



Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”

# **Antígenos Menores de Histocompatibilidad**

Msc Zuzet Martínez Córdova

Departamento de Genética Molecular

# Conceptos

---

## ***Células Madres:***

Células indiferenciadas que se dividen continuamente dando lugar a células madres adicionales y numerosas células de linajes diferentes.

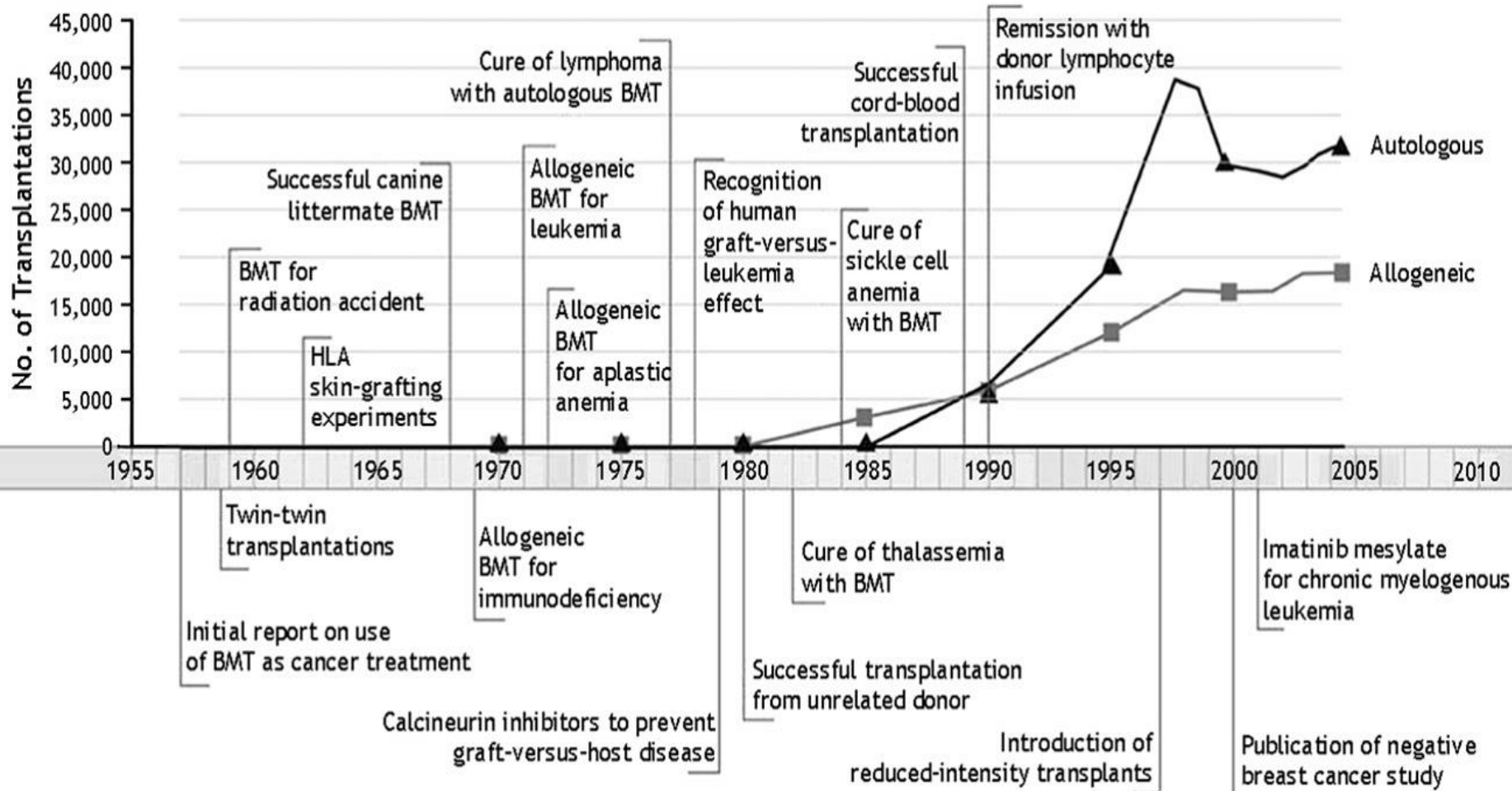
## ***Médula Ósea:***

Cavidad central del hueso que constituye el sitio de generación de todas las células de la sangre en el adulto incluyendo los linfocitos inmaduros. Es el sitio de maduración de los linfocitos B.

## ***Trasplante de Médula Ósea:***

Trasplante de células madres de médula osea, se aplica para el tratamiento de desórdenes hematopoyéticos y linfopoyéticos, enfermedades malignas, etc.

# **INTRODUCCION**



# **Tipos de Trasplantes de Celulas Madres Hematopoyeticas**

## **Segun la fuente proveedora**



### **Paciente**

(trasplante autólogo)

Tumores hematopoyéticos o  
sólidos sensibles a la  
quimioterapia



### **Diferentes al paciente**

(trasplante alogénico)

Numerosos desórdenes  
malignos y no-malignos con el  
objetivo de reemplazar la médula  
ósea o el sistema inmune afectado

# **Fuentes de células madres hematopoyéticas**

| <b>Características celulares</b>              | <b>Medula Osea</b> | <b>Sangre Periferica</b> | <b>Sangre de Cordon</b> |
|-----------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| Contenido de celulas madre                    | Adecuada           | Buena                    | Baja                    |
| Contenido de celulas progenitoras             | Adecuada           | Alta                     | Baja                    |
| Contenido de celulas T                        | Bajo               | Alto                     | Bajo, inmaduras         |
| Riesgo de contaminacion con Celulas Tumorales | Alto (TA)          | Bajo (TA)                | No aplicable            |
| Reconstitucion Hematopoyetica                 | SC < MO < SP       | Rapida                   | Mas lenta               |
| Compatibilidad HLA                            | Alta               | Alta                     | Menos restrictiva       |
| Riesgo de la GVHDa                            | Similar a SP       | Similar a MO             | Baja                    |
| Riesgo de la GVHDb                            | Menor que SP       | Mas alta                 | Baja                    |

TA : Trasplante autologo   SP: Sangre Periferica   SC: Sangre de Cordon   MO: Medula Osea

**Table 1. Diseases Commonly Treated with Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.**

**Autologous transplantation\***

Cancers

- Multiple myeloma
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Acute myeloid leukemia
- Neuroblastoma
- Ovarian cancer
- Germ-cell tumors

Other diseases

- Autoimmune disorders
- Amyloidosis

**Allogeneic transplantation†**

Cancers

- Acute myeloid leukemia
- Acute lymphoblastic leukemia
- Chronic myeloid leukemia
- Myelodysplastic syndromes
- Myeloproliferative disorders
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Multiple myeloma
- Juvenile chronic myeloid leukemia

Other diseases

- Aplastic anemia
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Fanconi's anemia
- Blackfan–Diamond anemia
- Thalassemia major
- Sickle cell anemia
- Severe combined immunodeficiency
- Wiskott–Aldrich syndrome
- Inborn errors of metabolism

# Objetivos fundamentales de un protocolo efectivo de trasplante alogénico

---

- ❑ Eliminar o suprimir la inmunidad del hospedero para prevenir el rechazo del injerto.
- ❑ Eliminar células malignas.
- ❑ Minimizar la enfermedad del injerto versus el hospedero sin afectar la respuesta del injerto versus tumor.

# **ESTRATEGIAS**

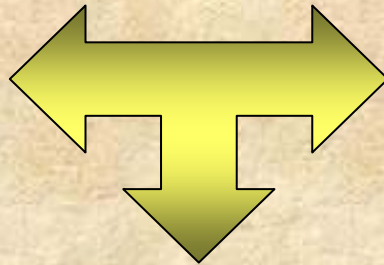
# Regimenes Preparativos



Quimioterapia

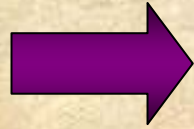


Radioterapia



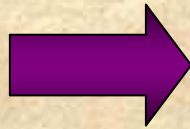
Eliminar la enfermedad  
de base, inmunosupresión para  
prevenir rechazo, aumenta la respuesta  
antitumoral

Mieloablativos



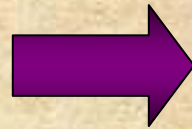
Irradiación total + Ciclofosfamida.  
Ciclofosfamida+ Busulfan. Uso enfermedades malignas agresivas.

No-Mieloablativos



Uso de quimioterapia y radiación sustancialmente menor. Pacientes con edades superiores a 55 años y en tumores de crecimiento lento por ejemp: Leucemia linfocítica crónica

Intensidad reducida



Empleo de drogas como la fludarabina y el busulfan. Reduce la toxicidad aguda y crónica. Demora la aparición de la GVHD. Se aplica en tumores de crecimiento lento

**Table 2.** Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Selected Diseases.\*

| Disease                                   | Most Common Preparative Regimen             | 100-Day Mortality Rate | 5-Yr Event-free Survival |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|--------------------------|
| <i>percent</i>                            |                                             |                        |                          |
| <b>Autologous transplantation</b>         |                                             |                        |                          |
| Diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma | Carmustine, cyclophosphamide, and etoposide |                        |                          |
| First chemotherapy-sensitive relapse      |                                             | 3–5                    | 45–50                    |
| Second chemotherapy-sensitive relapse     |                                             | 5–8                    | 30–35                    |
| Refractory                                |                                             | 10–20                  | 5–10                     |
| <b>Allogeneic transplantation†</b>        |                                             |                        |                          |
| Acute myeloid leukemia                    | Cyclophosphamide and total-body irradiation |                        |                          |
| First complete remission                  |                                             | 7–10                   | 55–65                    |
| Second complete remission                 |                                             | 10–20                  | 30–40                    |
| Refractory                                |                                             | 30–40                  | 15–20                    |
| Chronic myeloid leukemia                  | Busulfan and cyclophosphamide               |                        |                          |
| Chronic phase <1 yr after diagnosis       |                                             | 5–10                   | 70–80                    |
| Chronic phase >1 yr after diagnosis       |                                             | 10–15                  | 50–60                    |
| Accelerated                               |                                             | 15–20                  | 30–35                    |
| Blastic                                   |                                             | 35–45                  | 5–15                     |

Después del acondicionamiento del receptor se procede al trasplante de médula ósea o infusión de células madres hematopoyéticas de sangre periférica de donantes tratados con el factor estimulante de colonias (G-CSF) (CD34+).

# **ESTRATEGIAS**

# Inmunosupresión postrasplante del receptor para prevenir HVG o GVHD



En Uso

Inhib calcineurina + Methotrexate

Corticosteroides



En estudio

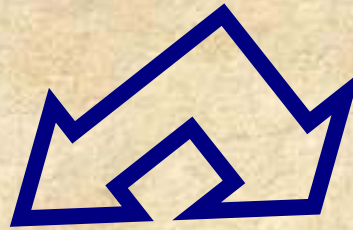
Bortezomib

Rapamicyn

SAHA

# **ENFERMEDAD DEL INJERTO VERSUS EL HOSPEDERO**

**Celulas T donante + HLA receptor compatible pero  
no idéntico genéticamente**



**Injerto versus Tumor (GVT)**

**Injerto versus Hospedero (GVHD)**

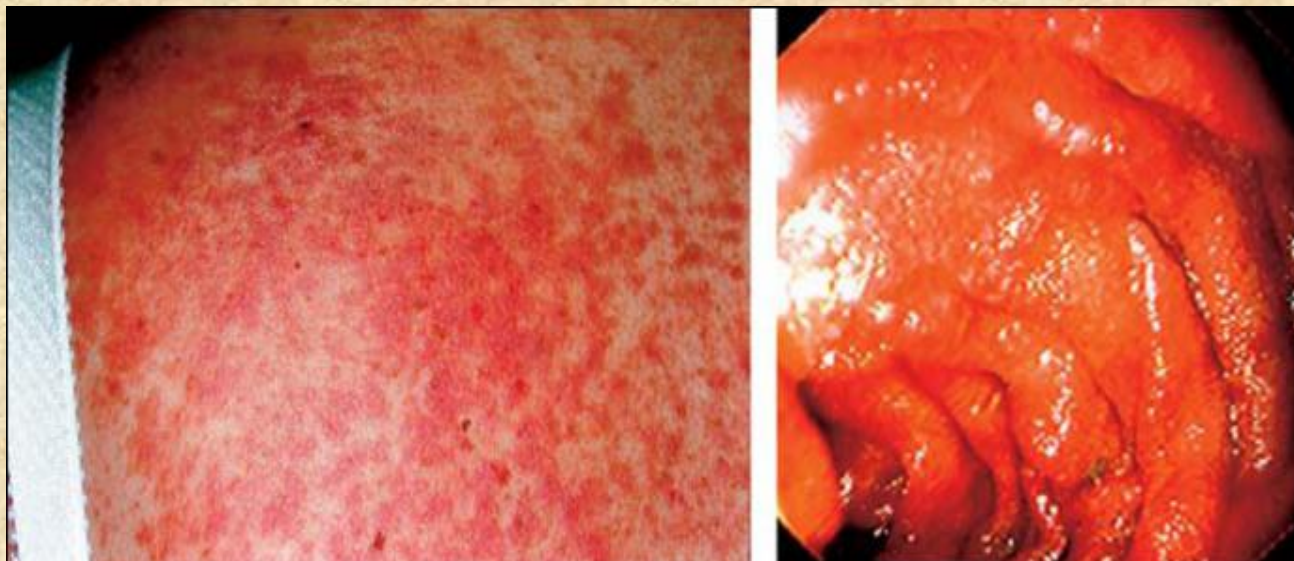


**Aguda**

100 días después del  
trasplante. Piel, tracto  
Gastrointestinal, hígado.

**Crónica**

Similar a enfermedad  
autoinmune. Se desarrolla  
en ausencia o presencia  
de GVHDa.



Clinical Appearance of Acute Graft-Versus-Host Disease Involving the Skin and the Upper Intestinal Mucosa

Left panel: The diffuse erythematous maculopapular rash typical of acute GVHD.

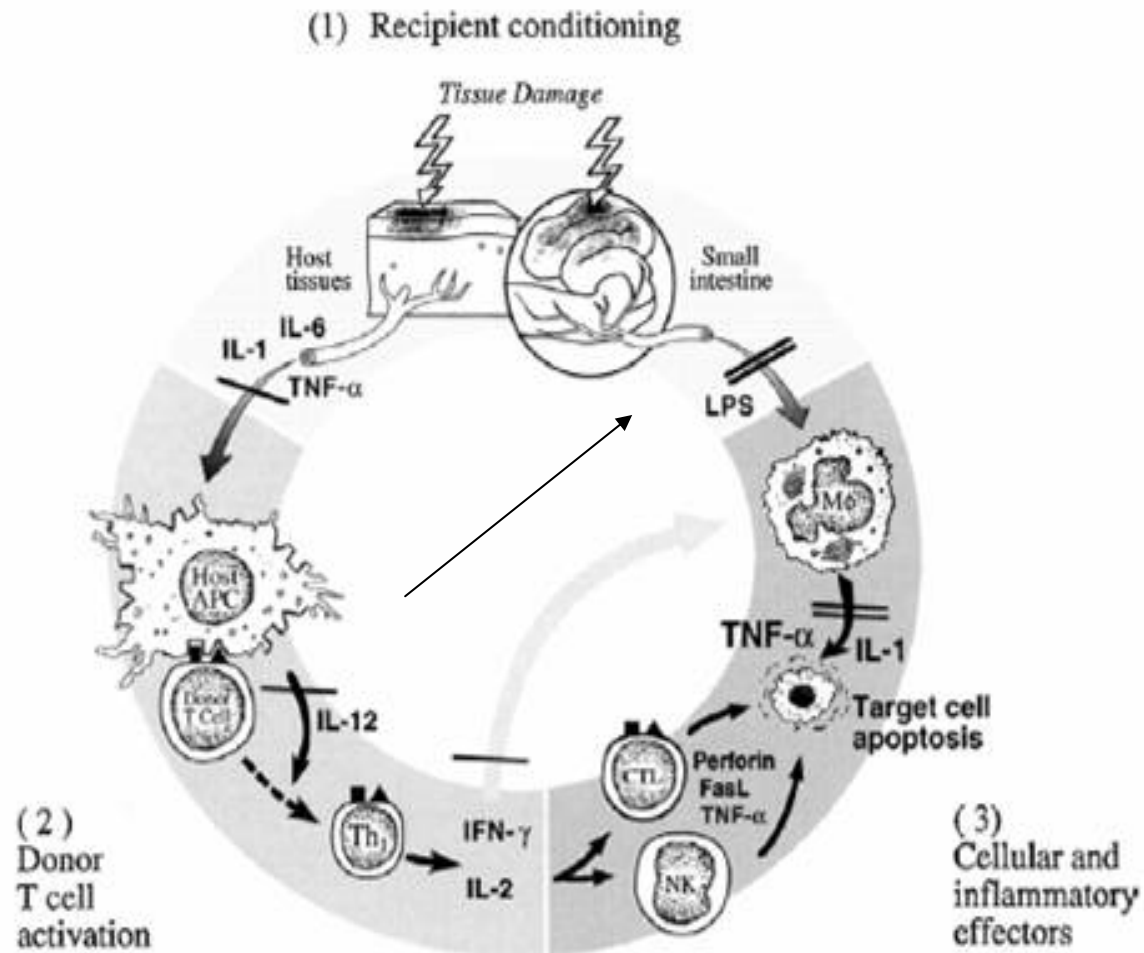
Right panel: an endoscopic view of the edematous, reddened, friable gastrointestinal mucosa seen in a patient with acute GVHD

*Stanley R. Riddell, Frederick R. Appelbaum, July 2007*

# Su fisiopatología puede dividirse en tres fases:

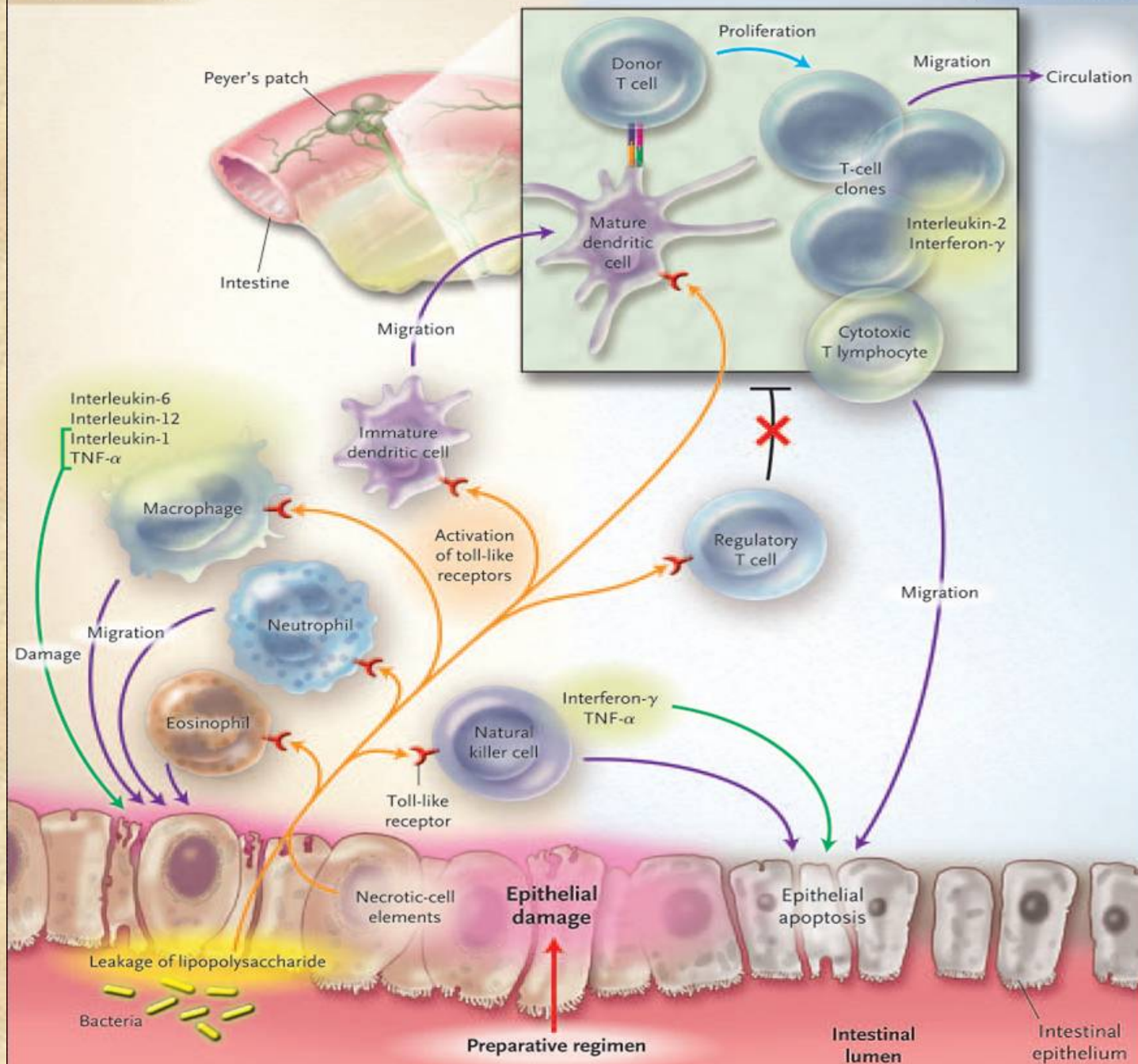
---

- ❑ Daño del tejido atribuido a los regímenes preparativos
- ❑ Activación de las células T del donante gracias a su interacción con las células presentadoras de antígenos
- ❑ Daño del tejido blanco mediado por células y citocinas



## Innate Immunity

## Acquired Immunity



# **Estrategias para la prevencion de la Enfermedad del Injerto Versus el Hospedero**

## **Tecnología de Tipaje HLA y selección del donante**



Donantes no relacionados compatibles  
se asocian con una mayor incidencia  
de GVHD

## **Perfil Genético**



Polimorfismos en los genes de las citocinas  
ejemp: IL10, IL6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$

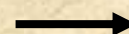
Perfiles de expresión genética de las células  
TCD4 y TCD8 de donantes.

## **Manipulación del injerto para minimizar GVHD**



Remoción de células T  
Células madres Mesenquimatosas  
Células T reguladoras

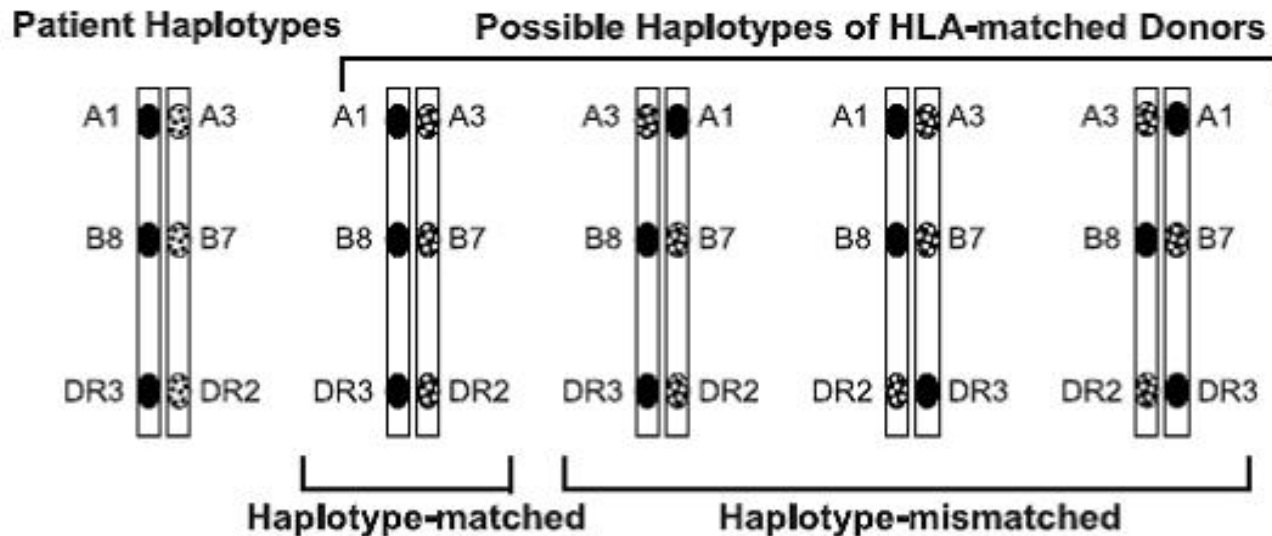
## **Separación de los efectos GVT y GVHD**



mHags

## Metodo de Microarray para determinar la asociacion fisica de los alelos HLA A, B y DRB1

Donantes  
no relacionados



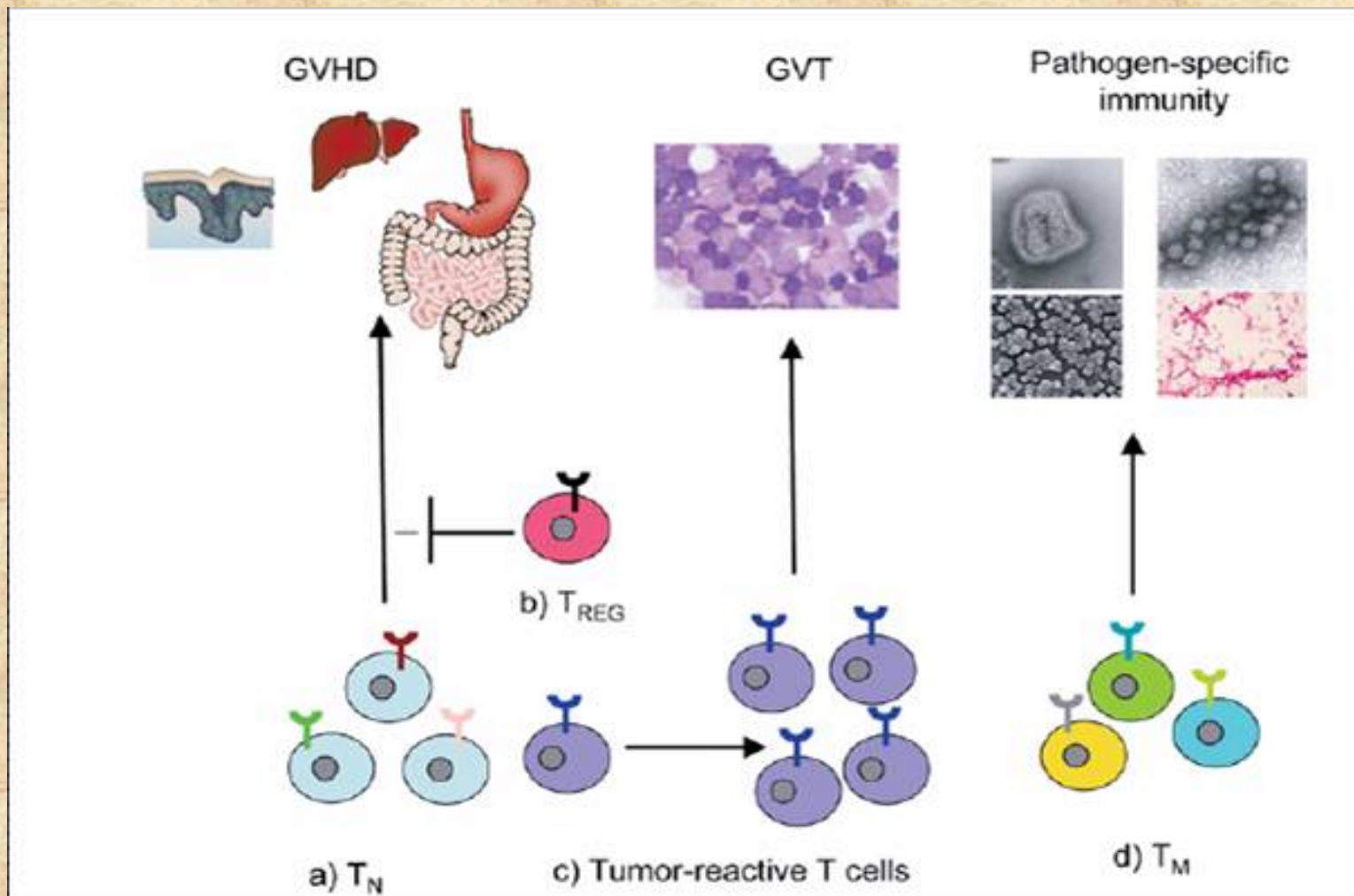
doi:10.1371/journal.pmed.0040198.g002

**Figure 2.** Schematic Illustration of the HLA Haplotypes of a Patient and 4 HLA Phenotypically Identical Potential Donors

Data suggest that the use of the single haplotype-matched donor reduces acute graft-versus-host disease.

Las parejas donante-receptor que compartieron el mismo linkage fisico de los HLA-A,B y DRB1 fueron menos susceptibles a padecer GVHD esto implica que existen otros antígenos de transplante dentro de la misma region genetica del HLA y esto ofrece un metodo para mejorar la seleccion entre los donantes HLA matched no relacionados (Peterdorf, 2007)

- ❑ Polimorfismos en la region promotora del receptor de la IL-10 asi como en el gen del receptor  $\beta$  de la IL-10 en el donante se ha asociado con un bajo riesgo de GVHD y de mortalidad.
- ❑ Polimorfismos en otros genes inmunoreguladores como aquellos que incluyen a la IL-6, IFN $\gamma$  y el TNF $\alpha$  se han asociado con el desarrollo de GVHD.
- ❑ Polimorfismos en los genes que codifican para los receptores KIR en las celulas NK y polimorfismos en los genes que codifican para los receptores NOD2/CARD15 se han asociado con la modulacion y la severidad de GVHD.



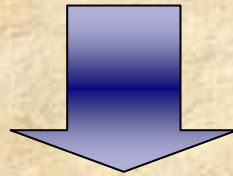
- ❑ Células indiferenciadas, pluripotentes que se generan en el tejido mesodérmico incluyendo la médula ósea
- ❑ Baja inmunogenicidad y pueden ser trasplantadas sin la compatibilidad HLA
- ❑ Ejercen un efecto inmunoregulatorio, aunque se desconocen los mecanismos.

Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004;363:1439-41.

Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006;81:1390-7.

- ❑ Sakaguchi et al describen una población de células T reg que ejercían un efecto supresor de la respuesta por células T y mantenían la tolerancia a lo propio
- ❑ En modelos animales de HCT alogénicos la infusión de células T reg suprime GVHDa y el rechazo del injerto mientras mantiene el efecto GVT. La disminución del número de Treg aumentó el efecto GVHD.
- ❑ Dada la utilidad de las Treg en modelos animales y los nuevos métodos de expansión in vivo han comenzado los ensayos de infusión de células Treg en humanos.

**Si las diferencias en cuanto a las moléculas HLA son fundamentales para el desarrollo de la GVHD, ¿porque su compatibilidad no la previene?**



**Es multifactorial no restringida al aloreconocimiento clásico de las moléculas HLA**



Reconocimiento no-HLA  
(células NK)



Alorecognition  
de mHag

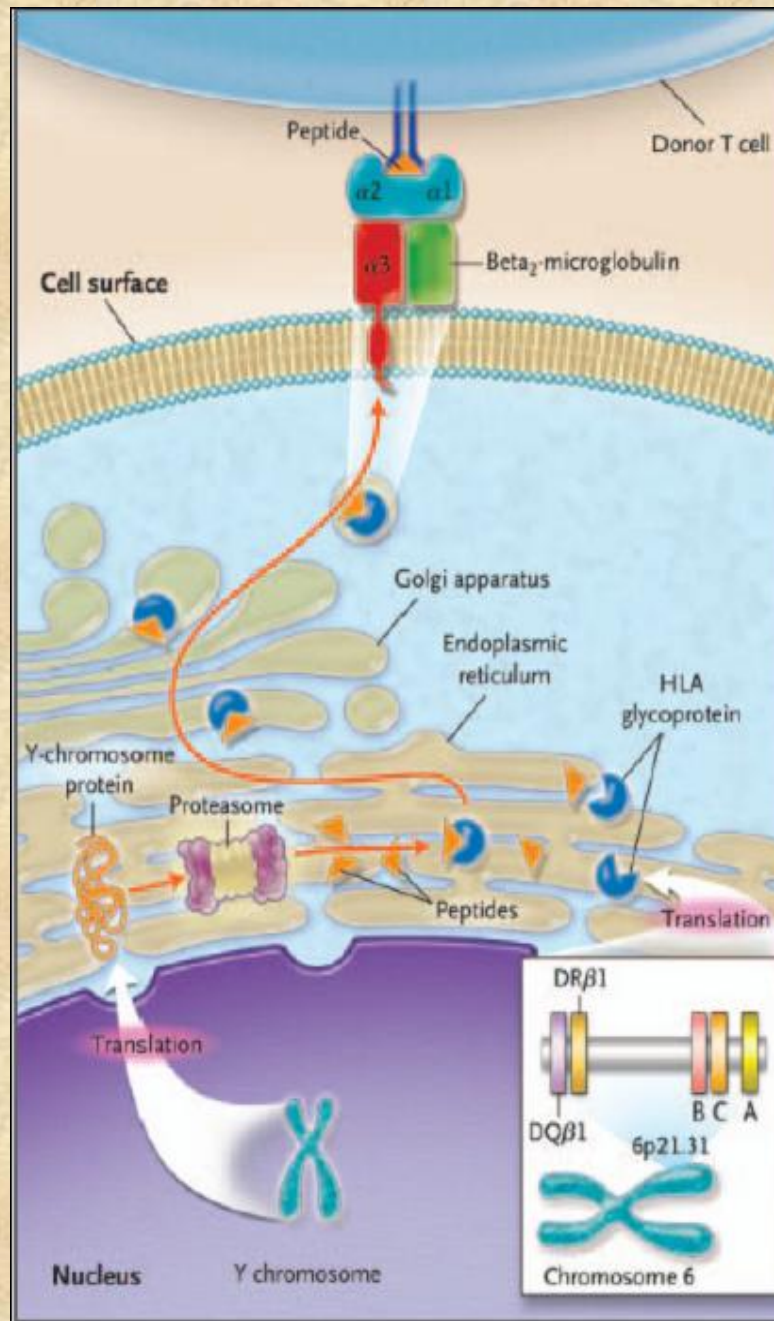


Microambiente  
inflamatorio

# DESCUBRIMIENTO

Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, Dick JE, Riddell SRProc Natl Acad Sci U S A  
1999;96:8639

Randolph SSB, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Blood 2004;103:347.



# DEFINICION

Los antígenos menores de histocompatibilidad (mHag) son péptidos propios derivados de proteínas polimórficas codificados por cromosomas ligados al sexo (cromosoma Y) o genes dialélicos autosómicos, heredados independientemente del locus HLA, los cuales son presentados en la superficie celular por las moléculas HLA y son reconocidos por células T CD8+ aloreactivas restringidas al HLA clase I o células T CD4+ restringidas HLA clase II.

**30 mHag han sido identificados**

**Table 1.** Selected Human Autosomal Class I–Restricted Minor Histocompatibility Antigens

| Minor histocompatibility antigen | Gene/chromosome          | HLA restriction | Peptide sequence | Tissue distribution                       | Reference |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------------------|-----------|
| HA-1                             | <i>KIAA0223</i> /19p13   | HLA-A2          | VLHDDLLEA        | Hematopoietic, solid tumors               | 16        |
|                                  |                          | HLA-B60         | KECVLHDDL        |                                           | 35        |
| HA-2                             | <i>MYOG1</i> /7p13-p11.2 | HLA-A2          | YIGEVLVSV        | Hematopoietic                             | 15        |
| HA-3                             | <i>LBC1</i> /15q24-25    | HLA-A1          | VTEPGTAQY        | Ubiquitous                                | 32        |
| HA-8                             | <i>KIAA0020</i> /9p24.2  | HLA-A2          | RTLDKVLEV        | Ubiquitous                                | 33        |
| HB-1                             | <i>HB-1</i> /5q32        | HLA-B44         | EEKRGSLHVW       | Hematopoietic (B-ALL and EBV-BLCL)        | 17        |
| BCL2A1                           | <i>BCL2A1</i> /15q24.3   | HLA-A24         | DYLQYVKQI        | Hematopoietic, selected solid tumors      | 21        |
| BCL2A1                           |                          | HLA-B*4403      | KEFEDDIINW       |                                           |           |
| LRH-1                            | <i>P2X5</i> /17p13.2     | HLA-B*0702      | TPNQQRQNVC       | Hematopoietic (lymphoid)                  | 18        |
| PANE1                            | <i>PANE1</i> /22q13.2    | HLA-A3          | RVWDLPGVLK       | Hematopoietic (resting B cells and B-CLL) | 20        |
| UGT2B17                          | <i>UGT2B17</i> /4q13     | HLA-A*2902      | AELLNIPFLY       | Ubiquitous                                | 31        |

Abbreviations: B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukemia; B-CLL, B-cell chronic lymphocytic leukemia; EBV-BLCL, Epstein-Barr virus-transformed B cells.

**Papel de los mHag en el trasplante  
alogenico de celulas madres  
hematopoyeticas**

**Trasplante HSCT alogénico HLA idéntico**



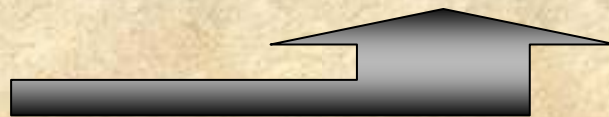
**mHag**



**Donante HLA idéntico  
homocigotico mHag-**



**Receptor homocigotico o  
heterocigotico mHag+**



**Reconocimiento por células T donante**



**GVT**



**GVHD**

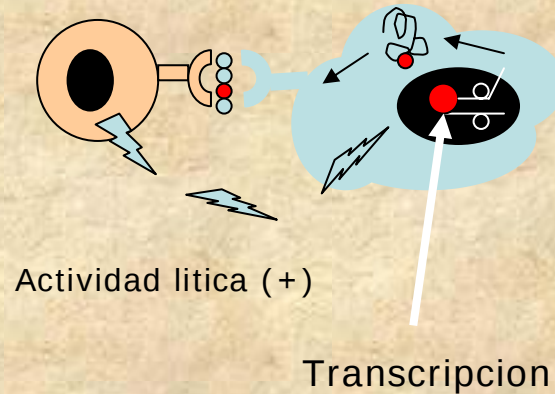
# Induccion Selectiva del efecto GVL

## Celulas no-hematopoyeticas

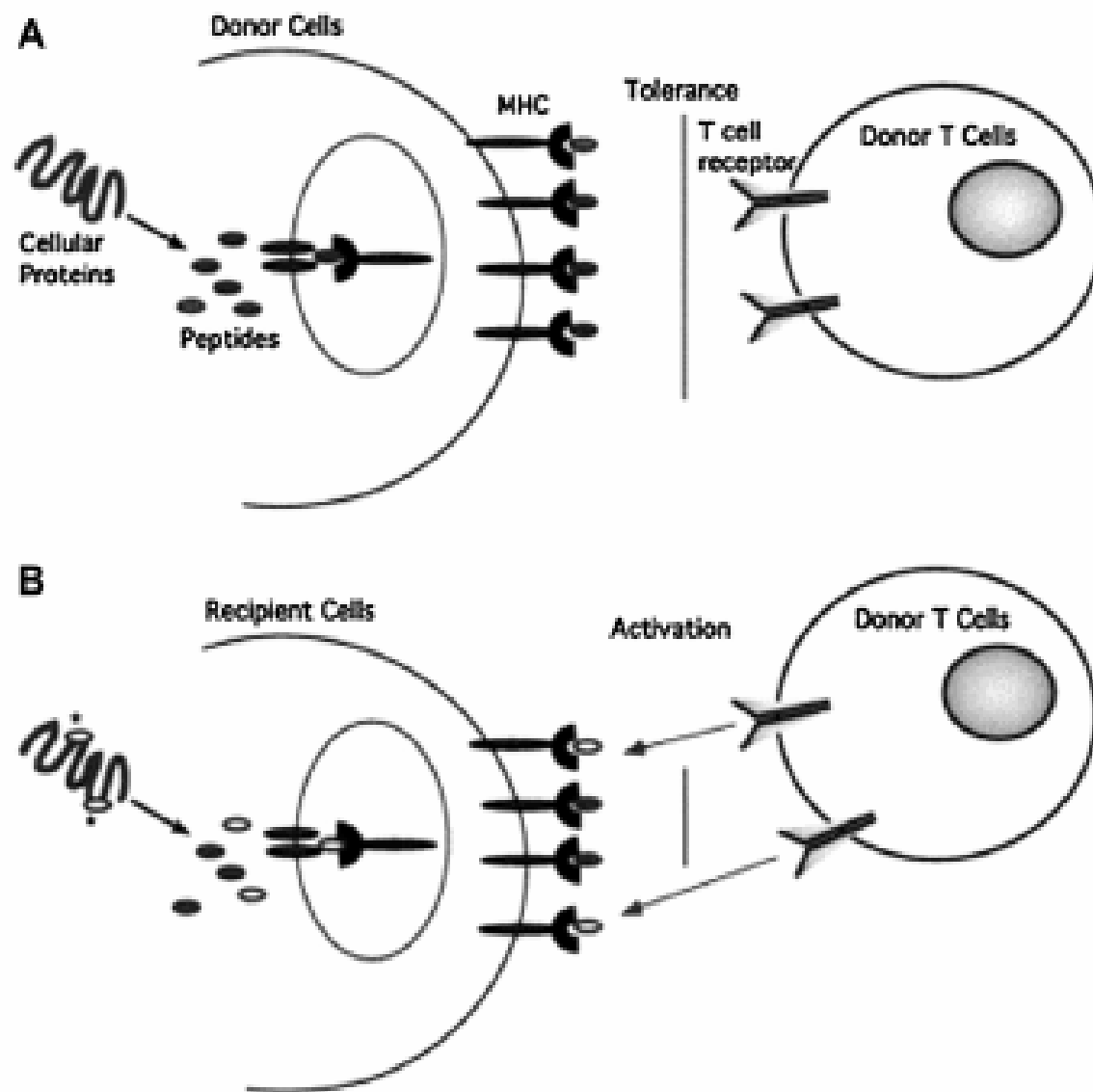


No transcripcion

## Celulas hematopoyeticas incluyendo celulas leucemicas



Transcripcion



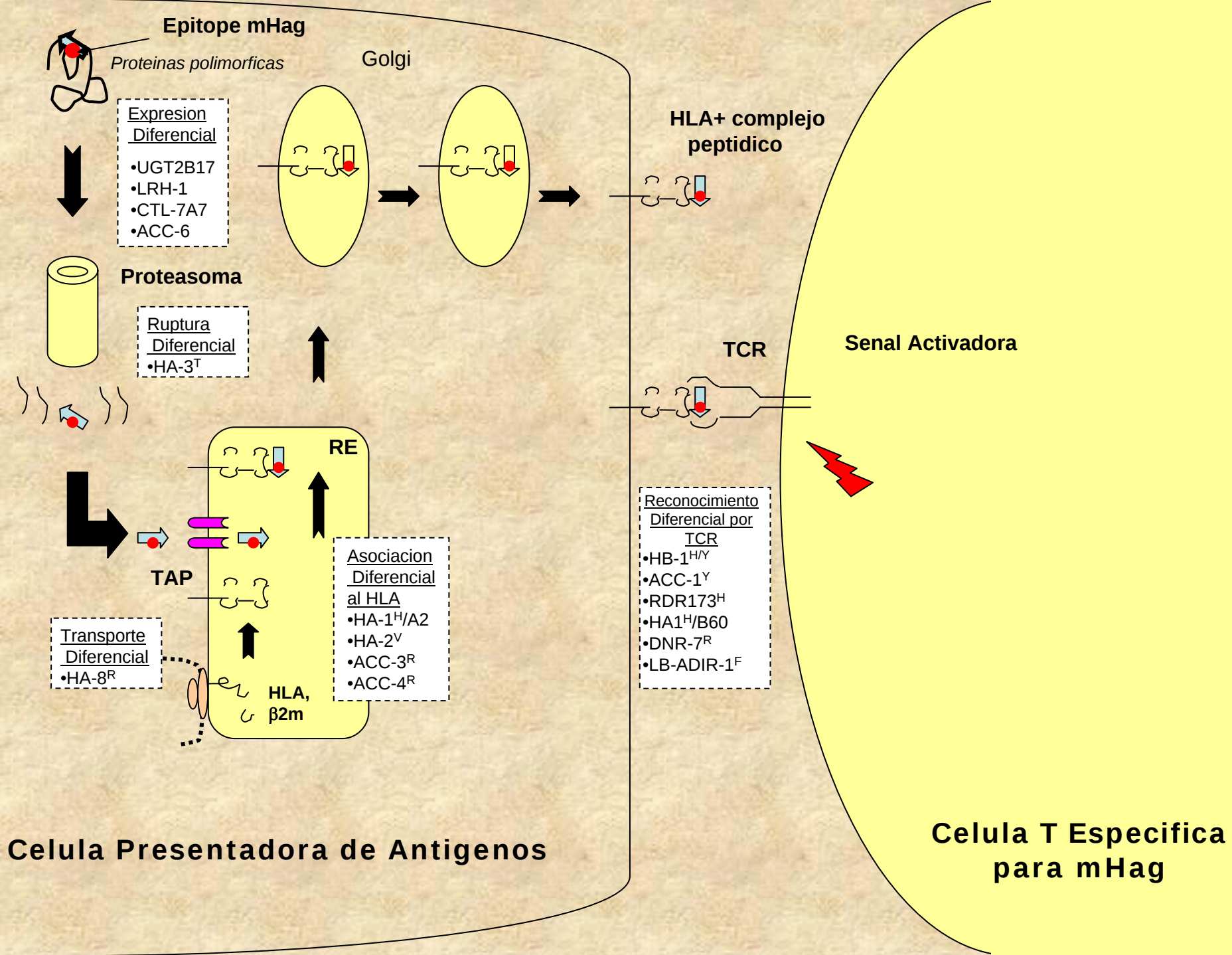
# GENETICA

**La mayoría de los mHags autosómicos se originan a partir de polimorfismos de simple nucleótido que resultan en un cambio de aminoácidos en el péptido que se asocia al HLA.**

***Polimorfismo:*** Locus genómico que varía en secuencia entre individuos. Presente al menos en el 1% de la población.

***Variantes del locus:*** alelos

***Combinación de los alelos paterno y materno:*** genotipo



**Table 1:** Allelic variants of minor histocompatibility antigens (mHags) and their respective HLA restrictions

| mHag    | Immunogenic allele                         | Nonimmunogenic allele | Chromosomal location | Immunogenic peptide        | HLA-restriction                | References |
|---------|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------|------------|
| HA-1    | HA-1 <sup>H</sup>                          | HA-1 <sup>R</sup>     | 19                   | VLHDDLLEA                  | HLA-A*0201                     | 8          |
| HA-2    | HA-2 <sup>V</sup>                          | HA-2 <sup>M</sup>     | 7                    | YIGEVLSV                   | HLA-A*0201                     | 9          |
| HA-3    | HA-3 <sup>T</sup>                          | HA-3 <sup>M</sup>     | 15                   | VTEPGTAQY                  | HLA-A*0101                     | 7          |
| HA-8    | HA-8 <sup>R</sup>                          | HA-8 <sup>P</sup>     | 9                    | RTLDKVLEV                  | HLA-A*0201/0202                | 10         |
| HB-1    | HB-1 <sup>H</sup> and<br>HB-1 <sup>Y</sup> | –                     | 5                    | EEKRGSLHW and<br>EEKRGSLYW | HLA-B*4402/4403                | 12         |
| ACC-1   | ACC-1 <sup>Y</sup>                         | ACC-1 <sup>C</sup>    | 15                   | DYLYVLQI                   | HLA-A*2402                     | 11         |
| UGT2B17 | (UGT2B17)                                  | (gene deletion)       | 7                    | AELLNIPFLY                 | HLA-A*2902,<br>HLA-B*4402/4403 | 13,43      |

The polymorphic amino acids are indicated in bold letters (one letter code).

# TIPAJE MOLECULAR

*Spierings E, Drabbels J, Hendriks M, Pool J, Spruyt-Gerritse M, et al. 2006*

Table 1. PCR primers for allelic typing of minor H antigens.

| minor H antigen | allele | 5' primer                 | 3' primer                 | length (bp) |
|-----------------|--------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| HA-1            | +/H    | CTTAAGGAGTGTGTGCTGCA      | ACTCCTACACATCCCTCAGA      | 190         |
|                 | -/R    | CTTAAGGAGTGTGTGTTGCG      | ACTCCTACACATCCCTCAGA      | 190         |
| HA-2            | +/V    | ACAGTCTCTGAGTGGCTCAG      | GCTCCTGGTAGGGGTTAC        | 271         |
|                 | -/M    | ACAGTCTCTGAGTGGCTCAG      | GCTCCTGGTAGGGGTTCA        | 271         |
| HA-3            | +/T    | CTTCAGAGAGACTTGGTCAC      | GTTCATGAGCCCATGTTCCAT     | 129         |
|                 | -/M    | CTTCAGAGAGACTTGGTCAT      | AGACTCAGCAGGTTTGTTAC      | 318         |
| HA-8            | +/R    | TGCAGTCAGCAGATCACCG       | CTTCGGGCAACAGTTATGGA      | 187         |
|                 | -/P    | TGCAGTCAGCAGATCACCC       | CTTCGGGCAACAGTTATGGA      | 187         |
| HB-1            | +/H    | ATTCTTTTCTATAGGTTCTCTGC   | AGGGCATATGTTCCACTTGCTT    | 211         |
|                 | -/Y    | GCCATTCTTTCTATAGTTCTTTGT  | AGGGCATATGTTCCACTTGCTT    | 214         |
| ACC-1           | +/Y    | CATTGCCCTCAACAGCTTCAAG    | GGTTGTGGTATCTGTAGGGCGT    | 137         |
|                 | -/C    | CATTGCCCTCAACAGCTTCAAG    | GGTTGTGGTATCTGTAGGGCGC    | 137         |
| ACC-2           | +/D    | GATGGAAAAGGAGTTTGAAGGCGA  | CAGCCTCCGTTTTCCTTATC      | 197         |
|                 | -/G    | GATGGAAAAGGAGTTTGAAGGCGG  | CAGCCTCCGTTTTCCTTATC      | 197         |
| SP110           | +/R    | AATGTGGTTTGAAGACCAAAAGT   | CTTGTA CTCTCATCTTACCTCT   | 185         |
|                 | -/G    | AATGTGGTTTGAAGACCAAAAGT   | CTTGTA CTCTCATCTTACCTCC   | 185         |
| PANE1           | +/R    | AGGCAAGTCCCACACTCG        | AATGGGGTAAATGACGTGCTG     | 207         |
|                 | -/Stop | CAGGCAAGTCCCACACTCA       | AATGGGGTAAATGACGTGCTG     | 207         |
| UGT2B17         | +      | TGTGTTGGGAATATTCTGACTATAA | CCCAC TTCTCAGATCATATGCTT  | 353         |
|                 |        | -                         | -                         |             |
| H-Y (SRY)       | +      | TGGCGATTAAGTCAAATTCGC     | CCCCTAGTACCCTGACAAATGTATT | 136         |
|                 |        | -                         | -                         |             |

Differences between the primer for the immunogenic allele and the non-immunogenic allele are indicated in bold. The specificity of primers for HB-1 and ACC-1 was increased by introducing mismatches in the primer sequences (shaded nucleotides). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are underlined. All sequences are depicted from 5' to 3'. H-Y PCR-SSP was based upon the SRY gene sequence.

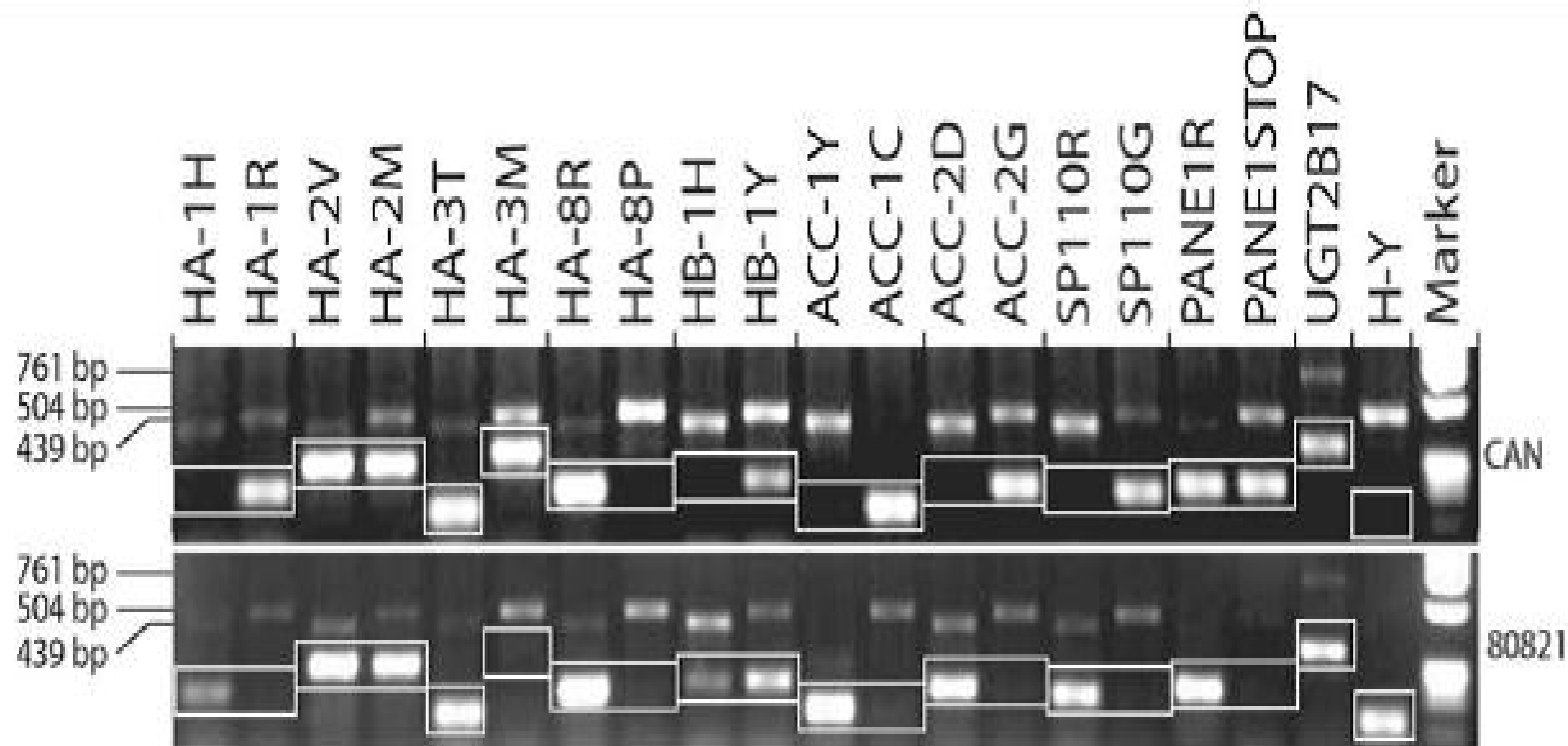


Figure 1. Minor H antigen PCR-SSP. PCR-SSP of DNA of two unrelated individuals (CAN and 80821) was performed and analyzed as described in the Materials and Methods section. The first lane of each minor H locus represents the immunogenic allele; the second lane displays the non-immunogenic allele. Bands relevant for minor H antigen typing are boxed. The products of 439 and 504 bp reflect the internal control for the immunogenic and the non-immunogenic allele respectively. The control band for UGT2B17 has a size of 761 bp. Since the minor H antigens UGT2B17 and H-Y have no allelic counterpart, the latter typing was performed with a single set of primers.

doi:10.1371/journal.pone.0000042.g001

# A: Query

## Minor Histocompatibility Typing

|         | Donor                                 |                                          |       |                                       | Recipient                             |    |  |
|---------|---------------------------------------|------------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|----|--|
| HA-1    | <input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> R               | HH    | <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> R | HR |  |
| HA-2    | <input checked="" type="checkbox"/> V | <input type="checkbox"/> M               | VV    | <input type="checkbox"/> V            | <input checked="" type="checkbox"/> M | MM |  |
| HA-3    | <input checked="" type="checkbox"/> T | <input checked="" type="checkbox"/> M    | TM    | <input type="checkbox"/> T            | <input checked="" type="checkbox"/> M | MM |  |
| HA-8    | <input type="checkbox"/> R            | <input checked="" type="checkbox"/> P    | PP    | <input checked="" type="checkbox"/> R | <input type="checkbox"/> P            | RR |  |
| HB-1    | <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> Y    | HY    | <input type="checkbox"/> H            | <input checked="" type="checkbox"/> Y | YY |  |
| ACC-1   | <input type="checkbox"/> Y            | <input checked="" type="checkbox"/> C    | CC    | <input checked="" type="checkbox"/> Y | <input type="checkbox"/> C            | YY |  |
| ACC-2   | <input checked="" type="checkbox"/> D | <input checked="" type="checkbox"/> G    | DG    | <input checked="" type="checkbox"/> D | <input type="checkbox"/> G            | DD |  |
| SP110   | <input checked="" type="checkbox"/> R | <input type="checkbox"/> G               | RR    | <input type="checkbox"/> R            | <input checked="" type="checkbox"/> G | GG |  |
| PANE1   | <input checked="" type="checkbox"/> R | <input checked="" type="checkbox"/> Stop | RStop | <input checked="" type="checkbox"/> R | <input type="checkbox"/> Stop         | RR |  |
| UGT2B17 | <input checked="" type="checkbox"/> + | <input type="checkbox"/> -               | +     | <input checked="" type="checkbox"/> + | <input type="checkbox"/> -            | +  |  |
| H-Y     | <input type="checkbox"/> +            | <input checked="" type="checkbox"/> -    | -     | <input checked="" type="checkbox"/> + | <input type="checkbox"/> -            | +  |  |

## Major Histocompatibility Typing

|          |                                      |          |                                      |          |                                     |
|----------|--------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|-------------------------------------|
| HLA-A    | <input type="text" value="A*01"/>    | HLA-B    | <input type="text" value="B*07"/>    | HLA-C    | <input type="text" value="Cw*03"/>  |
|          | <input type="text" value="A*02"/>    |          | <input type="text" value="B*08"/>    |          | <input type="text" value="Cw*04"/>  |
| HLA-DRB1 | <input type="text" value="DRB1*11"/> | HLA-DRB3 | <input type="text" value="DRB3*03"/> | HLA-DRB4 | <input type="text" value="CHOOSE"/> |
|          | <input type="text" value="DRB1*15"/> |          | <input type="text" value="CHOOSE"/>  |          | <input type="text" value="CHOOSE"/> |
| HLA-DPA1 | <input type="text" value="CHOOSE"/>  | HLA-DPB1 | <input type="text" value="CHOOSE"/>  | HLA-DQA1 | <input type="text" value="CHOOSE"/> |
|          | <input type="text" value="CHOOSE"/>  |          | <input type="text" value="CHOOSE"/>  |          | <input type="text" value="CHOOSE"/> |
| HLA-DQB1 | <input type="text" value="DQB1*03"/> |          |                                      |          |                                     |
|          | <input type="text" value="DQB1*05"/> |          |                                      |          |                                     |

Submit

# B: Results

## Immune Reactivity Results

|               | Donor |   | Recipient | Target Cells               |
|---------------|-------|---|-----------|----------------------------|
| HA-1          | HH    | = | HR        | <a href="#">Restricted</a> |
| HA-2          | VV    |   | MM        | <a href="#">Restricted</a> |
| HA-3          | TM    |   | MM        | <a href="#">Broad</a>      |
| HA-8          | PP    |   | RR        | <a href="#">Broad</a>      |
| A1/H-Y        | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |
| A2/H-Y        | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |
| B8/H-Y        | -     |   | +         | <a href="#">Restricted</a> |
| DQ5/H-Y (1)   | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |
| DRB1*1501/H-Y | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |
| DRB3*0301/H-Y | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |
| B7/H-Y        | -     |   | +         | <a href="#">Broad</a>      |

no hits found for: Cw\*03, Cw\*04, DRB1\*11, DQB1\*03

1) The DQ5/H-Y antigen can not be presented by DQB1\*0503 or DQB1\*0504 molecules

Figure 3. Analysis of donor/recipient HLA and minor H antigen typing.

- ❑ El genotipaje de mHag en donantes y receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas provee información respecto a dos efectos del injerto versus el hospedero: la enfermedad del injerto versus el hospedero y el injerto versus tumor.
- ❑ Los mHag de amplia distribución tienen tendencia a causar GVHD por lo que el tipaje pretrasplante de donantes y receptores permite anticipar el desarrollo de GVHD.
- ❑ Los mHag con distribución restringida al sistema hematopoyético juegan un papel en GVT (ejemplos: HA-1, HA-2, HB-1, ACC-1, ACC1, etc).

# **APLICACION CLINICA**

- ❑ Inmunoterapia adoptiva con clones CTL específicos contra la leucemia recurrente (protocolo HA-1<sup>H</sup> y HA-2<sup>V</sup>)(fase I/II ACC-1<sup>Y</sup>, ACC-2<sup>D</sup>)
- ❑ Vacunación post-HCT de pacientes con péptidos mHag definidos (vacuna HA-1<sup>H</sup> y HA-2<sup>V</sup> DNA en ratones)(fase de ensayo en humanos en EUA)(ensayo en humanos empleando como vacuna los péptidos ACC-1<sup>Y</sup>, ACC-2<sup>D</sup> y HA-1<sup>H</sup>)
- ❑ Actualmente existe un kit para el genotipaje de los mHag (One Lambda) y existe una página Web que incluye una base de datos con toda la información acerca de los mHag ya caracterizados

# **Limitaciones de la aplicación clínica**

- ❑ Dificultad en la identificación de los mHags más importantes en una pareja donante/receptor dada la diversidad de estos antígenos y el pequeño número de mHag hematopoyéticos que han sido identificados.
- ❑ Inclusive después de una transferencia adoptiva de clones de células T específicos a mHag, estos clones han mostrado una baja persistencia in vivo.

# RESUMEN

- ❑ Son peptidos presentados en el contexto del HLA clase I y II.
- ❑ Derivan de proteinas propias codificadas por genes polimorficos y que se heredan independientemente del HLA
- ❑ Generalmente presentados por un antígeno HLA
- ❑ El primer mHag descrito fue el codificado por el cromosoma Y
- ❑ Actualmente cerca de 30 mHag han sido identificados
- ❑ Muchos mHag tienen una amplia distribucion en los diferentes tejidos (GVHD en HLA identicos) otros solo se encuentran en celulas hematopoyeticas (GVT)
- ❑ Diferencias en cuanto a los mHag inducen respuestas de celulas T significativas, que favorecen el desarrollo de GVHD y GVT incluso en presencia de trasplantes identicos

- ❑ Tanto el efecto GVHD como GVT en receptores HLA identicos se debe a las diferencias en cuanto a los antígenos menores de histocompatibilidad por lo que la eliminación del efecto GVHD disminuiría igualmente el efecto GVT
- ❑ La elucidación de la estructura molecular, la restricción HLA y la expresión de mHag en tejido ofrece una oportunidad en cuanto a la terapia con células T después del HCT con el objetivo de aumentar la actividad GVT.