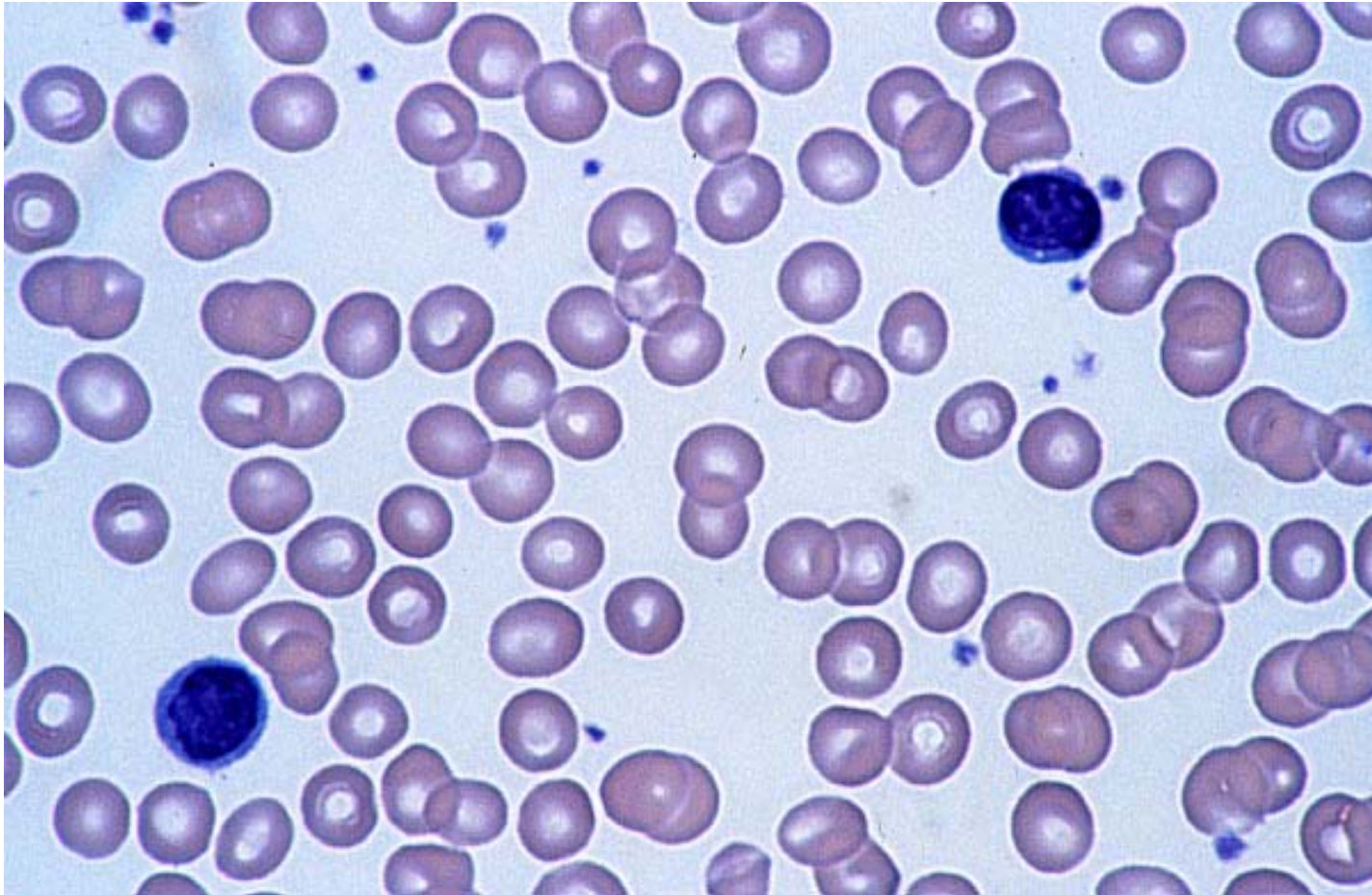


Grupos sanguíneos y sistema HLA

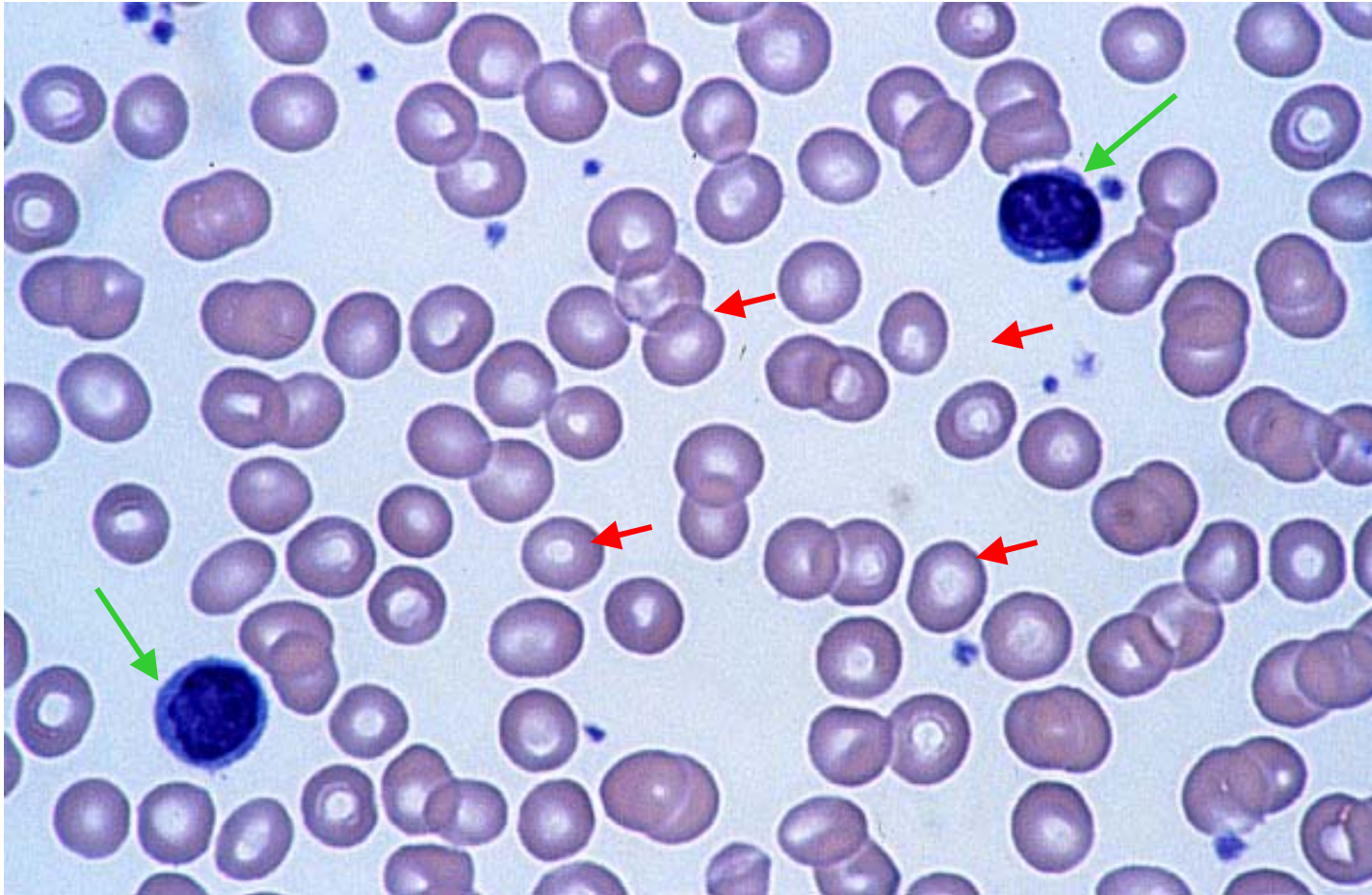


Departamento de Hematología. Hospital Universitario. Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca

Jesús María Hernández Rivas
jmhr@usal.es Salamanca 15 / 02 / 07



SANGRE PERIFÉRICA NORMAL



SANGRE PERIFÉRICA NORMAL

Grupos sanguíneos

El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA

Componentes

Función

Grupos sanguíneos

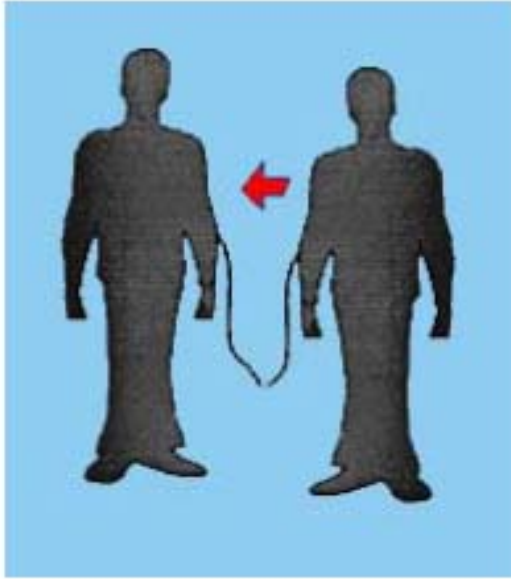
El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA

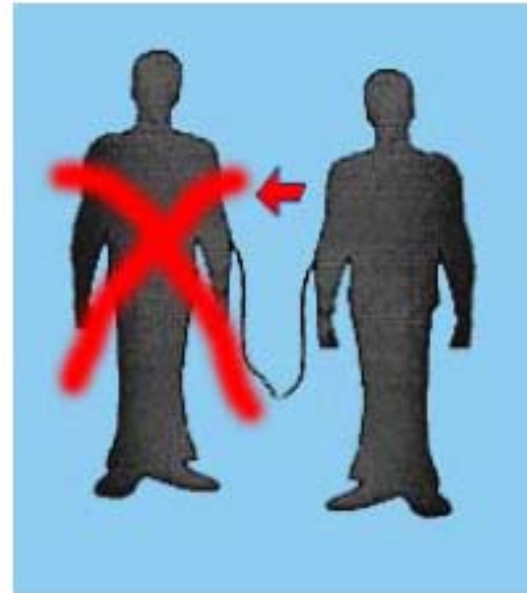
Componentes

Función



**Una transfusión
correcta salva
vidas**

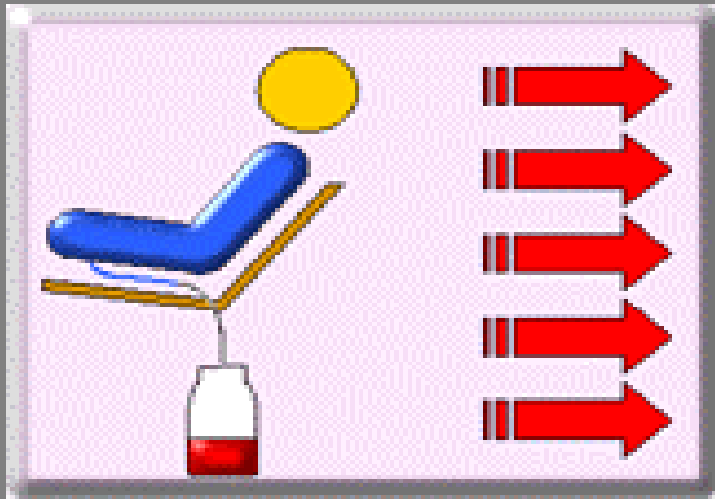
**... Pero puede
ser mortal si no
se realiza bien**



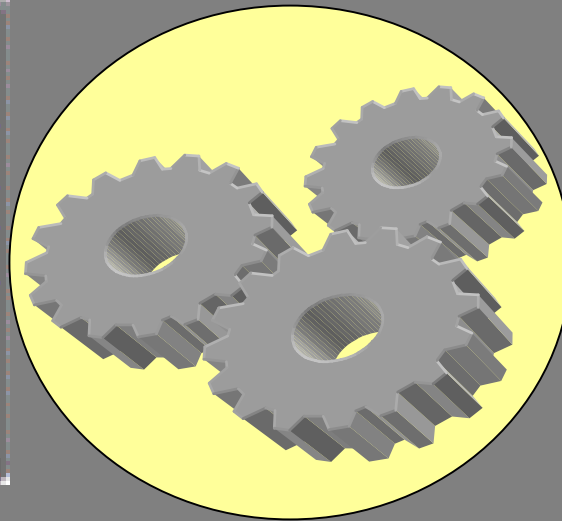
HEMOTERAPIA

**La sangre es un bien escaso, que hay que
saber administrar**

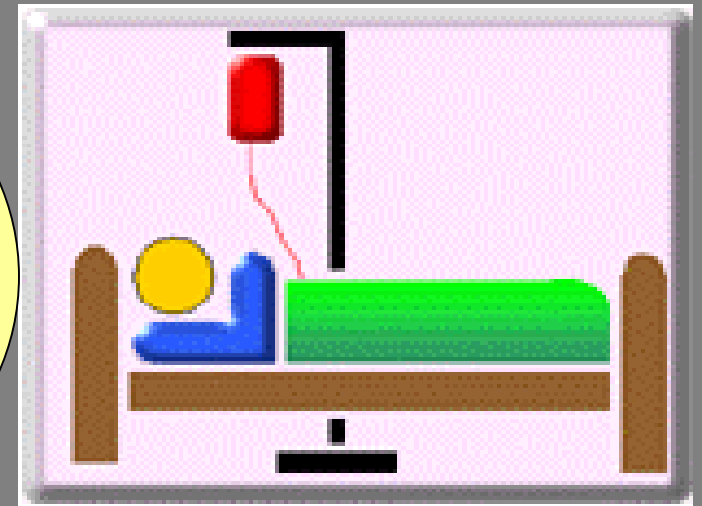
¿Qué es un banco de sangre?



Donación



Procesamiento



Trasfusión

HEMOTERAPIA

- ✓ El enfermo debe recibir los **componentes** sanguíneos que necesita
- ✓ No hay que corregir una citopenia o un tiempo de coagulación hasta los niveles normales mediante una transfusión. Los sistemas homeostáticos del enfermo deben conseguir normalizar estos valores

HEMOTERAPIA

Terapia de componentes

Se debe trasfundir lo que hace falta

Sangre total → fraccionamiento

- ✓ Concentrado de hematíes**
- ✓ Concentrado de plaquetas**
- ✓ Plasma**
- ✓ Crioprecipitado**
- ✓ Sangre total (raro)**

Características de los componentes sanguíneos

Componente	Volumen (ml)	Contenido	Respuesta clínica
Concentrado Hematías	180-200	Hematías + núm variable leucocitos + pequeñas cantidades plasma	> hemoglobina 2 g/dL
Plaquetas	50-70	5.5×10^{10} /U de RD	> plaquetas 5.000-10.000
Plasma fresco	200-250	Proteínas plasmáticas Factores de coagulación	> 2% en fact. coagulación
Crioprecipitados	10-15	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno factor VIII y vWF	Derivado adhesivo de fibrina y 80 UI de factor VIII

Características de los componentes sanguíneos

Componente	Volumen (ml)	Contenido	Respuesta clínica
Concentrado Hematíes	180-200	Hematíes + núm variable leucocitos + pequeñas cantidades plasma	> hemoglobina 2 g/dL
Plaquetas	50-70	5.5×10^{10} /U de RD	> plaquetas 5.000-10.000
Plasma fresco	200-250	Proteínas plasmáticas Factores de coagulación	> 2% en fact. coagulación
Crioprecipitados	10-15	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno factor VIII y vWF	Derivado adhesivo de fibrina y 80 UI de factor VIII

Grupos sanguíneos

Más de 400 grupos

Herencia medeliana y son estables → paternidad

Dos grupos clave en transfusión:

- Sistema ABO**
- Sistema Rh**

Grupos sanguíneos

Hay otros grupos que pueden dar reacciones trasfusionales:

Kell

Kidd

Lewis

Duffy

MNS

P

Otros grupos sanguíneos

Sistema del grupo	Antígeno	Aloanticuerpo	Importancia clínica	Cromosoma	Inmunogenicidad
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, EHRN	1	50.000
Lewis (Le,^a Le^b)	Oligosacárido	IgM/IgG	Rara HTR	19	
Kell (K/k)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, EHRN		5
Duffy (Fy^a/Fy^b)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, EHRN	1	0,23
Kidd (Jk,^a Jk^b)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR (a menudo tardía) EHRN (leve)	2	0,07
I/i	Hidrato de carbono	IgM	Ninguna		
MNSsU	Proteína eritrocitaria	IgM/IgG	EHRN rara anti-M; HDN-anti-S, anti-s	4	0,04

HTR, reacción transfusional hemolítica; EHRN, enfermedad hemolítica del recién nacido

Grupos sanguíneos

Anticuerpos frente a grupos sanguíneos:

1. Naturales

- ✓ **Presentes en el plasma cuando no hay el ag.**
- ✓ **Sin transfusiones ni embarazos previos.**
- ✓ **IgM**

Los más importantes:

Anti-A y anti-B del sistema ABO: Acs regulares

Acs. Irregulares: anti-M, anti-Lewis, anti-P

Grupos sanguíneos

Anticuerpos frente a grupos sanguíneos:

2. Inmunes

- **Respuesta frente al contacto con ags. eritrocitarios (trasfusiones o embarazos).**
- **IgG**
- **El más importante: anti Rh (D)**

Grupos sanguíneos

Algunos rasgos característicos:

- **Duffy (-) es frecuente en raza negra y protege frente a infección por Plasmodium vivax**
- **Anemias hemolíticas por acs fríos → I/i**

Modelo molecular del receptor para quimioquinas del ag. Duffy

Plasmodium vivax (humano),
Plasmodium knowlesi (mono)

Proteína de unión al Duffy

Ciclo sexual del
parásito

DARC

Situación
fisiológica

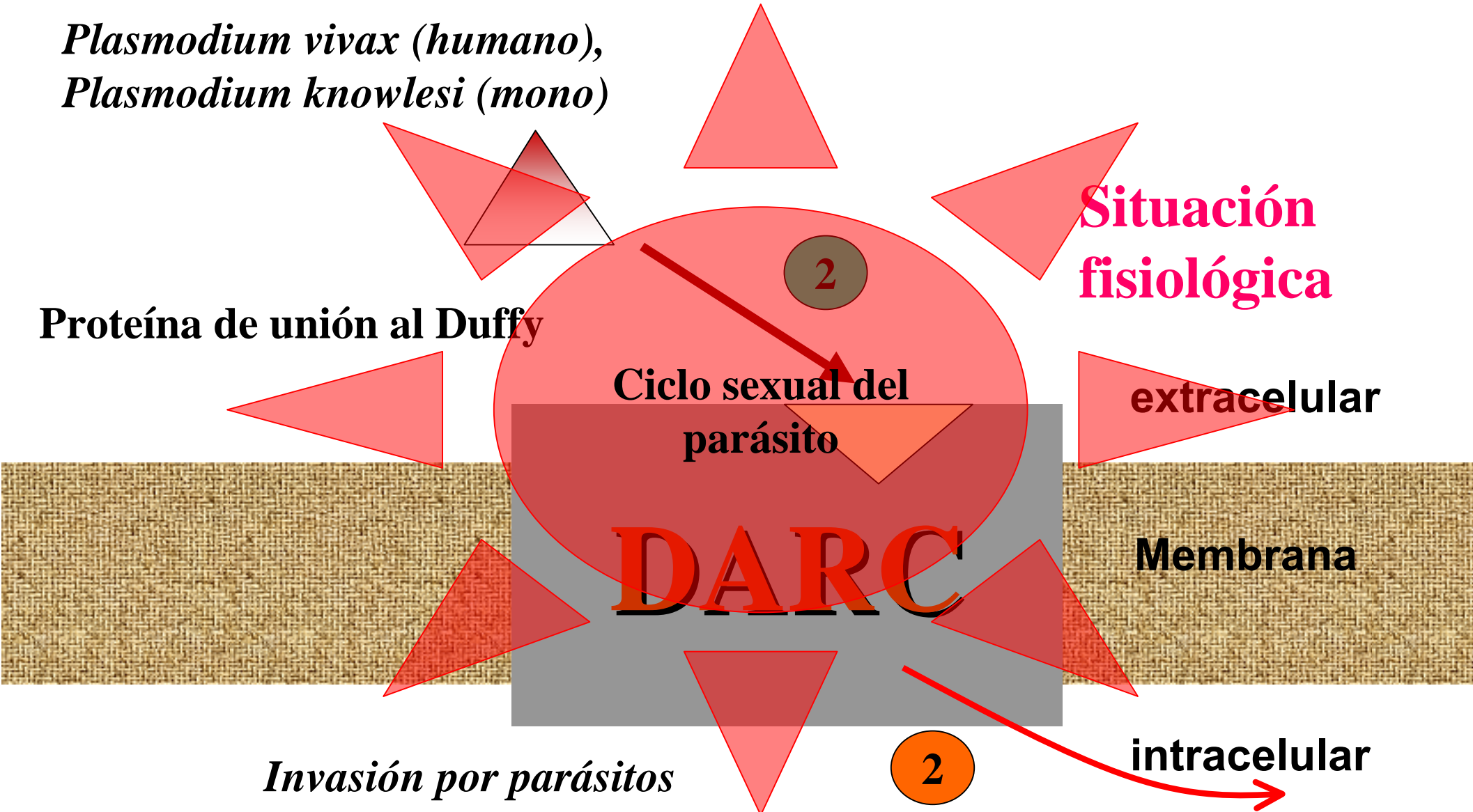
extracelular

Membrana

Invasión por parásitos

2

intracelular



Modelo molecular del receptor para quimioquinas del ag. Duffy

Quimioquinas [CXC & CC]
(CXCL-8, RANTES)

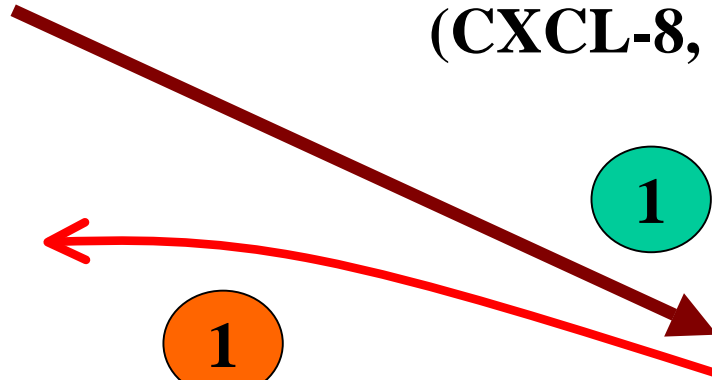
quimiotactismo

Situación
fisiológica

extracelular

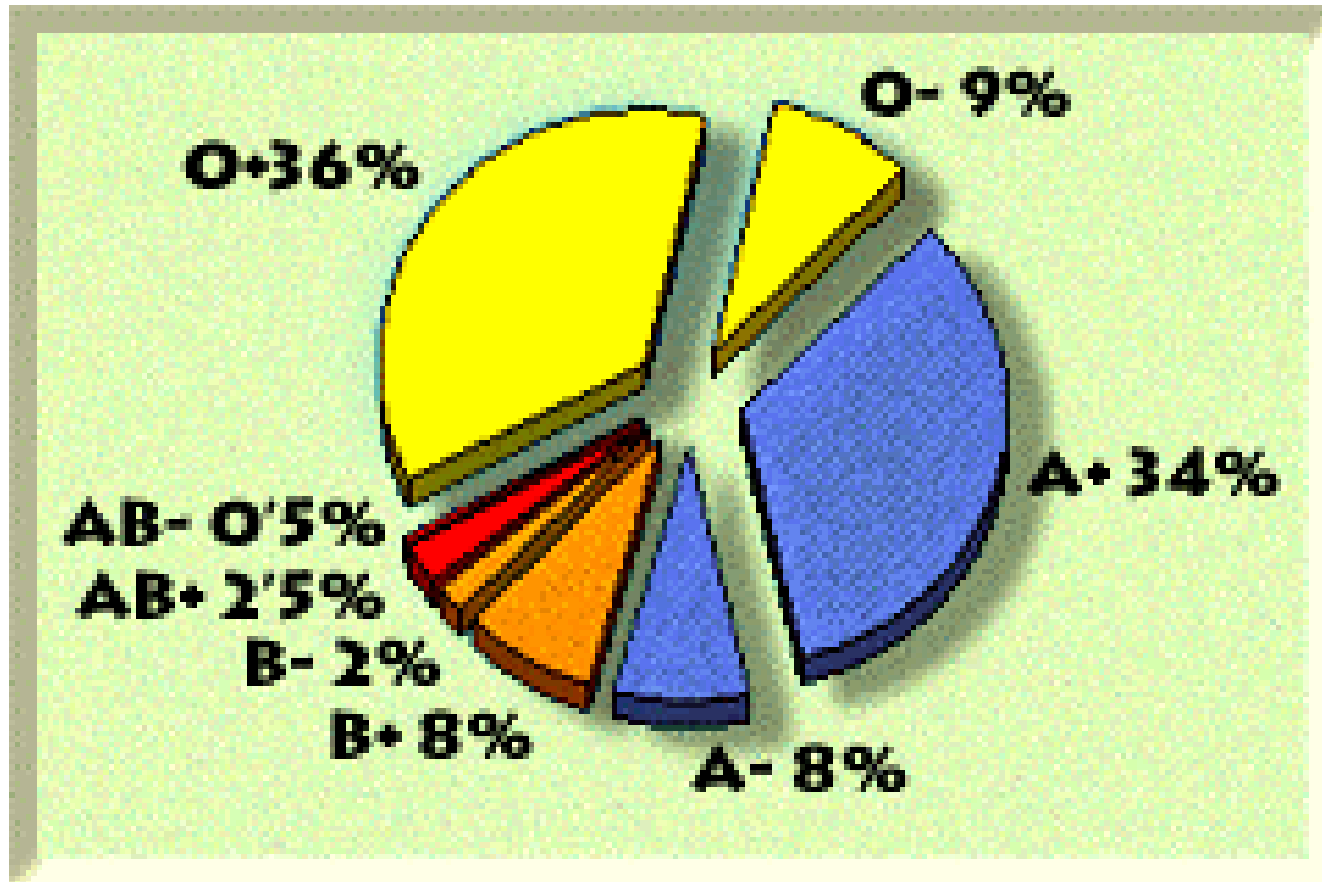
Membrana

intracelular



DARCC

FRECUENCIA DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO



Selección de componentes sanguíneos

Pruebas pretrasfusionales

Objetivo: seleccionar el componente con el **mínimo riesgo**

a) Asegurar compatibilidad ABO

b) Usar sangre del mismo Rh (siempre en mujeres fértiles)

a) + b) → compatibilidad el 98%

c) Para asegurar el 2% restante:

- Prueba compatibilidad directa (prueba cruzada)

suero receptor + hematíes donante

- Estudio de acs. irregulares

suero receptor + conjunto hematíes con todos los ags

Grupos sanguíneos

Compatibilidad ABO Rh

GS receptor	Genotipo	Ags hematías	Acs suero	Grupos compatibles
A	AA, AO	A	Anti-B	A, O
B	BB, BO	B	Anti-A	B, O
O	OO	O	Anti-A, Anti B	O
AB	AB	A y B	no tiene	AB, A, B, O
Rh+	D	D	no tiene	Rh+, Rh-
Rh-	no D	-	anti-D (inmune)	Rh-

Sistemas automatizados de grupos



Grupos sanguíneos

Sustancia H y fenotipo Bombay

Genes A y B → enzima que trasfiere un azúcar a una sustancia (H) presente en hematíes → ag A o ag B

Sustancia H:

Se regula por un gen con dos alelos: H/h

H es de altísima frecuencia

Es inmunógena

Fenotipo Bombay: hh

No sintetizan sustancia H.

Tienen acs naturales anti-A, anti-B y anti-H

Necesitan transfusión hh

Grupos sanguíneos

El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA (CMH)

Generalidades

Componentes

Función

Grupos sanguíneos

El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA (CMH)

Generalidades

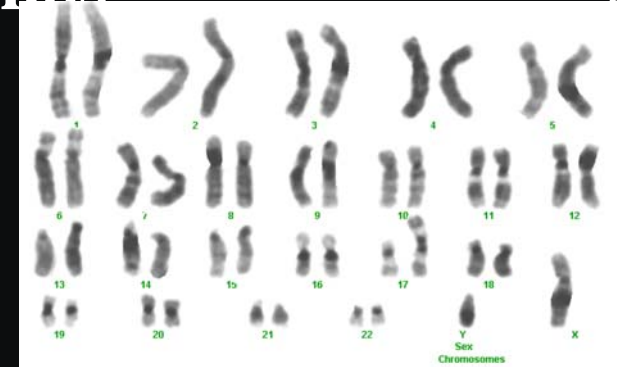
Componentes

Función

Sistema HLA: generalidades

Sistema de antígenos de los leucocitos humanos

= complejo mayor de histocompatibilidad



Muchos antígenos → grupo de genes del cromosoma 6p

Los alelos del sistema HLA se **heredan en bloque** (haplotipo)

Para todo el sistema HLA: haplotipo paterno + materno

Hay haplotipos muy frecuentes en la población general

(importante en búsqueda de donantes no emparentados)

Sistema HLA

Distribución y localización de los ags. HLA

	Clase I	Clase II
Loci	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DP, -DQ
Distribución	Todas las células y plaquetas	Linf. B, SMM, endotelio
Interacción	Linf. CD8+	Linf. CD4+
Presentan	Ags. Intracelulares	Ags. extracelulares

Sistema HLA

Reconocimiento de antígenos

Selección de donantes para trasplante de órganos

Característica distintiva de cada persona →

Estudios médico-legales (paternidad, forenses)

Relación con enfermedades (Espondilitis y HLA-B27)

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Esta presente en la mayoría de vertebrados.
- Nomenclatura depende de la especie (Leucocyte antigen):
 - Rata -RT1
 - Caballo-ELA
 - Chimpance-ChLA
 - Cerdo guinea-GPLA
 - Conejo -RLA
 - Ratón-H-2
 - Rhesus-RhLA
 - Perro-DLA
 - Cerdo-SLA
 - Hombre-HLA
- Los dos tipos de genes (clase I y II) codifican dos grupos de proteínas estructuralmente distintas, pero homólogas.
- Los genes, uno de origen paterno y otro materno, se expresan de forma codominante,

Grupos sanguíneos

El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA (CMH)

Generalidades

Componentes

Función

Mapa genético del CMH

- Ocupan un segmento de DNA de ~ 4 Mbp (4000 Kbp) en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.31 y 6p21.32)
- 400 genes conocidos

-

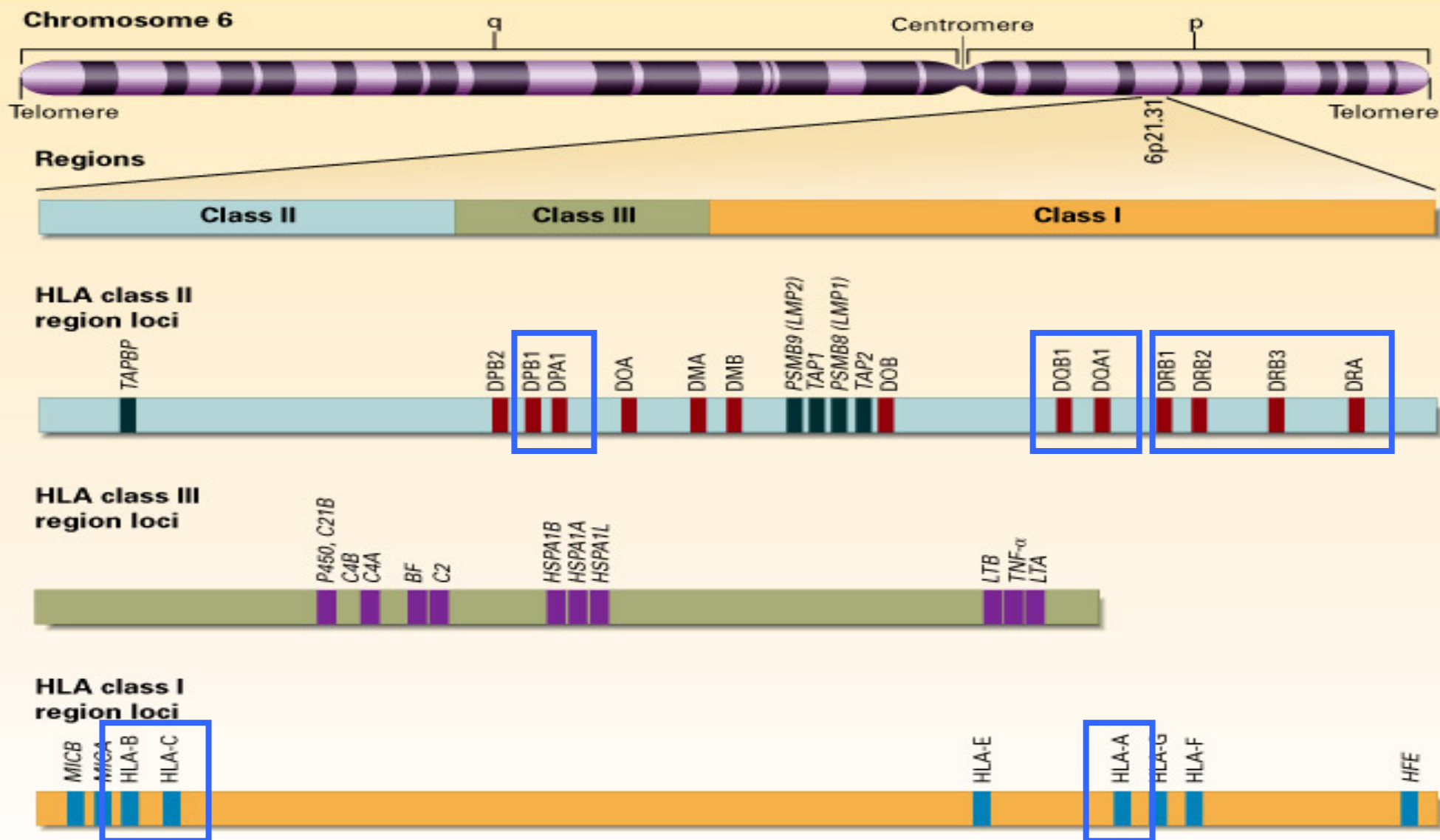
- Subregiones en hombre:

HLA clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C (clásicos)
HLA-E, F, G (no clásicos o Ib)

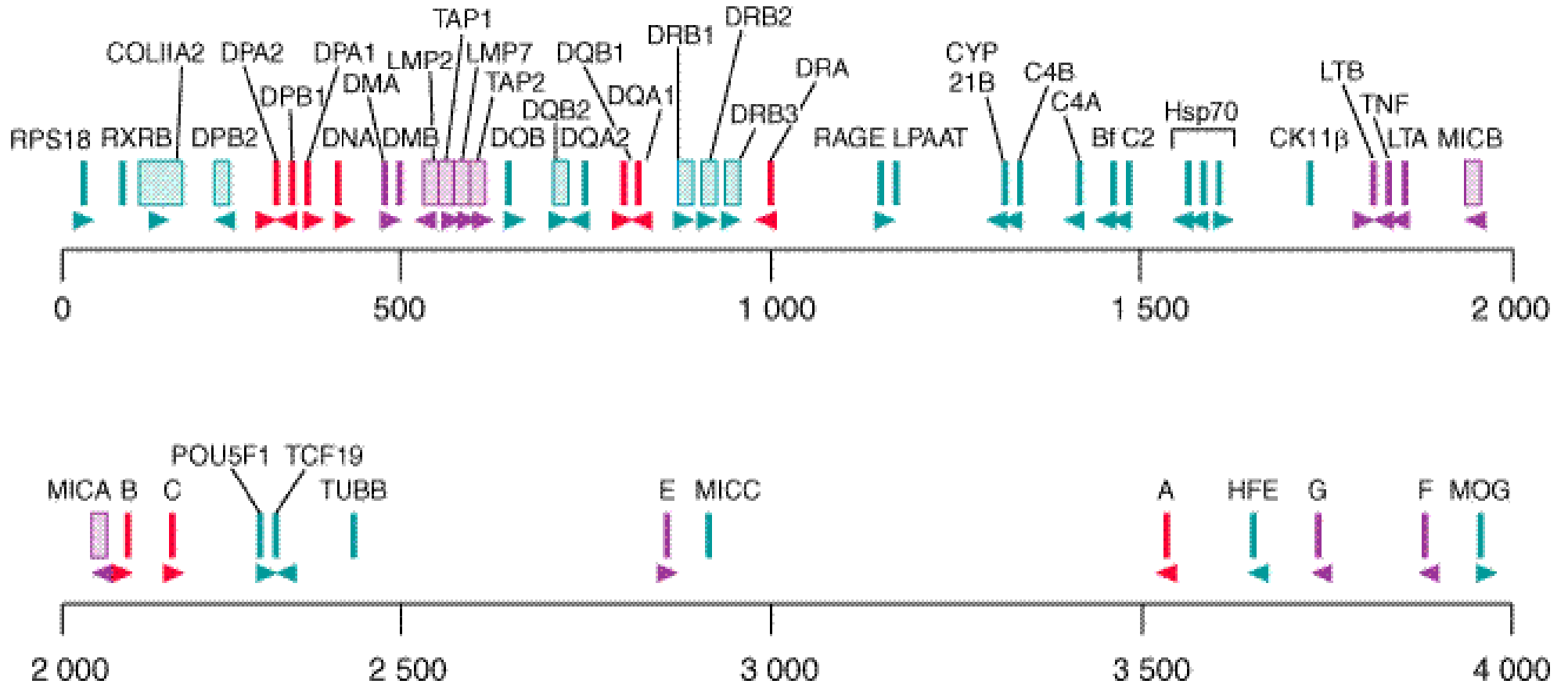
HLA clase II: HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP
(DM, DO, LMP, TAP)

HLA clase III o central C4, C2, TNF, 21-OHasa

Localización y organización del CMH en el cromosoma 6



Mapa físico de la región HLA



Mapa físico de la región HLA que muestra los loci de clases I y II, otros loci importantes desde el punto de vista inmunitario y una muestra de otros genes situados en esta región. La orientación de los genes se indica mediante cabezas de flecha. La escala se muestra en kilobases (kb). La distancia genética aproximada desde DP a A es 3.2 cM. Esto incluye 0.8 cM entre A y B (incluidos 0.2 cM entre C y B), 0.4 a 0.8 cM entre B y DR-DQ, y 1.6 a 2.0 cM entre DR-DQ y DP.

Una visión más detallada del CMH

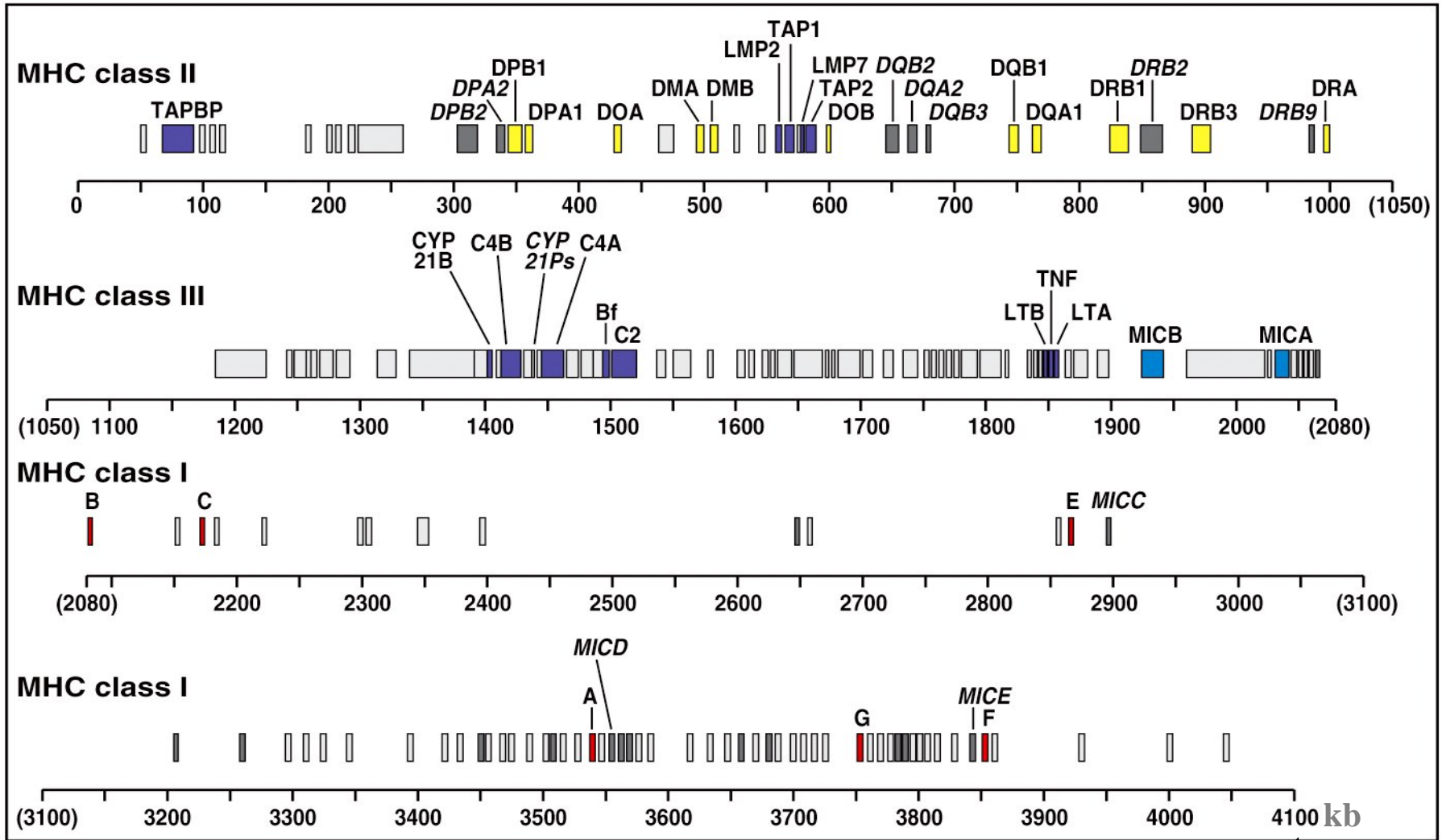


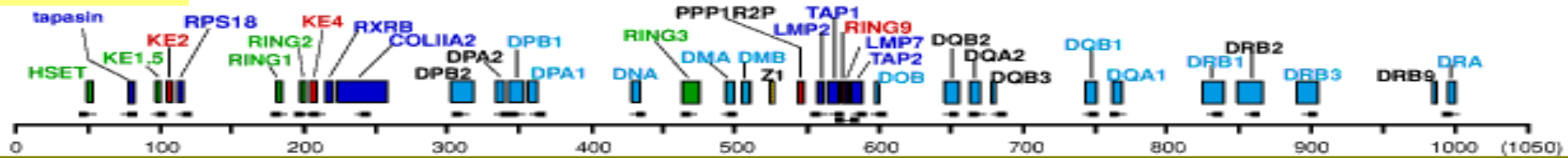
Figure 5-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Contiene más AND que la mayoría de los genomas bacterianos

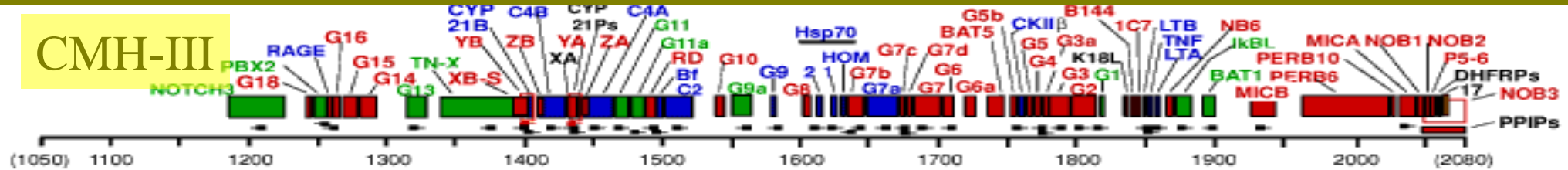
Mapa físico de la región HLA

CENTROMERIC

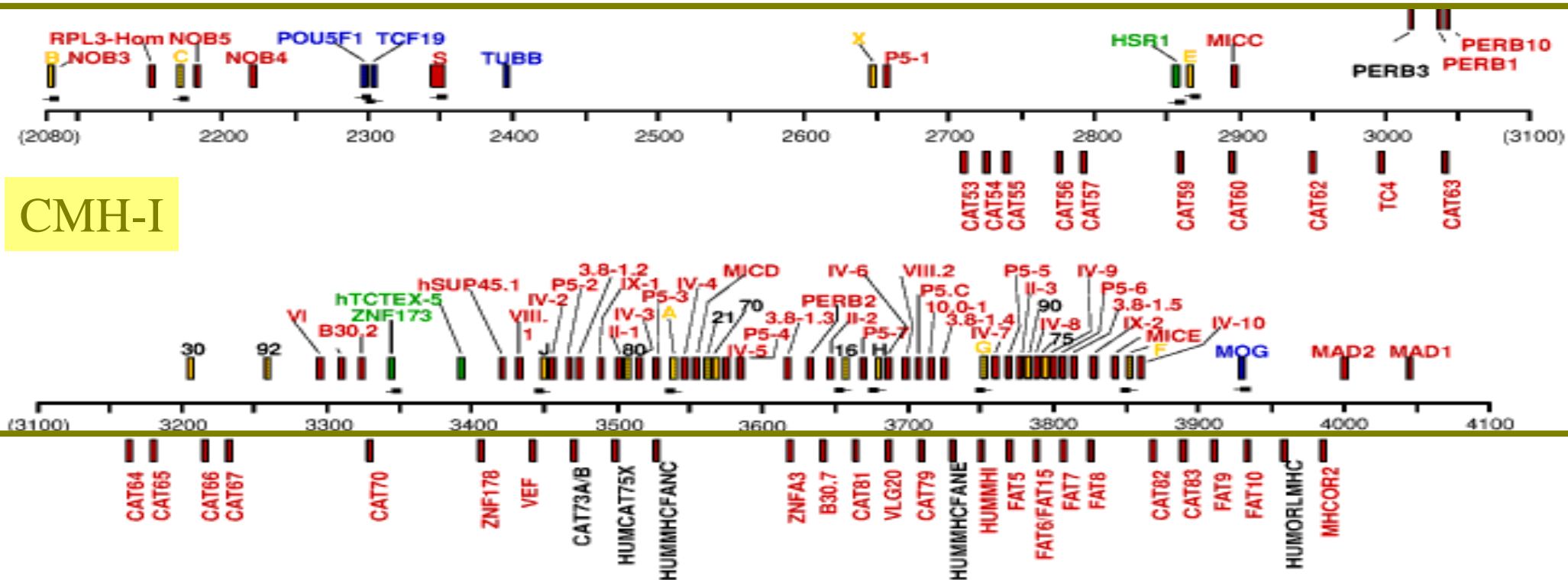
CMH-II



CMH-III



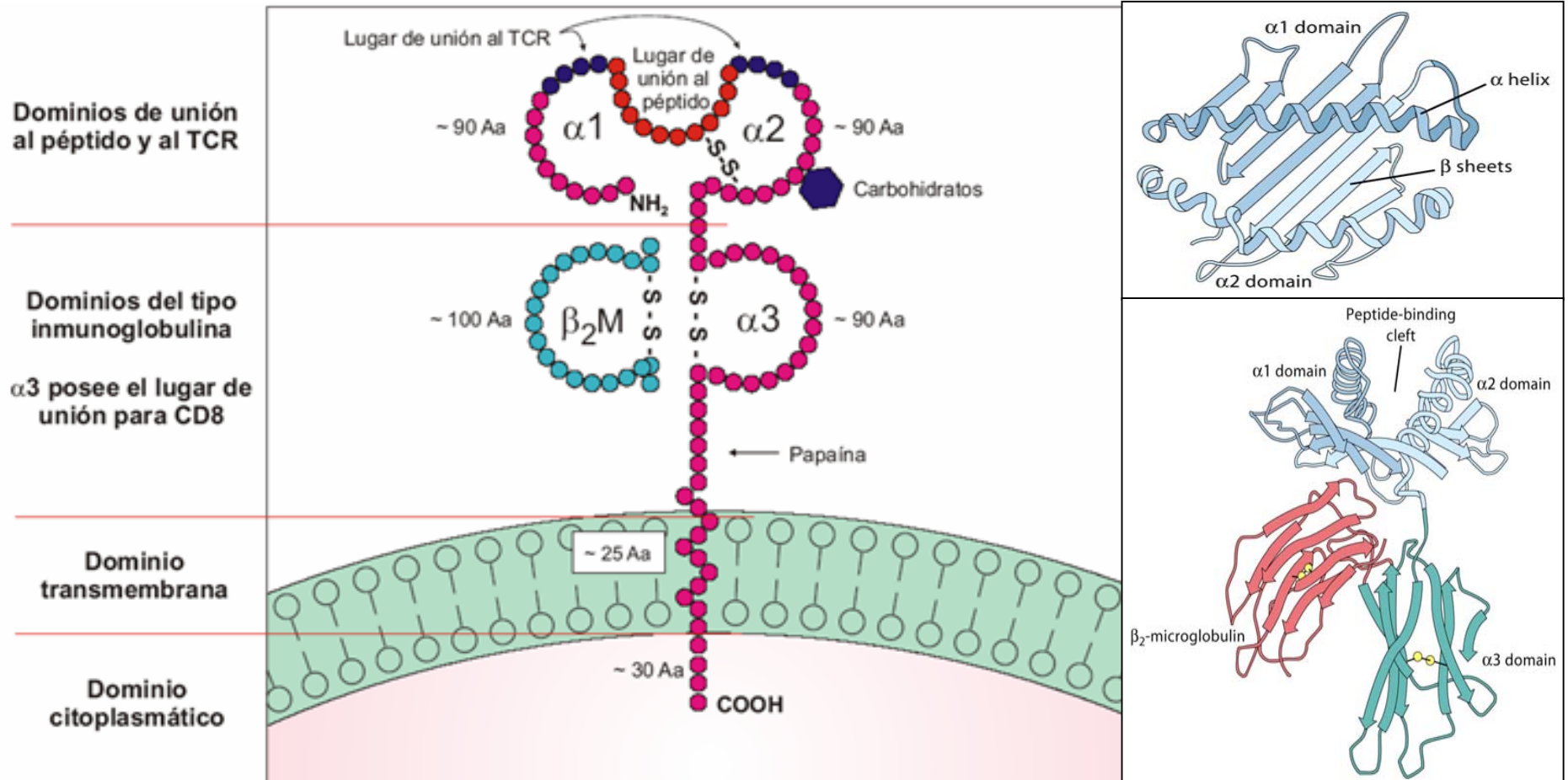
CMH-I



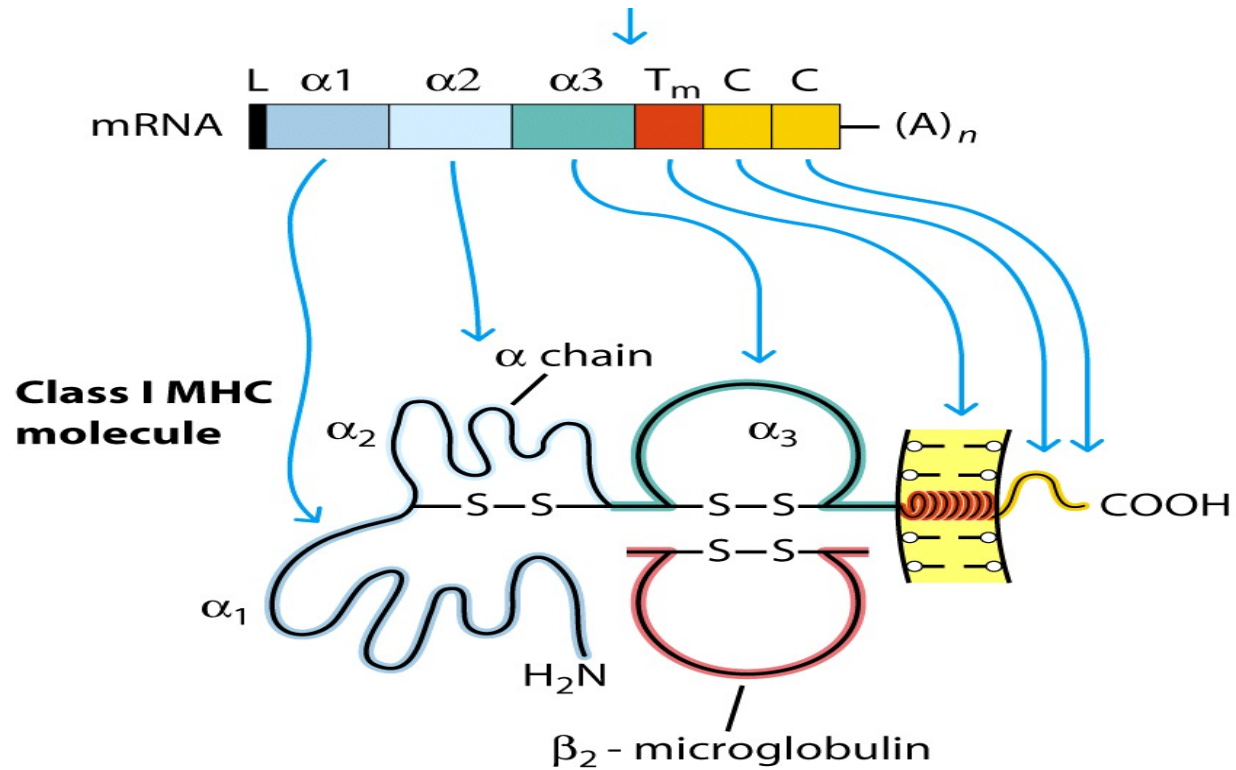
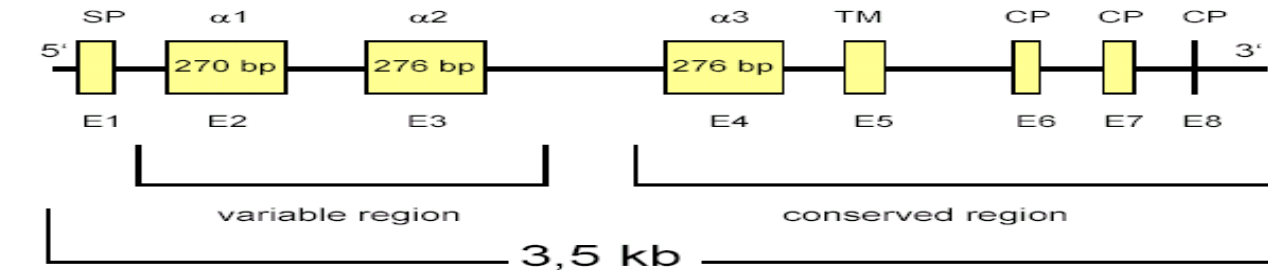
HLA de Clase I

- Lo constituye los locus HLA-A, B, y C
- Se expresan en todas las células nucleadas.
- Presentan antígenos intracelulares (virales/tumorales) que son reconocidos por los linfocitos T-CD8 (citotóxicos) a través del TCR
- La molécula HLA de clase I está compuesta por dos cadenas glicoproteicas:
 - una cadena pesada α de 45 kDa codificada en el complejo MHC.
 - una cadena de β 2-microglobulina (12 kDa) codificada en el cromosoma 15
- La cadena α y la β 2m están no covalentemente unidas entre sí y sólo la cadena α está anclada a la membrana celular.
- Presenta tres dominios extramembrana:
 - α 1 y α 2 : forman el bolsillo de unión al péptido.
 - α 3 contiene una región conservada de unión al CD8 del linfocito T.

HLA de Clase I



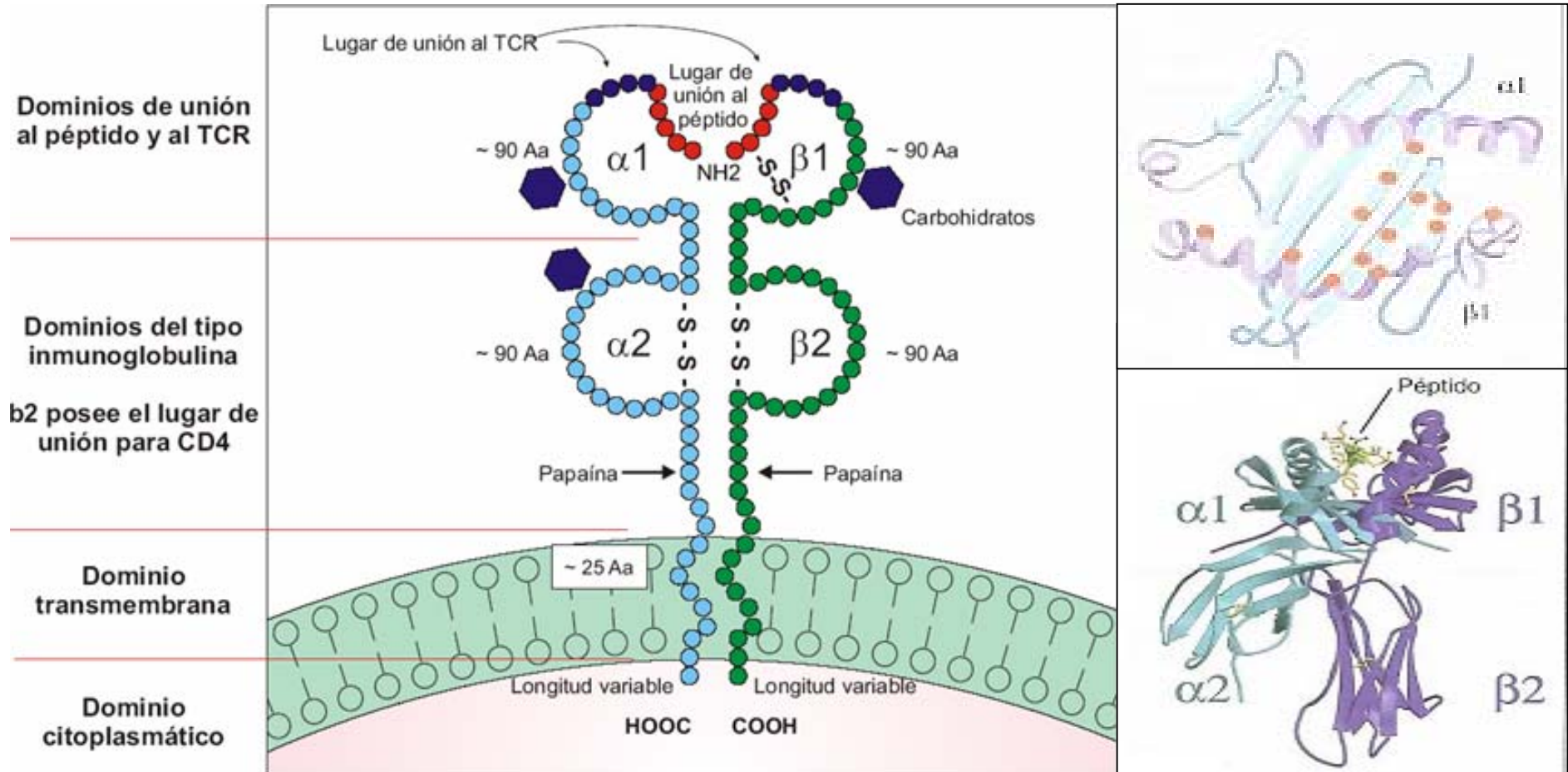
Organización del gen de HLA-I



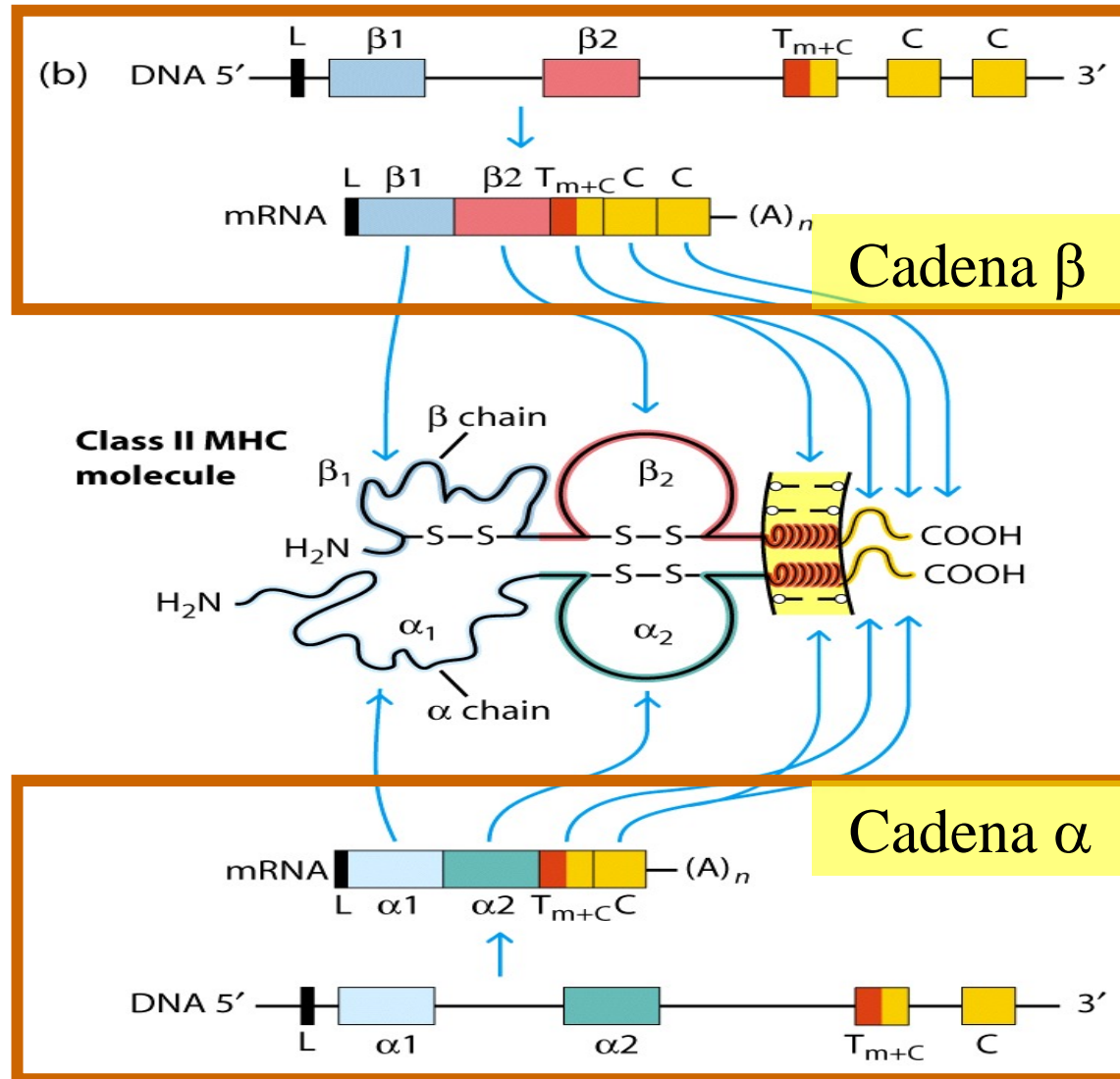
HLA de Clase II

- Lo constituye los locus HLA-DR, DQ, y DP
- Se expresan en todas las células presentadoras de antígeno (linfocitos B, macrófagos, cel. dendríticas, linfocitos T activados).
- Presentan péptidos de proteínas extracelulares endocitadas que son reconocidos por los linfocitos T-CD4 (colaboradores) a través del TCR.
- Cada molécula de HLA de Clase II está formada por una cadena α y otra β no unidas covalentemente entre sí.
- Cada cadena presenta dos dominios extramembrana ($\alpha 1$ y $\alpha 2$) y ($\beta 1$ y $\beta 2$).
- Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ forman el bolsillo de presentación del Ag
- El dominio $\beta 2$ contiene una región conservada de unión al co-receptor CD4 de los linfocitos T.

HLA de Clase II

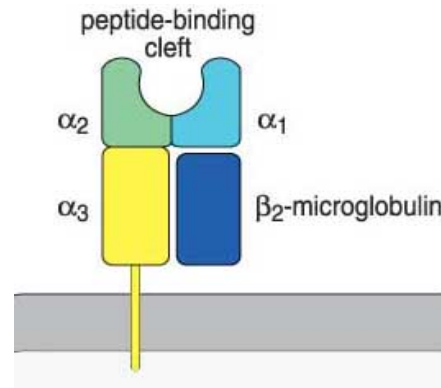


Organización de genes HLA Clase II

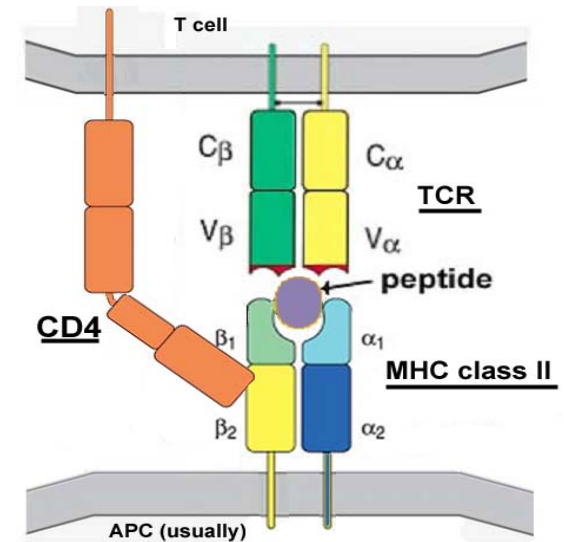
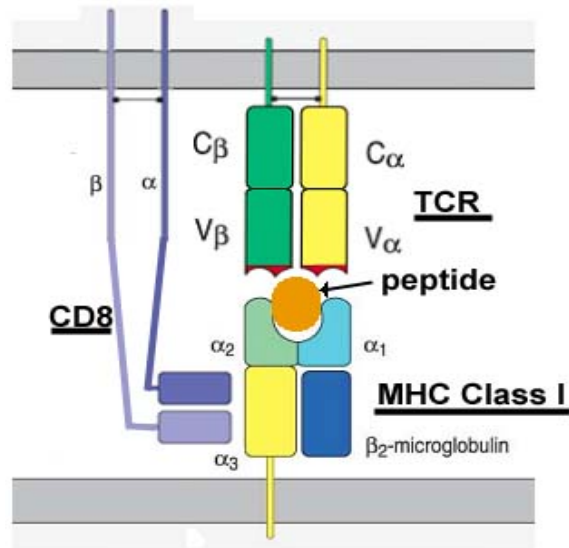
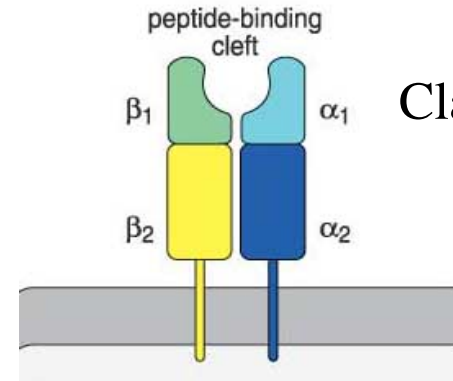


Estructura de las moléculas de clase I y II del CMH

Clase I



Clase II



Organización genética del HLA DR

DR1, 10
Grupo DR1



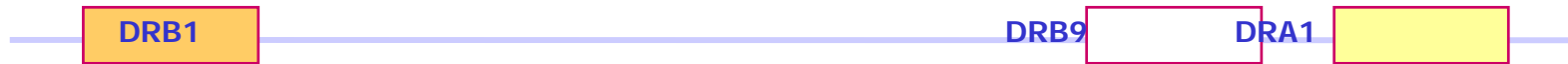
DR2 (15,16)
Grupo DR51



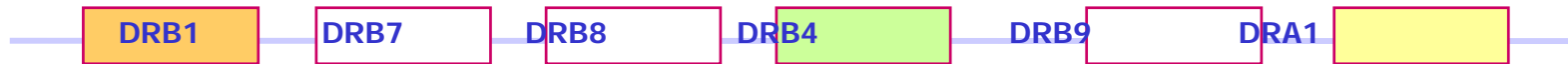
DR3 (17,18)
DR5 (11,12)
DR6 (13,14)
Grupo DR52



DR8
Grupo DR8



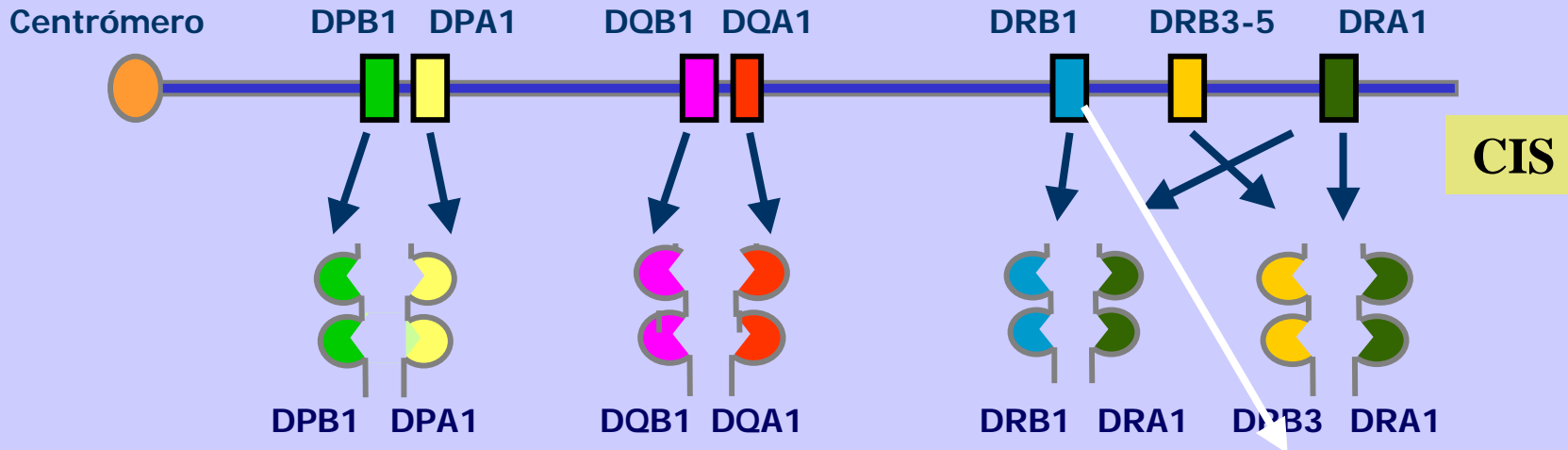
DR4, 7, 9
Grupo DR53



 **Genes**  **Pseudogenes**

La estructura genética de los alelos de HLA-DR varía según el Grupo (haplotipo) al que pertenece.

Cromosoma Paterno

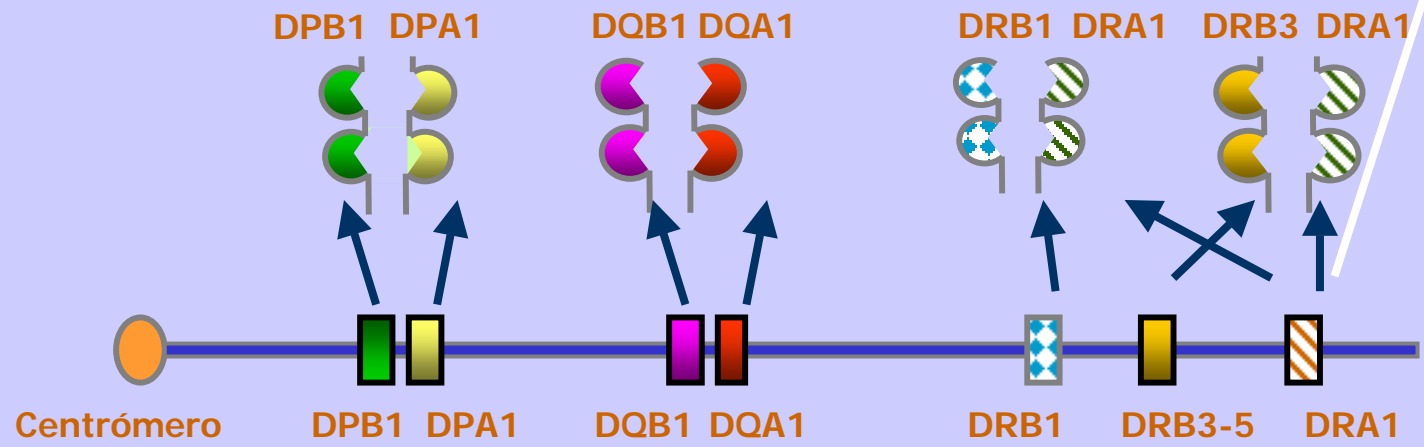


Cada individuo puede tener hasta 16 moléculas distintas de Clase II:
 DP (4), DQ(4), DR (8)

Y 6 moléculas distintas de Clase I:
 A (2), B (2) C (2)

TRANS

DRB1 DRA1



Cromosoma Materno

Otros Genes del MHC

Genes MHC Clase Ib

Codifican moléculas semejantes a MHC clase I y se pueden unir a β -2m:

- **HLA-G**: une ILT2, ILT4, KIR2DL4 (receptor NK). Inhibe ataque NK al feto/ tumores
- **HLA-E**: une péptido líder de HLA-A, B, C. Interactúa con CD94/NKG2A.
- **HLA-F**: une péptido líder de HLA-A, B, C. Función desconocida.
- **HFE**: Se une al receptor de la Transferrina, no presenta péptidos.
- **MICA, MICB** : se unen a NKG2D, receptor de cel NK, no presentan péptidos, no unen β -2m.
- Pseudogenes: **HLA-H, HLA-J, HLA-K**

Otros Genes del MHC

Genes MHC Clase IIb

Codifican moléculas implicadas en el procesamiento de antígeno:

- **HLA-DMA y -DMB**: Forman HLA-DM carga del péptido MHC Clase II.
- **LMP2 y 7**: Proteosoma (degradación de proteínas).
- **TAP-1 y TAP2**: Transportadores de péptidos.
- **HLA-DOA y -DOB**: forman HLA-DO, regulan a HLA-DM
- **Pseudogenes**

Genes de MHC Clase III

Es una zona heterogénea de genes:

Proteínas del complemento: **C4A, C4B, C2.**

Inflamación: **TNF α - β**

Metabolismo de hormonas: **21-Ohasa**

Heat Shock proteins: **Hsp70**

Carece de Pseudogenes

Grupos sanguíneos

El banco de sangre y la medicina transfusional

Principales grupos sanguíneos

Sistema HLA (CMH)

Generalidades

Componentes

Función

Función CMH

Presentación antigénica:

Defensa sustancias extrañas

Patógenos

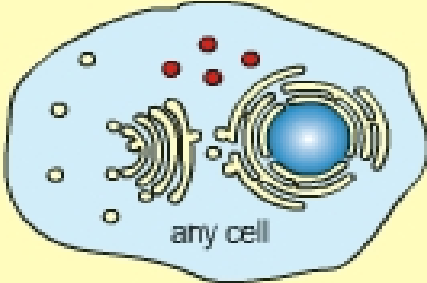
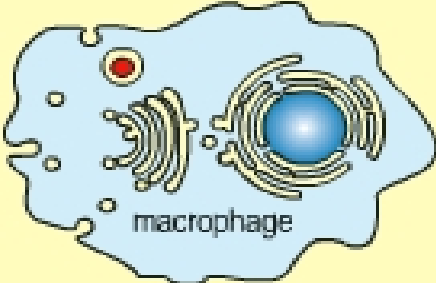
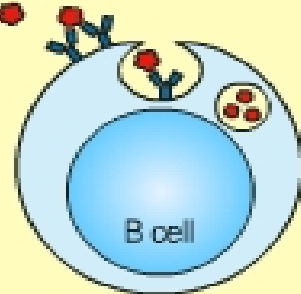
Tumores

Rechazo trasplantes

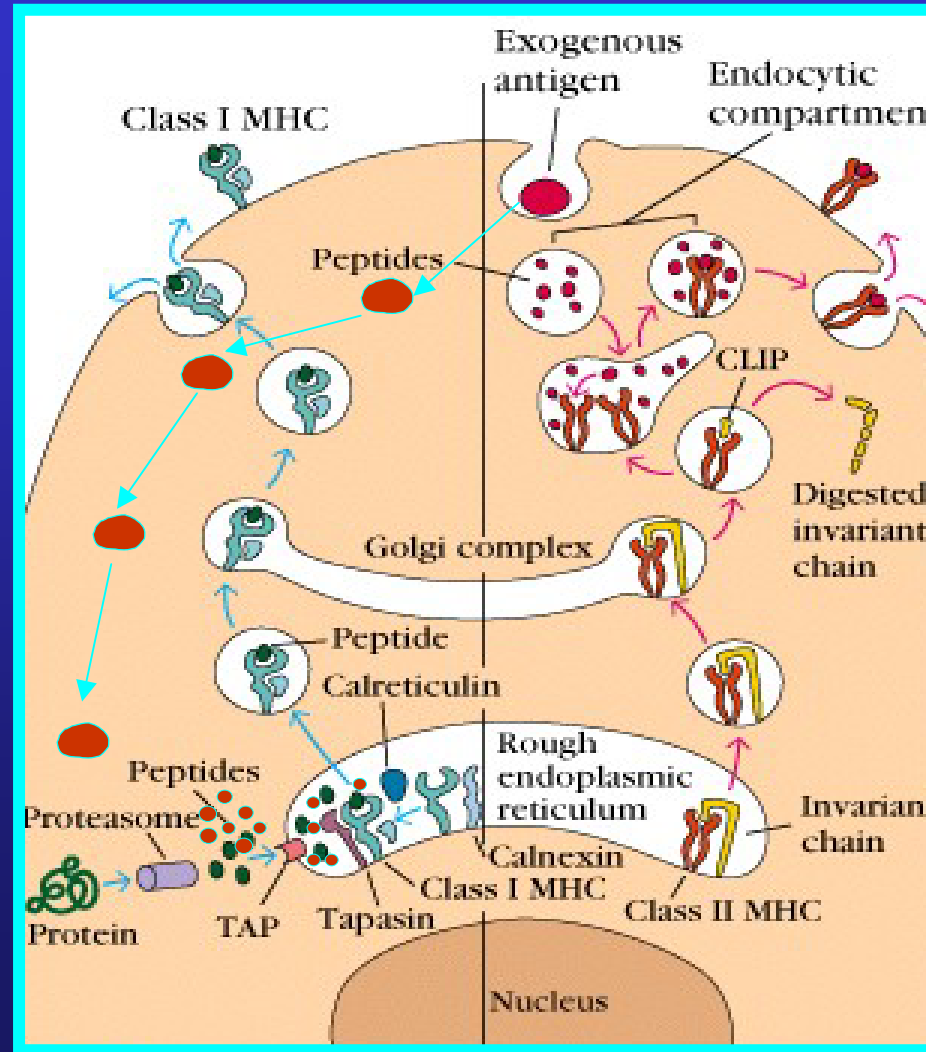
Polimorfismo del CMH

- Polimorfismo: Variabilidad de alelos en un determinado locus.
- El sistema HLA es el más polimórfico del genoma humano:
 - HLA-A \Rightarrow 349 alelos
 - HLA-B \Rightarrow 627 alelos
 - HLA-C \Rightarrow 182 alelos
 - HLA-DRB1 \Rightarrow 394 alelos
 - HLA-DQB1 \Rightarrow 61 alelos
 - HLA-DPB1 \Rightarrow 116 alelos
- Las regiones más polimórficas se localizan en las zonas de unión al antígeno y de interacción con el TCR ($\alpha 1$ y $\alpha 2$ para Clase I) y ($\beta 1$ para Clase II)
- El polimorfismo \Rightarrow ventaja genética para presentar diferentes péptidos
 \Rightarrow mayor resistencia a patógenos

FUNCIÓNES DEL CMH

	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 <p>any cell</p>	 <p>macrophage</p>	 <p>B cell</p>
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells (Tc)	CD4 T cells (Th1)	CD4 T cells (Th2)
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Presentación de ags. tumorales



COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

- Es la región mas polimórfica del genoma.
- Se asocia a más enfermedades que ninguna otra región del genoma, generalmente relacionadas con procesos infecciosos o autoinmunes.
- Es la principal barrera biológica a los alo-transplantes.
- Su papel en el sistema inmune es el de presentación de péptidos para iniciar la respuesta inmune⇒Distinguir lo propio de lo extraño