La importancia clínica de los polimorfismos del gen CD45

Khosravi Shahi P, Gil Herrera J, del Castillo Rueda A. La importancia clínica de los polimorfismos del gen CD45. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 459-460.

El marcador CD45 es una glicoproteína transmembrana con un peso molecular de 180-220 kD, con actividad tirosinofosfatasa (1). Dicha actividad es esencial en la regulación de la fosforilación, estando implicado en la transducción de la señal mediada por el receptor específico de antígeno en los linfocitos (TCR y BCR), IgEFcεRI, en la adhesión mediada por integrinas, y puede desfosforilar también las cinasas Janus que intervienen en la señalización de los receptores de citocinas (2). Este marcador también es conocido como antígeno común leucocitario, que se expresa en las células leucocitarias tanto de la serie mieloide como de la serie linfóide, así como en las neoplasias hematológicas tales como los linfomas Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple o incluso en las neoplasias de células histiocíticas como el sarcoma histiocítico (3).

El gen que codifica la molécula CD45 se localiza en 1q31-q32. Esta molécula presenta al menos 8 isoformas producidas por el *splicing* alternativo de 3 de sus 34 exones, los exones 4, 5 y 6 que codifican múltiples sitios de glicosilación en su dominio extracelular (4). Las dos isoformas de CD45 de mayor importancia son CD45RO y CD45RA. La isoforma CD45RA es la isoforma de mayor peso molecular, puesto que conserva la expresión de los 3 exones, y se presenta en los linfocitos T naive circulantes, y son reconocidas por anticuerpos monoclonales anti-CD45RA. La otra isoforma (CD45RO) es la forma de menor peso molecular, ya que carece de los 3 exones, y menos glicosilada. Esta isoforma de CD45 se expresa en los linfocitos T circulantes tras la activación y se asocia con la adquisición de memoria inmunológica (células T de memoria).

Se han descrito al menos 3 mutaciones genéticas, que interfieren con el *splicing* de CD45: C77G, C59A y A138G. Las mutaciones C77G y C59A se dan en el exón 4, y la mutación A138G en el exón 6 (5-7). La mutación más frecuente en la población europea es C77G, que consiste en la transversión de una C a una G en la posición 77 (C77G) del exón 4 del gen codificante de la proteína. Esta mutación no afecta a la

secuencia de aminoácidos de la proteína, pero evita el *splicing* del exón 4 del gen CD45. Este hecho se asocia con la persistencia de expresión de CD45RA en los linfocitos T de memoria y con un patrón de coexpresión anormal de las isoformas CD45RO y CD45RA en los linfocitos T activados o de memoria (8). La herencia de este patrón de coexpresión es dominante (9).

La mutación C77G muestra cierta restricción étnica, estando presente en al menos 1% de individuos sanos de las poblaciones caucásicas analizadas, y ausente en las poblaciones de origen africano. Hoy sabemos que la prevalencia de este polimorfismo de CD45 en la población española es de 1,16% (10). Se cree que el CD45 es muy importante en la regulación de la actividad del sistema inmune, por lo que las mutaciones del gen CD45 puede conducir a distintas enfermedades, así las mutaciones de CD45 que conllevan la ausencia completa de expresión de la molécula CD45 producen una inmunodeficiencia combinada severa incompatible con la vida.

Los cambios que afectan únicamente al *splicing* y homodimerización de CD45RO podrían asociarse con enfermedades como patologías infecciosas y/o autoinmunes. Tanto C77G como C59A en el exón 4, responsables del mismo tipo de patrón de coexpresión anormal de CD45, se han relacionado con la esclerosis múltiple. La mutación C77G se ha asociado además con una mayor susceptibilidad a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Hasta la fecha no se ha estudiado la presencia de polimorfismos en el gen CD45 en las neoplasias hematológicas.

P. KHOSRAVI SHAHI, J. GIL HERRERA¹,
A. DEL CASTILLO RUEDA²

Servicios de Oncología Médica, ¹Inmunología y ²Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Bibliografía

1. Hermiston ML, Xu Z, Weiss A. CD45: a critical regulator of signaling thresholds in immune cells. *Ann Rev Immunology* 2003; 21: 107-37.
2. Yamada T, Zhu D, Saxon A. CD45 control interleukin-4-mediated IgE class switch recombination in human B cells through its function as a Janus kinase phosphatase. *J Biol Chem* 2002; 277: 28830-28835.
3. Khosravi P, del Castillo A. Sarcoma histiocítico. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 591-3.
4. Kung C, Pingel JT, Heikinheimo. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gen in a child with severe combined immunodeficiency. *Nature Medicine* 2000; 6: 343-345.
5. Thude H, Hundrieser J. A point mutation in the human CD45 gene associated with defective splicing of exon A. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2101-2106.
6. Jacobsen M, Hoffman S, Cepok S, Stei S, Ziegler A, Sommer N et al. A novel mutation in PTPRC interferes with splicing and alters the structure of the human CD45 molecule. *Immunogenetics* 2002; 54: 158-163.
7. Stanton T, Boxall S, Hirai K. A high-frequency polymorphism in exon 6 of the CD45 tyrosine phosphatase gene (PTPRC) resulting in altered isoform expression. *PNAS* 2003; 100: 5997-6002.
8. Zilch CF, Walker AM, Timon M, Goff LK, Wallace DL, Beberley PCL. A point mutation within CD45 exon in the cause of variant CD45RA splicing in humans. *Eur J Immunol* 1998; 28: 22-29.
9. Scott CS, Richard SJ. Variant CD45 expression with autosomal dominant inheritance affects both helper/inducer (CD4+) and suppressor/cytotoxic (CD8+) T cells populations. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 56: 500.
10. Gil J, Ruiz-Tíscar JL, Rodríguez-Sainz C, Hernández A, Santamaría B, García-Sánchez F, et al. Prevalencia del polimorfismo C77G en el exón 4 del gen CD45 en la población española. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 10-11.

GUÍAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS

Deseo recibir los ejemplares marcados:

☐		☐		☐		☐		☐		☐		☐		☐	
	Cirugía Endocrina		Cirugía Colorrectal		Cirugía Esofagogastrica		Cirugía del Paciente Politraumatizado		Cirugía de la Pared Abdominal		Cirugía Endoscópica		Cirugía Hepática		Gestión Clínica en Cirugía
	18,03 € I.V.A. incluido		25 € I.V.A. incluido		18 € I.V.A. incluido		25 € I.V.A. incluido		25 € I.V.A. incluido		15 € I.V.A. incluido		28,13 € I.V.A. incluido		31,2 € I.V.A. incluido

Total (.....)

Apellidos y nombre

Dirección

Población Provincia C. P.

Teléfono Fax e-mail.....

Especialidad Centro de trabajo

Forma de pago: ☐ Contra reembolso ☐ Talón adjunto

ARÁN
EDICIONES, S. L.

Remitir a: C/ Castelló, 128 - 28006 Madrid. Telf.: 91 745 17 28 - Fax: 91 561 57 87. E-mail: publicaciones@grupoaran.com. www.grupoaran.com