

Estudios en honor de
Gustavo Hoecker

AUCH, 5ª serie. N° 14 (1987): 151-162

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y COMPATIBILIDAD
MATERNO-FETAL. DOS PROBLEMAS BIOLÓGICOS,
UNA SOLUCIÓN EVOLUTIVA**

CARLOS Y. VALENZUELA*

La variabilidad genética es una de las características de las poblaciones que permite su persistencia al cambiar el ambiente más allá del límite de tolerancia de algunos individuos, pero, dentro de los límites de otros. Los mecanismos de partición y mantención de la variabilidad genética son motivos centrales en la teoría de la evolución (1). No se ha propuesto un mecanismo general que explique la mantención de los polimorfismos. La ventaja del heterocigoto o sobredominancia se ha comprobado en casos como la anemia falciforme (2), pero, demostraciones como esta son pocas. Al contrario, situaciones donde hay desventaja del heterocigoto, especialmente en animales placentados son la regla para el binomio madre-feto. Esto se produce cuando la madre anida un huevo o embrión que desarrolla antígenos distintos a los de ella. Como un alelo es dado por la madre y el distinto por el padre, esta situación se da obligatoriamente en heterocigotos. La madre forma anticuerpos, que de pasar la placenta, desencadenan una reacción inmunitaria que puede terminar con el embarazo o producir daño irreversible en el recién nacido.

La desventaja del heterocigoto lleva a un equilibrio inestable que conduce a la fijación del alelo más frecuente en la población. No hay una

*Departamento de Biología Celular y Genética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

comportamiento. Los estudios inmunohistológicos no han demostrado antígenos HLA o ABO en las vellosidades trofoblásticas; otro sistema antigénico de reacción cruzada linfocito-trofoblasto parece estar involucrado en la reacción materno-embriónica (8).

En 1980, trabajando con niños del seguimiento longitudinal del Área Norte de Santiago (9), descubrimos una enorme distorsión en parejas de hermanos consecutivos para el sistema Rh. De 17 casos índices de fenotipo RH3 (97% de genotipo CDe/CDe) sólo uno fue seguido por un hermano RH3, esperándose 9,7 casos, lo que es muy infrecuente (10). Posteriormente observamos que la tendencia a no repetir el fenotipo del índice en los hermanos se daba en casi todos los fenotipos. También se dio un tiempo mayor entre hermanos lo que interpretamos como evidencia de pérdida embrionaria temprana. Llamamos SAN a este hipotético sistema que explicaría dichas pérdidas (11). Decidimos hacer una revisión exhaustiva de las variables reproductivas en estos niños y realizar un análisis estadístico más acucioso. El resultado confirmó nuestras hipótesis (12). Parecía indudable que una gran pérdida fetal de homocigotos D/D estaba ocurriendo. El cálculo de las pérdidas, por el criterio maximoverosímil, resultó cercano al 25% de las concepciones.

Entonces, la situación se invirtió. Resultaba que el homocigoto D/D estaba en una desventaja enorme en relación al heterocigoto D/d y al homocigoto d/d. De un polimorfismo inestable por desventaja del heterocigoto, se agregaba al sistema la desventaja del homocigoto D/D, lo que lleva a la desaparición del alelo D y fijación del alelo d en la población. Durante estos estudios, recibimos la crítica que sólo habíamos trabajado en el Área Norte de Santiago. Supusimos que en otras poblaciones encontraríamos evidencias de la pérdida de homocigotos d/d y exploramos la literatura y datos de otras poblaciones chilenas. En realidad, ya teníamos la sospecha porque hubo menos hermanos d/d de índices d/d que lo esperado, pero la muestra era muy pequeña. Incluimos en la revisión los trabajos que teníamos a mano: el de Wiener (13), la encuesta a casi todos los individuos de un pueblo de Estados Unidos (14), los datos de Boorman (15) en Inglaterra y los nuestros de estratos socioeconómicos medios y altos de Santiago (16). En todos estos datos se encontró que la frecuencia de homocigotos Rh(-) disminuía de la generación parental a la filial. Esta tendencia era más notoria en el binomio madre-hijo recién nacido. La carencia de hijos d/d era cercana al 20%. Esta carencia no pudo explicarse por error de tipificación de la sangre del cordón ni por mezcla con la sangre materna. Hemos encontrado un solo trabajo en donde la técnica de tipificación no sea criticable y que no registre un descenso de la frecuencia de d/d en la generación filial (17); en este trabajo, realizado en

Prof. V.A. Krauss (20). El exceso de pares madre-hijo A-B y B-A fue confirmado muy significativamente. La carencia de pares O-A y O-B no fue confirmada, al contrario hubo en una de estas muestras un exceso de pares O-B y en otra una carencia de pares B-O, la que también es incomprensible desde la incompatibilidad clásica. Estos estudios nos convencieron que además de la incompatibilidad clásica, demostrada por la enfermedad hemolítica del recién nacido, había que aceptar un mecanismo de inducción de tolerancia por los huevos o fetos que portaban un antígeno (o gen) distinto o desconocido por la madre.

Todos estos estudios pueden ser criticados por deficiencias técnicas o de registros. Para controlar estas variables incorporamos el sexo del recién nacido. Cualquier error de registro o técnico debe repartirse igual en varones y mujeres. Ya en Australia se había demostrado que el exceso de pares B-A se repartía preferencialmente en mujeres (19, 21). Nuestro análisis de varias muestras de distintos países (20) confirmó estas distorsiones y nos llevó a reconocer una interacción entre los sistemas ABO y el determinante de la proporción de los sexos.

Fue inmediato pensar en una posible interacción entre Rh, ABO y la proporción sexual. El trabajo ya citado (20) y uno posterior que realizamos con 25.501 pares madre-hijo (22) confirman la existencia de esta triple interacción. Cabe notar que la interacción Rh-ABO fue encontrada en una población sueca ya en 1953 (23).

La utilización de marcadores genéticos como el sistema Rh, ABO o el sexo no implican necesariamente que sean estos sistemas los causantes de las distorsiones por un efecto pleiotrópico. Puede tratarse, alternativamente, de un gen ligado a ellos en forma estrecha, o bien del conocido efecto de subletalidad o letalidad del homocigoto. Los trabajos futuros se dirigirán a corroborar o descartar estas y otras hipótesis sobre la naturaleza fina de este fenómeno.

Durante el curso de estas investigaciones, los estudiosos de la fertilidad humana, empezaron a descubrir que las parejas que compartían alelos del sistema HLA tenían tasas de infertilidad mayor que las que no compartían alelos (24). Sin embargo estos estudios llegaron a resultados contradictorios (25, 26, 27, 28, 29), al parecer, porque el fenotipo "pareja infértil" o "aborto" no era preciso. Un resultado claro se obtuvo con la definición de aborto "primario" como aquellos procedentes de parejas que nunca pudieron llevar un embarazo más allá del primer trimestre y "secundarios" como aquellos en donde los abortos empezaron con posterioridad a embarazos que terminaron más allá del primer trimestre y que dieron origen a nacidos vivos o mortinatos o prematuros. Se encontró que sólo las

pretación más correcta es que se pierde una determinada proporción de todas las gestaciones correspondientes a todos los pares madre-hijo, pero que, la menor proporción de pérdida corresponde a los pares A-B. Esto significa que numéricamente la mayor pérdida corresponde al par mayoritario que es el O-O y que incluye a madres e hijos homocigotos.

La hipótesis puede ser planteada más precisamente como una incapacidad de los homocigotos para determinados sistemas de inducir tolerancia para otros sistemas por los cuales son rechazados. Habría, por lo tanto un sistema dual: una parte estaría relacionada con la inducción de tolerancia y la otra con el rechazo; ambas actuarían cuando el producto de la gestación tuviera genes distintos a los maternos. El componente de tolerancia podría desencadenarse más tempranamente en la ontogenia y así cumplir su rol protector. En ese caso podría tratarse de un efecto pleiotrópico del mismo sistema genético, por ejemplo ABO, que tempranamente actuaría como inductor de tolerancia por un mecanismo hasta ahora desconocido y que posteriormente actuaría por la incompatibilidad clásica. Hay argumentos a favor y en contra de esta proposición. La otra posibilidad es la asociación por ligamiento estrecho entre el componente inductor de tolerancia y el componente inductor de rechazo.

Desconocemos el tipo de célula o molécula que induce la tolerancia. En cuanto a células, puede tratarse de espermios o leucocitos del líquido seminal, del huevo mismo, del trofoblasto o incluso de células que están pasando del embrión a la madre. Al parecer el trofoblasto no podría inducir tolerancia por los sistemas ABO y HLA porque no posee los antígenos de estos sistemas (8), pero esto no es conclusivo pues sabemos poco de la ontogenia de la expresión de estos sistemas. La inducción de tolerancia por células distintas a las del receptor de un trasplante es un hecho conocido; éstos prenden mejor en los sujetos que han recibido transfusiones previas al injerto. También la infertilidad primaria ha sido tratada exitosamente por la administración endovenosa de concentrados de leucocitos de varios dadores (31). En el embarazo se desencadenan factores locales y generales de tolerancia y ya no hay duda de que una gran cantidad de células fetales pasa a la sangre materna (32). En los homosexuales se da una depresión inmunológica independientemente del SIDA (33), en este caso, la tolerancia podría inducirse por espermios o leucocitos del semen en la mucosa rectal del receptor. Durante el embarazo, las mujeres deberían estar más expuestas a contraer enfermedades infecciosas o parasitarias que los varones. No es el caso, y se explica porque las mujeres poseen una capacidad mayor de respuesta inmune con los otros sistemas no involucrados en la tolerancia. Es así que, incluso en nuestra limitada experiencia, las mujeres sufren más de enfermedades

tolerancia del trasplante. Permite explicar la depresión inmunitaria provocada por la promiscuidad sexual, que incluso puede tener relación con el cáncer cérvico uterino y con la encontrada en homosexuales. Puede generar hipótesis más atrevidas, como por ejemplo, sugerir que la fertilidad humana depende de la tolerancia que inducen los leucocitos del semen en la mujer; estos leucocitos dependerían de infecciones "banales" del tracto genital masculino adquiridas particularmente en el momento del parto o antes de la pubertad.

El profesor Gustavo Hoecker colaboró con críticas, discusiones, ayuda en la redacción de numerosos artículos de los aquí citados y con el estímulo constante para continuar estas investigaciones. La mayor parte de los proyectos por los cuales se han financiado estos trabajos pertenecen al Departamenteo de Investigación y Biblioteca de la Universidad de Chile.

18. VALENZUELA C. Y., AVENDAÑO A., HARB Z., ACUÑA M. Grupos sanguíneos en escolares de un estudio longitudinal. Un extraño serendipismo. *Rev. Chil. Pediatr.* 1980; 51 : 433-441.
19. KIRK R. L., SHIELD. J. W., STENHOUSE N. S., BRYCE L. M., JAKOBOWICZ R. A further study of ABO blood groups and differential fertility among women in two Australian maternity hospitals. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 1955; 9 : 104-111.
20. VALENZUELA C. Y. Confirmación de las distorsiones de los sistemas ABO y Rh y de la proporción sexual en recién nacidos. *Rev. Med. Chile.* 1985; 113 : 1175-1187.
21. SHIELD J. W., KIRK R. L., JAKOBOWICZ R. The ABO blood group and masculinity of offspring at birth. *Am. J. Hum. Genet.* 1958; 10 : 154-163.
22. VALENZUELA C. Y., WALTON R. Selective interactions among Rh, ABO and sex ratio of newborns. *Hum. Genet.* 1985; 71 : 53-57.
23. GRUBB R., SJÖSTEDT S. Blood groups in abortion and sterility. *Ann. Hum. Genet.* 1955; 19 : 183-195.
24. ROCK J. A., ZACUR H. A. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 1983; 39(2) : 123-140.
25. BEER A. E., SEMPRINI A. E., XIAOYU Z., QUEBBEMAN F. Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigens profiles; HLA antigen sharing; female serum MLR blocking factors; and paternal leukocyte immunization. *Expl. Clin. Immunogenet.* 1985; 2 : 137-153.
26. MENGE A. C., BEER A. E. The significance of human leukocyte antigen profiles in human infertility, recurrent abortion and pregnancy disorders. *Fertil Steril.* 1985; 43(5) : 693-695.
27. CAUDLE M. R., ROTE N. S., SCOTT J. R., y Cols. Histocompatibility in couples with recurrent spontaneous abortion and normal fertility. *Fertil Steril.* 1983; 39(6) : 793-798.
28. LAURITSEN J. G., KRISTENSEN T., GRUNNET N. Depressed mixed lymphocyte culture reactivity with recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 125(1) : 35-39.
29. OKSENBERG J. R., PERSITZ E., AMAR A., y Cols. Mixed lymphocyte reactivity non responsiveness in couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1983; 39(4) : 525-529.
30. MCINTYRE J. A., MCCONNACHIE P. R., TAYLOR C., FAULK W. P. Clinical, immunologic, and genetic definitions of primary and secondary recurrent spontaneous abortions. *Fertil Steril.* 1984; 42(6) : 849-855.
31. TAYLOR C., FAULK W. P. Prevention of recurrent abortion with leukocyte transfusions. *Lancet.* 1981; 8237(2) : 68-69.
32. DABANCENS A. Inmunología de la gestación y el aborto (apuntes). 1985.
33. MONTAGNIER L., BRUNET J. B., KLATZMANN D. Le SIDA et son virus. *La recherche.* 1985; 167 : 750-760.
34. VALENZUELA C. Y., GONZÁLEZ M. R., AGUILÓ. La mortalidad infantil en un hospital pediátrico. *Rev. Chil. Pediatr.* 1977; 47 : 336-345.
35. VALENZUELA C. Y., HARB Z. Diferencias del título de isoaglutininas antiA y