



EBC. Olga Verónica Barrales Benítez

Laboratorio de Hematología y
Oncología, INCMNSZ

Olga.barralesb@incmnsz.mx

Importancia del Estudio de Quimerismo

El término “quimera” tiene su origen en la mitología griega y se utilizaba para designar a un animal con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente. En el terreno de lo biológico se entiende por quimera aquel organismo formado por células o material genético procedentes de individuos genéticamente distintos (1).

Las quimeras humanas han sido descritas durante casi 70 años por médicos clínicos y citogenetistas. Sin embargo, ha sido en las últimas dos décadas que han captado la atención pública debido a tres reportajes sobre hallazgos casuales durante las pruebas de paternidad: El primero fue de una mujer, Karen, a quien, después de realizar pruebas del ácido desoxirribonucleico (ADN) a familiares para encontrar un donante de riñón, le dijeron que dos de sus tres hijos no podían ser suyos. Otra mujer, Lydia, que solicitaba asistencia social para sus hijos en Washington, fue acusada de fraude porque las pruebas de ADN demostraron que no lo eran, por lo que, no pudo obtener asistencia legal hasta que su abogado se enteró de la historia de Karen. El tercer caso fue de un hombre en California que no pasó una prueba de paternidad luego de que se descubrió que el niño tenía el grupo sanguíneo “AB” mientras que ambos padres eran “A”. Los tres resultaron ser quimeras, cada uno compuesto por dos individuos del mismo sexo. Estudios posteriores de los casos anteriores demostraron que los perfiles de ADN de ciertos tejidos de los padres sí coincidían con los de los hijos (2).

El término “Quimerismo” en medicina, se define como la presencia de líneas celulares con distinto material genético proveniente de diferentes orígenes en un único cuerpo. Existen dos grandes clasificaciones de quimerismo: la cualitativa y la cuantitativa. La clasificación cualitativa se define según el origen en: accidental o natural, por ejemplo, la que se presenta espontáneamente durante el embarazo por transferencia de varias células entre las circulaciones fetal y materna en el primer trimestre de gestación; e inducida o artificial, que puede ser el resultado de intervenciones terapéuticas como ocurre en un trasplante de médula ósea. La clasificación cuantitativa se basa

en la proporción de material biológico de un individuo presente en otro con un ADN distinto; se divide en las categorías: mínimo o microquimerismo, parcial y total. El microquimerismo corresponde a la presencia de menos del 1% de material biológico distinto; el quimerismo parcial se caracteriza por existencia simultánea de células de dos seres genéticamente distintos, pero en un porcentaje menor del 100%; y en el quimerismo completo, se identificará un 100% de células de un solo individuo (3).

Anteriormente no era posible determinar el tipo de quimerismo debido a que se utilizaban técnicas con poca sensibilidad, con bajo grado de polimorfismo y que requerían que el donante y el paciente fueran de sexo diferente. Actualmente existen técnicas más sensibles, como el análisis por fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH; del inglés *Fluorescence In Situ Hybridization*) que utiliza segmentos de una hebra de ADN los cuales son marcados con una sustancia fluorescente que se liga a un cromosoma específico en los centrómeros, por lo que es necesario que los cromosomas se encuentren en metafase o en interfase. Es usado en pacientes trasplantados de distinto sexo, ya que se permite la detección de cromosomas “X” y “Y” (4). Por otro lado, está la amplificación de pequeñas zonas del ADN muy polimórficas, como las repeticiones en tándem corto (STR; del inglés *Short Tandem Repeat*) y número variable de repeticiones en tándem (VNTR; del inglés *Variable Number of Tandem Repeat*) mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR; del inglés *Polymerase Chain Reaction*). Se considera el análisis de STR con la detección de fluorescencia como el método estándar de oro. Las repeticiones en tándem son secuencias cortas de ADN altamente polimórficas, las cuales se repiten de forma individual en cada sujeto. Así, distintas personas tendrán diferente número de unidades de repetición (microsatélites) para identificar y diferenciar dos materiales genéticos distintos. Este método tiene una sensibilidad de 0.4 a 5% (4,5).

Mediante este estudio, podemos conocer si el sistema linfohematopoyético del donante ha sido capaz de implantarse en el receptor y si lo ha hecho desplazando al sistema linfohematopoyético del receptor o coexistiendo en equilibrio con este. De esta manera, mediante determinaciones secuenciales, es posible conocer la evolución o comportamiento de la quimera con vistas a confirmar el fallo primario del injerto, o conocer, antes que otros indicadores se manifiesten, que puede haber un fallo secundario del mismo. Además, podemos estudiar los efectos de los diferentes regímenes de acondicionamiento y terapias de profilaxis sobre la toma o fallo del injerto, así como relacionar el grado de quimerismo

establecido con la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) y la actividad de injerto contra leucemia (AICL) (3).

En el departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ iniciamos el estudio de quimerismo desde el año 2002 empleando microsatélites que se detectaban mediante el método de electroforesis en gel, de manera cualitativa y semicuantitativa a pacientes con trasplante alogénico de Médula Ósea. A partir del 2010 empleamos el método de PCR en Tiempo Real utilizando sondas fluorescentes que se unen al ADN y durante esta hibridación la cantidad de fluorescencia detectada es directamente proporcional a la cantidad de ADN amplificado. Este método presenta como ventajas; rapidez, exactitud y sensibilidad de 0.1%; además no importa si son del mismo sexo receptor y donador, ya que, se emplean polimorfismos de un solo nucleótido (SNP; del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) que son variaciones en la secuencia de ADN que ocurren cuando un solo nucleótido (A, T, C ó G) difiere entre individuos. Se realiza una detección basal o pre-trasplante empleando 15 marcadores genéticos y uno se usa como referencia para obtener un marcador (alelo) informativo; el cual estará expresado en receptor, pero no en donador, y viceversa. Posterior al trasplante se cuantifica el marcador informativo en el paciente para determinar el porcentaje o grado de quimerismo.

Mediante el empleo de esta técnica sensible y específica, se ha podido realizar la detección precoz de recaída en los pacientes trasplantados y una oportuna administración de inmunoterapia adicional, como lo es la disminución de la inmunosupresión e infusión de linfocitos del donador (ILD), favoreciendo el monitoreo y seguimiento del proceso de trasplante y un mejor acompañamiento a los pacientes.

Referencia:

1. Fleta B, Gonzalvo MC, Cía P. (2006). *Quimerismo: origen e implicaciones médicas*. *Rev Clin Esp*. 206(7):340-2.
2. Madam K. (2020). *Natural human chimeras: A review*. *Eur J Med Genet*. 63(9):103971.
3. Ruiz G. (2004) *La importancia del quimerismo en medicina*. *Gaceta Médica de México*. 140(5):573-5
4. Amor A, Martínez G. (2003). *Importancia del estudio del quimerismo en el trasplante alogénico de médula ósea*. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 19(2-3)
5. Alizadeh M, et al. (2002). *Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction*. *Blood*. 99(12):4618-25