



CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describe el problema que se analizará y resolverá en el transcurso del proyecto de tesis, dando una pequeña introducción, descripción de la problemática, objetivos planteados, la justificación por la cual se eligió este tema y por último los alcances y limitaciones que se afrontarán en la búsqueda de una solución.

1.1 ASPECTOS MÉDICOS

En la medicina el trasplante de órganos se ha convertido en una modalidad terapéutica para tratar pacientes que sufren de enfermedades terminales, permitiéndoles así prolongar su tiempo de vida. El trasplante de órganos, como lo define Norrier [CA1980] es “el procedimiento médico mediante el cual, se extraen tejidos de un cuerpo humano y se reimplantan en otro, con el propósito de que el tejido trasplantado, realice en su nueva localización la misma función que realizaba previamente”.

Sin embargo, un factor que influye para la correcta aceptación de un órgano nuevo es el sistema inmunológico del mismo cuerpo. El rechazo inmunológico se presenta cuando el sistema inmune del receptor de un trasplante ataca a un órgano o tejido trasplantado. Este sistema protege al cuerpo de sustancias nocivas que puedan provocar alguna alteración ajena a éste. Estas sustancias dañinas tienen proteínas llamadas antígenos en su superficie y si el sistema inmune identifica a dichos antígenos que no forman parte del cuerpo del receptor atacará a estas sustancias [MP2005].

Para entender bien el funcionamiento del sistema inmune es necesario explicar que el



cuerpo humano está compuesto por “cromosomas, que contienen el ácido desoxirribonucleico nucleico (ADN), que se divide en pequeñas unidades llamadas genes. Éstos determinan las características hereditarias de la célula u organismo” [MSNE2005]. Los cromosomas contienen información que distinguen a un humano de otro, así como de las funciones encargadas de nuestro organismo [AK1984]. La información contenida en los cromosomas proviene de dos fuentes, una por parte de la madre y la segunda por parte del padre. Dicha información se localiza en los alelos los cuales se dividen en grupos, formadas por clases y estas a su vez por subclases [KC1994].

1.2 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Mientras gran cantidad de órganos han sido transplantados exitosamente, la barrera de compatibilidad histológica entre donador y receptor continúa siendo un problema, donde la respuesta inmunológica activa conlleva al rechazo de la parte transplantada [CA1980]. A pesar de que el uso de drogas que inhiben el funcionamiento del sistema inmunológico reduce el rechazo, la administración exitosa de pacientes sujetos de transplantes requiere una completa comprensión del *Major Histocompatibility Complex* (MHC), también llamado en los humanos como sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6.

Para tener un mejor entendimiento de dónde se encuentra localizada la información genética y de cómo esta relacionada se hace una comparación en la Fig. 1.2.1:

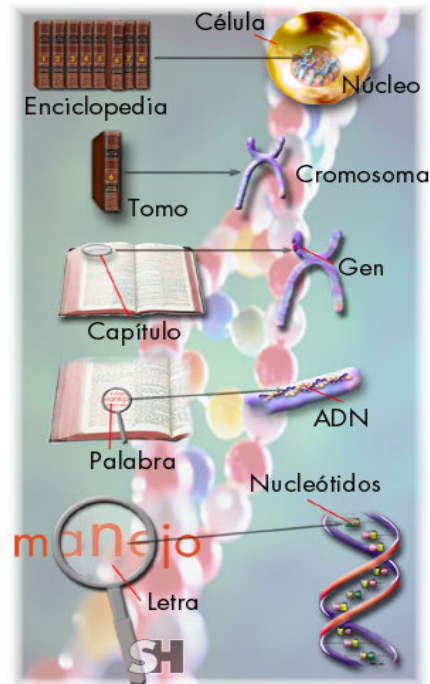


Fig. 1.2.1 Composición de la célula, que proporciona información genética¹

Dentro de la composición del cromosoma se encuentra la información del HLA. El sistema HLA, descubierto en 1958 por Van Roux, “establece que el organismo reconoce como distintos los tejidos de otro individuo, a pesar de pertenecer a la misma especie y es responsable del fenómeno del rechazo” [CP2003].

Los alelos HLA se encuentran divididos en tres grupos: I, II y III y estos mismos en clases: A, B y C. Estas clases contienen las subclases que contienen grupos de bialelos (2 alelos, uno por parte de la madre y el otro por parte del padre).

Para saber si el órgano del donador es compatible con el organismo del receptor es necesario realizar una prueba que recibe el nombre de “tipificación de genes HLA” la cual consiste en analizar el órgano y conocer el contenido genético que contiene cada uno de sus alelos con el fin de identificar a que subclase pertenece [MP2005]. Aunque la tipificación del tejido asegura que el órgano o tejido sea lo más similar posible a los

¹ Mid-Atlantic Integrated Assessment (MAIA), www.epa.gov/maia/htm/boidiversity.html [en línea]



tejidos del receptor, la compatibilidad nunca es perfecta, pero se tiene mayor aceptación cuando el órgano pertenece a la misma subclase.

Para poder definir la subclase a la que pertenece el órgano solamente se necesita que un alelo (ya sea el del padre o de la madre) cumpla con las características de combinaciones que requiera esa subclase.

La información que utiliza la tipificación es la que proporcionan los bialelos, formada por una composición química llamada base nitrogenada y que contiene Citosina (C), Timina (T), Guanina (G) y Adenina (A). Un alelo está compuesto por una cadena horizontal de la combinación de 545 elementos de la base nitrogenada (C, T, G, A). Como se muestra en la Fig. 1.2.2 y en la Fig.1.2.3 [P2004].

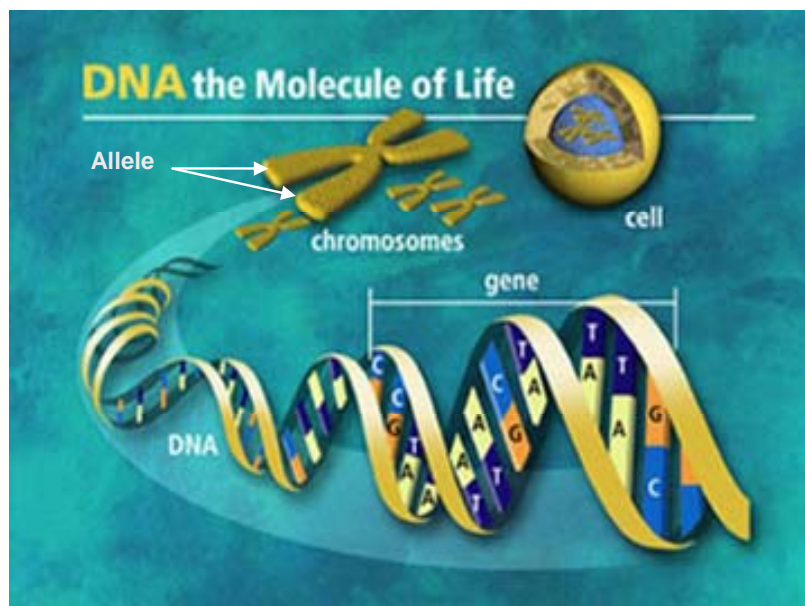


Fig. 1.2.2 Localización de la base nitrogenada²

² Mid-Atlantic Integrated Assessment (MAIA), www.epa.gov/maia/htm/boidiversity.html [en línea]

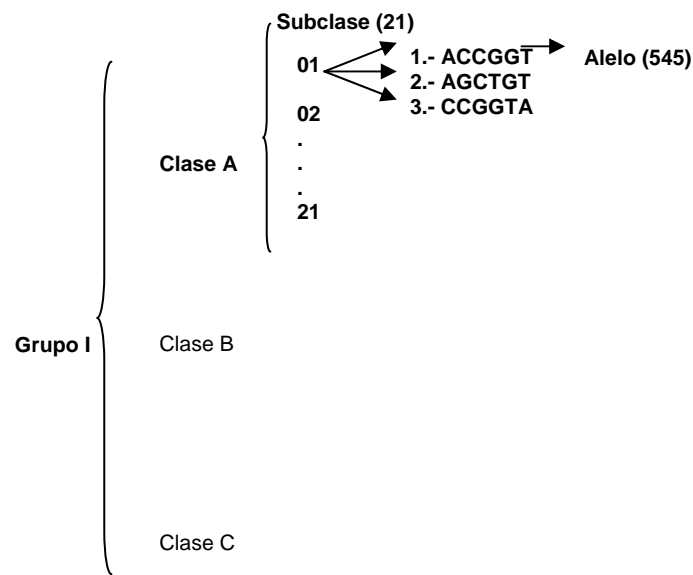


Fig. 1.2.3 Contenido del sistema HLA

Dado un conjunto de alelos pertenecientes a una subclase, es posible realizar consultas sobre este que permitan reconocer si un patrón dado se encuentra presente. Este patrón a comparar se denomina “pregunta” y se define como un conjunto ordenado de 20 elementos de la base nitrogenada. Esta pregunta se compara con el órgano a trasplantar o con el organismo del receptor en las mismas posiciones de las que se tomó la muestra [P2004] por medio de reactivos. Estas preguntas de 20 elementos es el número mínimo seleccionado para obtener información acerca de la subclase a la que pertenece el órgano.

Para entender en breve el problema se presenta un ejemplo. Se cuenta con un receptor “R” y un órgano “O”. La información genética que contiene “R” en sus bialelos es la siguiente:

Alelo padre de “R”: AGTCTT

Alelo madre de “R”: TCCATA



Y el órgano “O” contiene la información siguiente:

Alelo padre de “O”: TCCATA

Alelo madre “O”: GTCCAT

Si para cualquiera de los alelos de “R” se les pregunta ¿existe la letra T en la posición 1? que contiene “O” en la misma posición y “R” contesta de manera afirmativa se puede realizar otra pregunta ¿existe la letra C en la posición 2? y nuevamente contesta de manera afirmativa se realiza este procedimiento hasta terminar de hacer todas las preguntas posibles y lo cual significa que puede existir la posibilidad de que sean compatibles realizando las preguntas de las letras en las posiciones correspondientes.

Dado que los bialelos no son idénticos, se puede decir que el órgano es compatible con el receptor ya que al menos uno de los alelos del receptor coincide con uno de los alelos del órgano.

Otro ejemplo, es que se tenga al mismo receptor pero otro órgano al cual se le llama “O2” y la composición de éste sea la siguiente:

Alelo padre de “O2”: TGCAAT

Alelo madre de “O2”: GGTGAC

En este caso la pregunta que se le aplica a “R” es ¿existe una T en la posición 1?, dado que sí existe esta letra en el alelo de la madre se continúa con otra pregunta, ¿existe la letra G en la posición 2? lo cual nuevamente contesta de manera afirmativa para ambos alelos, así se realizan las preguntas hasta terminar pero en este caso al llegar a la pregunta ¿existe una A en la posición 5? la pregunta se contesta de manera negativa.

Como se puede observar el órgano “O2” no es compatible con “R” ya que ninguno de sus alelos coincide con los de “R”.

Para aplicar la metodología que será utilizada en este proyecto con el fin de clasificar los alelos HLA es necesario explicarlo con otro ejemplo, por lo tanto suponiendo que una persona quiere obtener todas las características que presenta una casa para poder localizarla rápidamente es necesario que haga ciertas preguntas (ver Fig. 1.2.4).



Fig. 1.2.4 Ejemplo para explicar metodología

Las preguntas que se realizarán para identificar la casa son:

- ¿Es grande?
- ¿De qué color es?
- ¿Tiene puerta?
- ¿Tiene ventanas?
- ¿Cuántas ventanas tiene?
- ¿Se localiza en una esquina?
- ¿Tiene un patio?
- Etc.



Con estas preguntas se puede determinar al 100% que la persona interesada localizará rápidamente la casa. Pero posiblemente la persona necesite urgentemente saber cómo es la casa sin hacer tantas preguntas ya que al hacer cada una de estas pierde tiempo que le podría ser útil o del cual no cuenta, por lo tanto si elige únicamente algunas preguntas en específico que permitan proporcionarle una gran información sobre las características de la casa que la distingue de la otra puede ahorrarse tiempo. Así que las preguntas que son clave para definir la casa de la cuál se está hablando son:

- ¿De qué color es?
- ¿Cuántas ventanas tiene?

Únicamente con estas dos preguntas ya se sabe de qué casa se está hablando, pues permite obtener las características que destacan a una casa de la otra. A esta metodología de realizar preguntas y elegir aquellas que proporcionen mayor información se le llama “Teoría de la Información” y la herramienta para realizarla es la Entropía de Shannon y la Ganancia de Información que se explicarán con más detalle en el Capítulo 4.

Por lo tanto, dado que el procedimiento de tipificación de alelos HLA toma mucho tiempo y la vida útil del órgano es “corta” (horas) es necesario obtener una respuesta, aunque no inmediata, pero que sí proporcione la información necesaria para encontrar al receptor u órgano compatible de forma rápida. Para realizar esto, el proyecto se enfocó en un trabajo anterior realizado por Peña [P2004] en el cual se utiliza la heurística de la Entropía de Shannon y la Ganancia de Información aplicado al catálogo de alelos HLA del grupo A.



1.3 OBJETIVO GENERAL

Aplicar el modelo matemático de la Entropía de Shannon y Ganancia de información a los grupos A, Cw, DQB1 y DRB1 con la finalidad de obtener un catálogo con el número de preguntas necesarias para localizar la subclase a la que pertenece el órgano y así poder determinar si es compatible o no.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Construir un programa en lenguaje Java para la clasificación de los alelos HLA para cualquier grupo con el fin de poder clasificar los alelos a una subclase.
- Encontrar una solución inicial por medio del método de la Entropía de Shannon y después, usando un algoritmo heurístico, obtener una mejor solución con un número menor de preguntas, en caso de que exista.

1.5 JUSTIFICACION

Dado que las empresas dedicadas al sector biológico han aportado gran parte de sus recursos a los estudios sobre el análisis de la compatibilidad, dichos resultados no están al alcance fácilmente para ciertos sectores de la población, por lo que una mejora a soluciones iniciales ya existentes pueda proporcionar alguna información a ese sector es útil, con el fin de partir de ésta para obtener mejores resultados en el futuro.

Y dando seguimiento a trabajos anteriores enfocados a la clasificación de los alelos, y con el fin de aportar una buena solución que permita tener un mejor conocimiento de la compatibilidad, este proyecto se enfoca en continuar la búsqueda de una solución factible.



1.6 ALCANCES Y LIMITACIONES

Los resultados obtenidos del problema de la clasificación de los alelos de trabajos anteriores permiten “dar una idea” de la compatibilidad que puede haber entre el órgano del donador y el receptor. Y así poder partir de las soluciones generadas por estos trabajos para continuar con la búsqueda de una mejora.

Para la búsqueda de una solución factible se pueden usar muchos algoritmos heurísticos que se adapten al problema, ya sean árboles de decisión o el análisis de cada uno de los componentes de los órganos, pero siempre bajo el riesgo de “sacrificar” tiempo vital. Debido a que no se cuenta con mucho tiempo, ya sea por la vida útil del órgano y/o por el tiempo de vida del receptor, es importante encontrar un heurístico que proporcione información valiosa en poco tiempo.

Dado que ya se cuentan con soluciones iniciales se partirá de éstas para poder aplicar algún método que, en caso de que exista, mejore éstas soluciones ya conocidas sin reducir su factibilidad en la información que proporcione. Como ya se mencionó anteriormente el resultado a comparar parte del trabajo realizado por Peña [P2004].

Las limitaciones son que dado al manejar un gran número de datos es necesario contar con un equipo de cómputo con una capacidad de memoria que permita realizar un gran número de combinaciones con el fin de poder obtener los resultados que permitan clasificar el órgano en una subclase.

Estas limitaciones afectaron en gran parte este proyecto sin obtener el catálogo de preguntas, por lo cual únicamente se presentan algunos ejemplos demostrando la funcionalidad del programa que realiza la clasificación.