

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el presente capítulo se describe una sección detallada del problema biológico que se plantea en esta tesis, en la justificación del problema, se describen brevemente los trabajos previos y se da una descripción de los alcances de esta tesis; finalmente se enuncian los objetivos de esta investigación.

### *1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA BIOLÓGICO*

El problema biológico que se plantea en este trabajo de tesis está relacionado directamente con el transplante de órganos entre seres humanos, suponiendo que se tiene un grupo de personas en espera de recibir un órgano a los que se les denomina receptores y existe la posibilidad de que una persona pueda donar su órgano; el problema es determinar en el menor tiempo posible quien es la persona genéticamente compatible con el donador para recibir el órgano sin que exista un rechazo inmunológico.

Describiendo el problema con más detalle, los genes responsables de la aceptación o del rechazo de transplantes de órganos se localizan en una región del código genético denominada antígenos de leucocitos humanos (HLA) la cual se encuentra ubicada en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes HLA se dividen en tres clases I, II y III, en este trabajo se analizará la clase I; las clases a su vez se subdividen en grupos y la clase I tiene los grupos A, B y C, el estudio se enfocará únicamente al grupo A. Los grupos están

divididos por subclases identificadas por un número que en biología se denomina especificidad; las subclases son conjuntos de segmentos de cadenas genéticas y a un segmento de cadena de información genética se le llama alelo, es decir, un alelo es una versión de un gen. Todos los alelos son diferentes entre sí pero con ciertas características comunes que los hacen pertenecer a una subclase u otra.

Los alelos se representan mediante sucesiones de letras o caracteres A, C, G y T que corresponden a las bases nitrogenadas Adenina, Citosina, Guanina y Timina, respectivamente y lo que diferencia un alelo de otro es el orden en el que aparecen estas letras. Los genes HLA-I-A están divididos en 21 subclases y los caracteres de cada alelo están ordenados en 545 posiciones enumeradas, así dos alelos son distintos entre sí, si tienen letras diferentes en al menos una posición. Para hacer más clara esta explicación se hace una representación gráfica de la división de los genes HLA del tipo I (ver Figura 1.1)

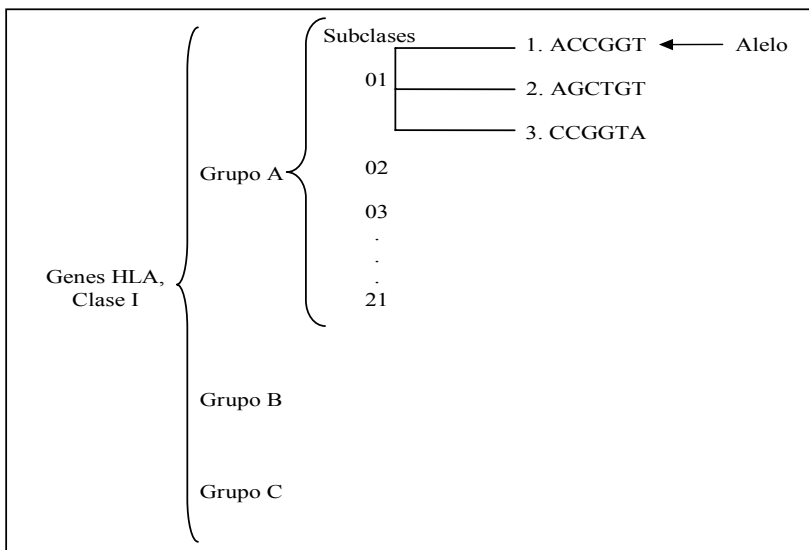


Figura 1.1 Clasificación de Genes HLA, Clase I

La lista del conjunto de alelos HLA-I-A se actualiza periódicamente, ya que reúne la información conocida hasta el momento de los alelos y los agrupa en su correspondiente subclase. Para este estudio se utilizará la lista vigente a Septiembre 2003, que consta de 278 alelos en 21 subclases [6].

Continuando con el problema de trasplantes de órganos, para que no se dé un rechazo inmunológico en el trasplante, no es necesario que el donador y el receptor posean exactamente los mismos alelos del gen HLA en su información genética, es suficiente con que dichos alelos pertenezcan a la misma subclase.

Cada ser humano posee dos alelos para cada uno de sus genes, uno de origen materno y otro de origen paterno, y cada uno de estos alelos pertenece a una subclase diferente. Consecuentemente para que se lleve a cabo un trasplante exitoso, es necesario que el par de subclases a las que pertenecen los alelos de una persona, coincidan exactamente con el par de subclases de los alelos de la otra persona; sin importar el origen materno o paterno de cada alelo.

Por lo tanto el problema se reduce a determinar el par de subclases correspondiente al donador en el menor tiempo posible. De esta forma el receptor cuyo par de subclases coincidan con las del donador es un candidato seguro a recibir el órgano en cuestión.

A continuación se describe como es posible encontrar las subclases a las que pertenecen los alelos HLA de una persona. Para simplificar la situación primero se analiza como se localiza la subclase a la que pertenece un solo alelo; como se mencionó

anteriormente lo que diferencia a un alelo de otro es el orden en que aparecen las letras A, C, G, T en una sucesión de 545 posiciones enumeradas para la clase A. En el laboratorio es posible determinar, mediante un análisis molecular, si una letra se encuentra en una determinada posición o no; mediante el uso de reactivos específicos se puede “preguntar” al código genético de una persona si en una posición dada existe una letra específica. Es posible determinar que letras existen en 20 posiciones consecutivas del código utilizando una sola pregunta.

Por lo tanto para el problema de identificación de subclases de alelos, es necesario encontrar un catálogo de preguntas que, dependiendo de las respuestas, indique a que subclases pertenecen los alelos de un ser humano. Sin embargo, en la realidad, el problema es más complicado porque el par de alelos están ligados entre sí de tal manera que si se quiere saber si existe una letra determinada en una cierta posición, se debe hacer la “pregunta” a ambos alelos simultáneamente. La respuesta obtenida es afirmativa si la letra existe en la posición dada en al menos uno de los alelos, sin saber en cual; la respuesta es negativa si ninguno de los alelos tuviera la letra buscada en la posición que se preguntó. Se debe observar que si la respuesta es afirmativa, no se sabe si es porque un solo alelo tiene la letra en la posición determinada o porque ambos la tienen. Esto representa una pérdida de información, lo cual complica la tarea de encontrar una lista de preguntas que permita identificar el par de subclases a las que pertenecen los alelos de una persona.

Aunado a esto se debe encontrar una lista de preguntas que se puedan realizar paralelamente, es decir, en un solo periodo de tiempo, es por esta razón que no es recomendable utilizar árboles de decisión para la solución del problema. Y el fin, es que

este catálogo de preguntas pueda reducir el tiempo y el costo de la clasificación de los pares de alelos.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

La información disponible acerca del problema de clasificación de pares de alelos es escasa, debido a la investigación privada que no hace públicos sus descubrimientos. Sin embargo, la poca información accesible sugiere que los métodos empleados para obtener soluciones no se basan en instrumentos matemáticos, sino en la experimentación y la observación [2].

Dentro de la Universidad de las Américas, Puebla se han elaborado dos tesis donde se desarrolla el problema de clasificación de alelos HLA. La primera es la tesis de Beatriz Luna Olivera [11] en donde el problema se simplifica y se presenta un catálogo de preguntas para poder identificar a que subclase pertenece cada alelo para la clase I en los tipos A y B, es decir, no se toma en cuenta los pares de alelos, en este trabajo se describe el modelo matemático, mediante un algoritmo matemático de optimización discreta se proporciona una solución inicial y también se desarrolla un algoritmo de mejora el cual proporciona dicho catálogo de preguntas. La segunda tesis es de Mauricio García Arroyo [7] donde se desarrolla el problema de clasificación de pares de alelos (materno y paterno) para el tipo A de la clase I, en la primera etapa se obtiene un catálogo de pregunta utilizando un árbol de decisiones y para minimizar el catálogo inicial se desarrolla un algoritmo de optimización discreta.

En esta tesis se da continuidad al desarrollo de este problema, la investigación se enfoca a resolver la clasificación de los pares de alelos de la clase I tipo A, primero se requiere encontrar una solución inicial desarrollando un método heurístico y como segunda fase se pretende mejorar la solución inicial. Para diseñar el catálogo de preguntas se utilizarán preguntas en múltiples posiciones es decir en bloques de 20, este tipo de preguntas se introducen por primera vez en la solución del problema. También es la primera vez que se pretende llegar a una solución inicial sin recurrir a un árbol de decisiones sino obtener una solución a partir del método heurístico diseñado.

### **1.3 OBJETIVO**

Elaborar un modelo matemático que describa el problema de clasificación de pares de alelos HLA para la clase I del tipo A y desarrollar un método de optimización combinatoria que proporcione un catálogo de preguntas paralelas para determinar las subclases a las que pertenecen el par de alelos (materno y paterno) de un individuo ya sea el donador o receptor del órgano.

#### **Objetivos específicos**

1. Analizar la lista de subclases de códigos genéticos para obtener una descripción matemática y caracterizar los diferentes pares de alelos.
2. Diseñar un algoritmo heurístico para resolver el problema encontrando una solución inicial y mejorar esta solución.

3. Redactar un programa computacional en lenguaje C utilizando el modelo matemático y algoritmo heurístico propuesto para encontrar una solución factible al problema de clasificación de pares de alelos HLA y mejorar esta solución.