

La importancia del quimerismo en medicina

Guillermo J. Ruiz-Argüelles,* Javier Bordes-Aznar,** Norma Díaz-Caballero,*** Guillermo J, Ruiz-Delgado**

La quimera de Arezzo es una estatua de bronce encontrada en Arezzo, Italia, en 1553. De origen etrusco, probablemente del siglo V antes de Cristo, es uno de los más bellos ejemplos que se tienen del arte etrusco antiguo. La estatua se encuentra actualmente en el museo de arqueología de Florencia. Dice la leyenda que “era la quimera un monstruo enorme, cruel e invencible, que desolaba la región; con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente, de su horrible boca vomitaba llamas espantosas con las que quemaba y reducía a cenizas a quien se le acercaba”. Belerofon, montado en otra quimera, Pegaso, finalmente dio muerte a la quimera de Arezzo; Pegaso se había formado de la sangre que cayó a la tierra cuando Perseo le cortó la cabeza a Medusa.

El concepto de quimerismo en medicina se remonta a los orígenes de los trasplantes de órganos: un paciente trasplantado se convierte en una quimera porque posee órganos de dos seres vivos genéticamente diferentes. Como la quimera de Arezzo, con partes de diferentes animales vivos, el paciente trasplantado vive con partes de por lo menos dos diferentes seres vivos: donador y receptor. Sin embargo, no sólo los pacientes trasplantados de órganos son quimeras; hay situaciones en las que el quimerismo puede explicar el origen de una enfermedad. Para que las células de un individuo permanezcan en el otro genéticamente diferente, se requiere que el hospedero (huésped) no rechace el material ajeno, lo que las más de las veces, ocurre cuando hay cierto grado de inmunosupresión en el hospedero.

Tipos de quimerismo

a Clasificación cuantitativa. De acuerdo a la cantidad de material biológico de un organismo presente en otro genéticamente diferente, el quimerismo puede ser mínimo (microquimerismo), parcial o total. El

microquimerismo se refiere a la presencia en un individuo, de una pequeña población de células o de ácidos nucleicos de otro individuo genéticamente diferente;¹ en el caso de los trasplantes de células hematopoyéticas, el quimerismo es parcial o mixto cuando en la médula ósea coexisten células hematopoyéticas tanto del donador como del receptor y es completo o total cuando todas las células hematopoyéticas (100%) son del donador, alojadas en la cavidad medular y el cuerpo del receptor.²

b Clasificación de acuerdo al origen. El quimerismo puede ser accidental o inducido. Como accidentales claro el ejemplo de paso de material genético de la madre al feto y viceversa;¹ el ejemplo clásico de quimerismo inducido o iatrogénico es el trasplante de células hematopoyéticas² y de órganos sólidos. Algunos pacientes inmunosuprimidos quienes reciben transfusiones sanguíneas desarrollan quimerismo que puede incluso dar lugar a enfermedad de injerto contra huésped u hospedero (EICH).

Métodos para identificar el quimerismo

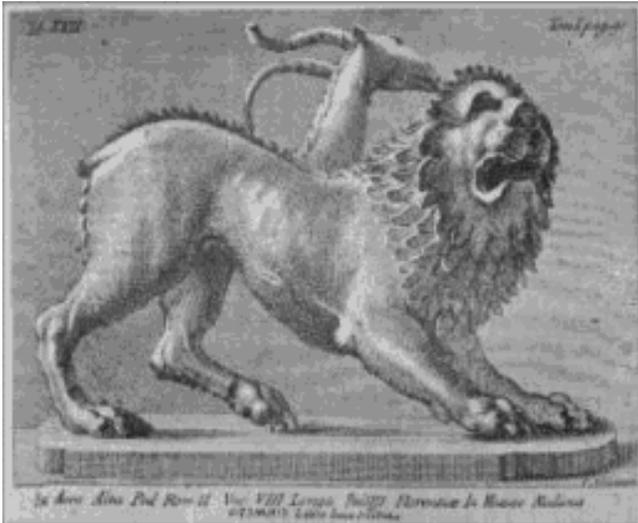
Son varios los métodos para investigar la presencia de células completas o de ácidos nucleicos genéticamente ajenos en un humano. Por medio de FISH (hibridación *in situ* fluorescente) es posible identificar por ejemplo células masculinas en una mujer o al revés;³ por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es posible amplificar e identificar secuencias específicas de los cromosomas X ó Y, o bien microsatélites de los cromosomas que son altamente específicos para cada individuo.⁴⁻⁶ En pacientes trasplantados con células hematopoyéticas alogénicas, es posible estudiar el quimerismo de los glóbulos rojos cuando existen disparidades en el grupo sanguíneo y/o en el Rh del donador y el receptor.³

* Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Laboratorios Clínicos de Puebla.

** Fundación Clínica Médica Sur.

*** Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo J Ruiz-Argüelles, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Díaz Ordaz 808, 72530 Puebla, MEXICO, Tel: (222) 243 8100; Fax: (222) 2438428, Correo electrónico: grui1@clinaruiz.com



Algunas consecuencias del quimerismo

a Enfermedades autoinmunes. Se piensa que ciertas enfermedades autoinmunes son consecuencia de microquimerismo accidental. El prototipo de estos padecimientos es la esclerosis generalizada progresiva (EGP), padecimiento cuyas características clínicas son similares a las de la EICH posterior a un trasplante de células hematopoyéticas alogénicas, provenientes ya sea de médula ósea o de sangre periférica.¹ Se ha encontrado DNA masculino en mujeres con EGP quienes han tenido embarazos previos de hijos hombres,^{7,8} y se ha especulado que el paso de células masculinas a la madre durante el embarazo y/o el parto pueden explicar la presencia de material genético masculino en la madre; esto no es ninguna novedad, porque la isoimmunización materno fetal, conocida hace muchos años, se origina precisamente en el paso, casi siempre transitorio, de células del hijo a la madre.⁹ La respuesta inmune montada por las células inmunocompetentes del hijo en contra de la madre podría ser la responsable de algunas de las manifestaciones del padecimiento.¹ En otras enfermedades autoinmunes se han encontrado, con menos frecuencia, evidencias variables de microquimerismo fetal; entre ellas se pueden mencionar la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la cirrosis biliar primaria, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso generalizado.¹ La contraparte del microquimerismo fetal, el microquimerismo materno, itaest, la presencia de material genético de la madre en el hijo, se ha descrito en niños con dermatomiositis¹⁰ y con bloqueo cardíaco congénito.¹¹ Es interesante también que muchas personas sanas tienen evidencias de microquimerismo sin traducción clínica alguna.¹

b Los efectos del injerto contra el tumor y el huésped. La inducción de quimerismo postrasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénicas, inicialmente microquimerismo, luego parcial y finalmente completo, es el objetivo final de un TCH. Es claro ahora que la razón por la que los TCH son capaces de controlar algunas enfermedades malignas es el efecto de injerto contra tumor (EICT) y no la quimioterapia empleada en el acondicionamiento.¹² El EICT es una parte del efecto de injerto contra huésped (EICH): Las células linfoides inmunocompetentes del donador identifican como ajenas a las células del receptor, incluidas las células tumorales y montan una respuesta inmune que es la verdaderamente responsable del control de varias enfermedades malignas, tanto hematológicas como tumores sólidos.^{12,13} Lamentablemente, no es posible separar totalmente el EICT del EICH y el sujeto que desarrolla EICT tiene también consecuencias del EICH que pueden ser, desde muy leves hasta mortales. Con el uso cada vez más frecuente de esquemas de acondicionamiento no mieloablativo para llevar a cabo los TCH, se ha logrado inducir EICT 1 EICH en pacientes con diversos tumores, quienes antes no se podían beneficiar de esta maniobra terapéutica de inmunidad adoptiva derivada del quimerismo iatrogénico,^{12,13} Ahora estamos aprendiendo que algunas neoplasias son más sensibles al EICT que otras; por ejemplo, la leucemia granulocítica crónica,¹⁴ la leucemia linfocítica crónica y los linfomas de grado bajo son muy sensibles a este efecto, en tanto que otras neoplasias como las leucemias agudas linfoblásticas no son sensibles a este efecto¹⁵ y también sabemos que los pacientes quienes desarrollan EICH 1 EICT tienen más posibilidades de controlar a largo plazo sus tumores que aquellos quienes no desarrollan esta "complicación" del trasplante.¹²

El concepto actual de la inducción de EICT mediante al trasplante de células hematopoyéticas periféricas deriva del uso de agentes inmunosupresores enérgicos que evitan el rechazo de las células alogénicas inmunocompetentes las que, mediante el efecto de EICH, abren su propio espacio en la cavidad medular, donde crecen y eventualmente son capaces de controlar el crecimiento de algunos tumores.¹² Es posible inducir o potenciar el quimerismo postrasplante mediante la inyección de linfocitos del donador una vez que se ha hecho el trasplante,¹⁶ de ahí que el seguimiento de la cinética del quimerismo de un sujeto trasplantado es crítico, ya que si, por ejemplo, el grado de quimerismo disminuye, puede aumentarse inyectando células linfoides inmunocompetentes del donador una vez que se ha creado la tolerancia inmunológica mediante el trasplante de células alogénicas.^{2,12}

La conducta de romper dogmas en medicina ha permitido el avance del conocimiento médico;^{12,17} el aprovechamiento de la información derivada del desarrollo del quimerismo en humanos, accidental o iatrogénico, es una de las consecuencias de la ruptura de dogmas que finalmente ha beneficiado a un grupo de pacientes quienes ahora pueden tratarse con la inducción de respuestas inmunológicas alogénicas capaces de controlar diversas neoplasias. Las consecuencias del quimerismo, algunas de ellas deletéreas, han permitido ofrecer esperanza a pacientes con diversos padecimientos tanto benignos como neoplásicos.

Referencias

1. **Adams KM, Nelson JL.** Microchimerism: An investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *J Am Med Assoc* 2004;291:1127-1131.
2. **Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Santellán-Olea MR, Abreu-Díaz G, Reyes-Núñez V, Ruiz-Argüelles A, Garcés-Eisele J.** Follow up of hemopoietic chimerism in individuals given allogeneic hemopoietic stem cell allografts using an immunosuppressive, non-myeloablative conditioning regimen: A prospective study in a single institution. *Leukemia Lymph* 2002;43:1509-1511.
3. **Lion T, Muller-Berat N.** Chimerism testing after allogeneic stem cell transplantation: Importance of timing and optimal technique for chimerism testing in different clinical-biological situations. *Leukemia* 1999;13:2059.
4. **Inoko H, Ota M.** PCR-RFLP. In *Handbook of HLA Typing Techniques* (Hui KM and Bidwell JL, eds.). CRC Press, Boca Raton, 1993.
5. **Perez-Lezaun A, Calafelí F, Mateu E, Comas D, Bosch E, Bertranpetit J.** Allele frequencies for 20 microsatellites in a worldwide population survey. *Hum Hered* 1997;47:189.
6. **Jin L, Underhill PA, Buoncrisiani M, Robertson JM.** Defining microsatellite alleles by genotyping global indigenous human populations and non-human primates. *J Forensic Sci* 1997;42:496.
7. **Nelson JL, Furst DE, Maloney S.** Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in SSC. *Lancet* 1998; 351:559-562.
8. **Johnson K, Nelson JL, Furst DE.** Fetal cell microchimerism in multiple tissues from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1848-1854.
9. **Ruiz-Argüelles A.** Anemias hemolíticas inmunológicas. En *Ruiz-Argüelles GJ. Fundamentos de Hematología.* Editorjal Médica Panamericana. Ciudad de México 2003, PP. 170-184.
10. **Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW.** Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:1617-1623.
11. **Stevens AM, Hermes H, Rutledge R.** Maternal microchimerism has myocardial tissue-specific phenotype in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet* 2003;362:1617-1623.
12. **Ruiz-Argüelles GJ.** Non-myeloablative bone marrow transplantation. *Arch Med Res* 2003;34:554-557.
13. **Slavin S.** Reduced-intensity conditioning or nonmyeloablative stem cell transplantation: Introduction, rationale and historic background. *Sem Oncol* 2004;31:1-3.
14. **Ruiz-Argüelles GJ.** Foro Clínico: El efecto de injerto contra tumor en leucemia granulocítica crónica. *Rev Invest Clin Mex* 2002;54:154-160.
15. **Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D.** El efecto de injerto contra tumor en el tratamiento del cáncer. *Hemos (Venezuela)* 2002;3:9-11.
16. **Kolb H, Schattenberg A, Goldman J.** Graft versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050.
17. **Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles A, Llorente L.** Broken dogma: Penetration of autoantibodies into living cells. *Immunol Today* 1996;17:163-164.