

Estructura y funcionamiento del sistema HLA

Inés Álvarez

Introducción

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) es una región genética encontrada en todos los mamíferos, con modificaciones que varían de una especie a otra. En el ratón se lo conoce como sistema H2 y en el humano como Sistema HLA.

En la década del 50 el Prof. Jean Dausset descubrió la presencia de anticuerpos antileucocitarios en el suero de mujeres múltiples o pacientes politransfundidos dirigidos contra las moléculas presentes en la membrana celular de los leucocitos humanos (Human Leukocyte Antigens). De ahí surge el nombre HLA.

El CMH codifica la síntesis de las moléculas de Histocompatibilidad Mayores y Menores, también conocidos como Antígenos de Trasplante, por ser los responsables del rechazo de tejidos y órganos trasplantados, entre individuos de una misma especie, genéticamente diferentes.

El rol esencial de las moléculas CMH/ HLA es la inducción y regulación de la respuesta inmune, así como la diferenciación entre lo propio y lo ajeno. La enorme diversidad (polimorfismo) de estas moléculas, contribuyen a la diversidad biológica de la especie humana.

La función fisiológica de las moléculas CMH, con más de 500 millones de años de evolución, es su capacidad de unirse a los péptidos.

Recién en 1974 Zinkernagel y Doherty describieron el fenómeno de restricción del CMH, ubicando el verdadero rol de las moléculas CMH en la presentación de péptidos antigénicos y el reconocimiento por el Linfocito T.

Veremos su estructura, organización genética y funcionamiento.

Estructura genética del CMH-HLA

El complejo CMH, reside en el brazo corto del cromosoma 6 y tiene un tamaño de 3,5 millones de pares de base.

Es un complejo muy poligénico con más de 250 genes y pseudogenes, 30 de los cuales codifican proteínas, con más de 8794 alternativas, llamadas Alelos HLA.

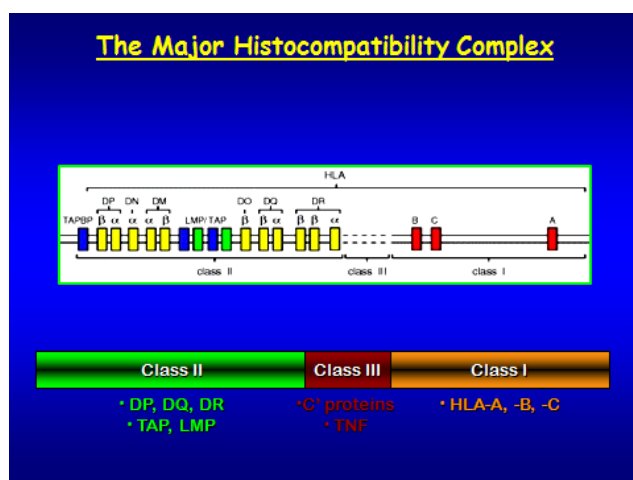


Figura 1. Complejo mayor de histocompatibilidad

Locus es la posición de una clase de gene en el cromosoma, y Alelo es una de las múltiples alternativas que tiene un gene en determinados Locus.

El complejo génico CMH codifica las cadenas de 3 clases de moléculas CMH (o Antígenos HLA) clásicas y no clásicas: Clase I, Clase II y Clase III.

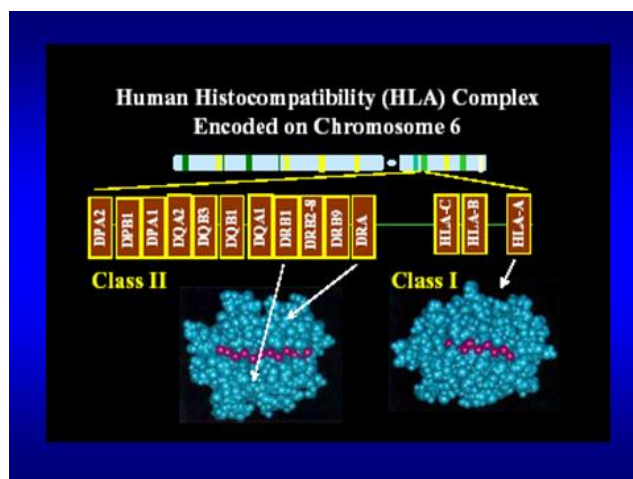


Figura 2. Complejo mayor de histocompatibilidad - Clases de HLA

- 1) Los Genes de clase I ubicados en los Locus A, B y C, codifican las moléculas clásicas HLA A, B y C y las no clásicas HLA E, F, G, CD1.
- 2) Los Genes clase II ubicados en tres principales *locus* DP, DQ y DR, codifican las moléculas HLA clase II, DP, DQ y DR. Y las moléculas no clásicas TAP, LMP y DM que son transportadores intercelulares de las moléculas clásicas HLA clase I y II.
- 3) Los Genes clase III, habitualmente conocidos como los Genes de la región del complemento, están ubicados entre las regiones génicas CMH clase I y II. Codifican varias proteínas secretantes que tienen funciones inmunes o de inflamación, como ser C2, C4, Factor B, TNF y Proteínas de Shock al calor.

Nomenclatura del sistema HLA

Las especificidades HLA están identificadas por:

- “Locus” representadas por letras que determinan la posición del gene en el cromosoma 6. Existen 3 locus de moléculas clásicas o antígenos Clase I, (A,B,C) y 3 locus de Clase II, (DP, DQ y DR)
- “Alelos” que representan una de las múltiples formas alternativas de un gene en determinado locus. Los alelos son representados por números.

Ejemplo de especificidad HLA: A1, B5, etc.

El HAPLOTIPO es la información completa del sistema HLA codificado en el brazo corto de cada cromosoma 6, materno y paterno.

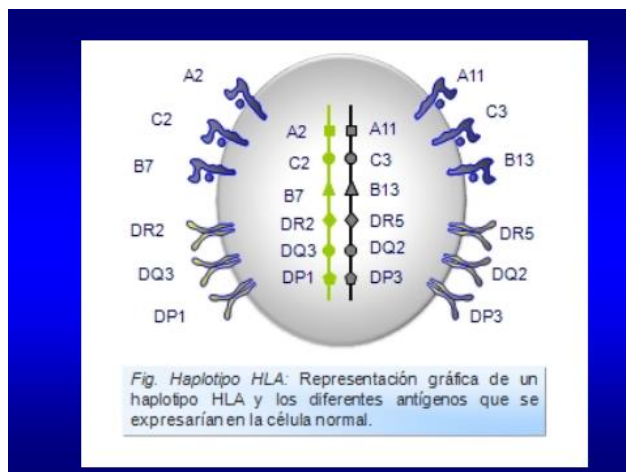


Figura 3. Haplotipo HLA: representación gráfica

Por ejemplo Haplotipo materno: A1, B5, Cw4, DP5, DQ10, DR8.

Haplotipo paterno: A2, B7, Cw4, DP5, DQ12, DR3.

La complejidad de la nomenclatura deriva del método diagnóstico utilizado:

- a) Si se diagnostican sobre las moléculas HLA, en la superficie de las membranas celulares se identifican por el LOCUS + el número del ALELO
La “w” significa que aún está en estudio en taller (workshop).
- b) Si son definidas por estudios de Biología Molecular sobre los genes HLA se identifican los Locus por letras y los Alelos (especificidades) por un número de cuatro dígitos, debido a la enorme diversidad y polimorfismo de éste sistema a nivel genómico.

Por ejemplo: A0101, B0701, C0401, etc.

Herencia

Los genes de histocompatibilidad se heredan de padres a hijos siguiendo las Leyes Mendelianas de la Herencia.

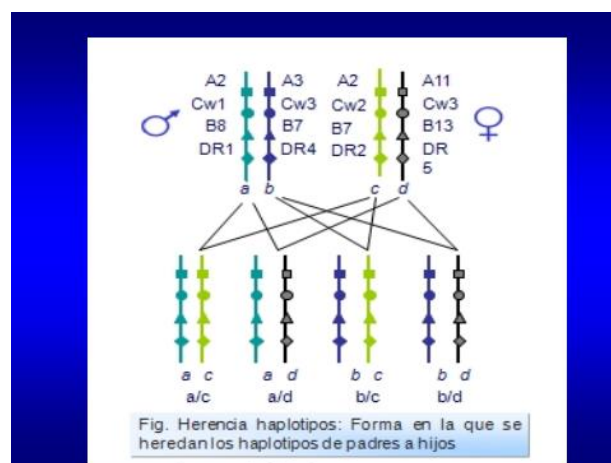


Figura 4. Herencia de haplotipos

Cada hijo hereda en bloque la combinación de genes HLA en el Haplotipo materno y paterno. Cada célula del organismo, excepto las células germinales posee un Haplotipo heredado de la madre y el otro del padre.

Los genes CMH-HLA tienen una expresión CODOMINANTE, por lo tanto, los dos Haplotipos, materno y paterno se expresan.

En otras palabras, por cada LOCUS HLA, el hijo hereda un alelo de la madre y otro del padre. A pesar que la información de los haplotipos paternos se hereda en bloque, existe 2 a 3% de probabilidad de entrecruzamiento entre dos cromosomas parentales resultando haplotipos recombinantes.

Cuando los ALELOS de un LOCUS son diferentes, se está frente a HETEROCIGOCIA de un determinado locus; por ej: A2 - A9.

Cuando los ALELOS de un mismo LOCUS son idénticos, existe una HOMOCIGOCIA de un determinado locus, por ejemplo: A2 - A2

La herencia intrafamiliar determina que los padres con respecto a los hijos, sean HAPLOIDENTICOS y que el hijo comparte con cada uno de los padres, sólo la mitad de la información genética cuando los padres presentan haplotipos diferentes. En una familia determinada, el padre tiene a su vez dos haplotipos, a y b, y la madre dos haplotipos, c y d. Por lo que cada uno de los hijos podrá heredar 4 combinaciones distintas de esos Haplotipos: (a, c), (a, d), (b, c), (b,d).

Los hermanos entre sí presentan 25% de probabilidades de ser idénticos entre sí al compartir los 2 haplotipos paternos, 25% de probabilidades de no compartir ninguno y 50% de ser semi-idénticos por compartir 1 haplotipo.

Polimorfismo

Cada individuo puede codificar moléculas distintas por cada uno de los dos alelos que dispone. El número de combinaciones teóricas consideradas en su conjunto es muy alto.

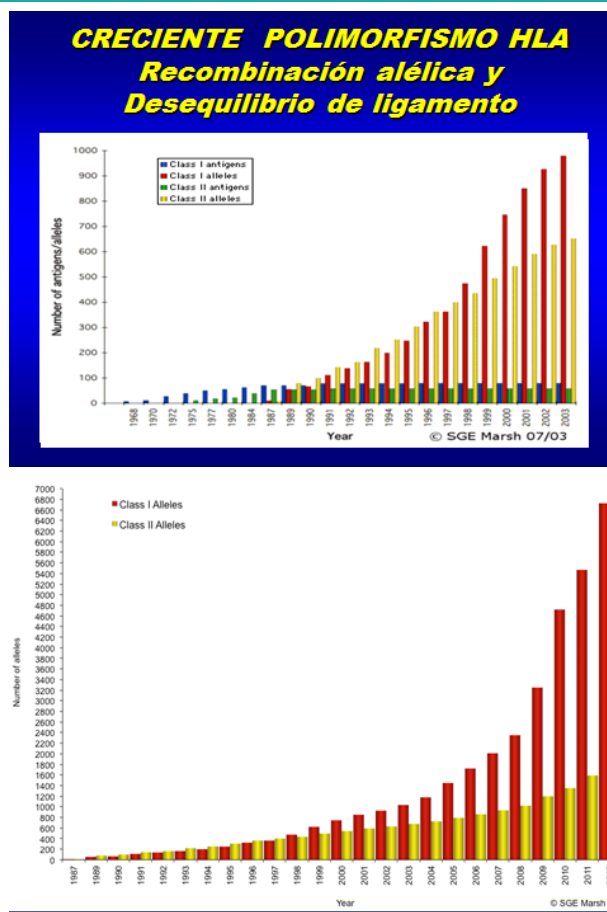


Figura 5. Polimorfismo de HLA

Además los genes del CMH integran el sistema más polimórfico y poligénico del organismo humano, con más de 8.000 alelos descubiertos hasta el momento. Cada individuo expresa 12 especificidades HLA diferentes, que determina un número de combinaciones teóricas que llegan a miles de millones generando de ésta manera diferencias genéticas entre los individuos de una misma especie.

Por eso es tan difícil entre individuos genéticamente no relacionados encontrar alguien idéntico, salvo que sean gemelos univitelinos.

Este enorme polimorfismo en el sistema HLA, resulta en una gran diversidad de moléculas de histocompatibilidad que podrán presentar entonces una mayor cantidad de diferentes péptidos.

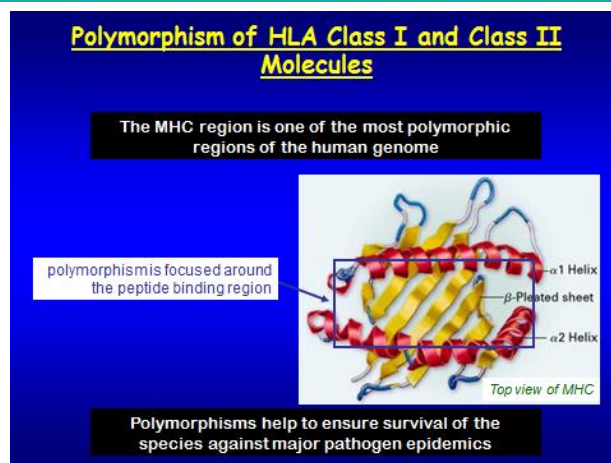


Figura 6. Polimorfismo de las moléculas HLA clase I y II

El polimorfismo HLA no se explica solamente por la combinación al azar de sus genes sino que existen algunos haplotipos que se encuentran con mayor frecuencia que la esperada. Este fenómeno conocido como “*desequilibrio de ligamento*” se debe a que existen haplotipos ancestrales de una determinada comunidad, que tienen una representación mayor en la población y a que nuevos haplotipos aparecen en el proceso evolutivo como consecuencia de una resistencia a ciertas enfermedades.

Existen factores inductores del polimorfismo; la especie humana presenta enorme biodiversidad que le ha permitido a algunos individuos sobreponerse a adversidades a lo largo de la evolución. Por ejemplo, en la actualidad existe un 2% de la población que son resistentes a contraer la infección del HIV y por lo tanto esos individuos dejarán una mayor descendencia en las zonas endémicas de SIDA.

Además se tiene conocimiento de que los embriones con mayor disparidad a nivel de los genes HLA con respecto a la madre, tienen mayor probabilidad de implantación, y los fetos tienen mayores probabilidades de crecer.

Este polimorfismo es el responsable de la biodiversidad humana. Las moléculas HLA actúan como un carnet de identidad biológica haciendo que cada individuo sea único e irrepetible.

Moléculas CMH o Moléculas MOLECULAS HLA

Las moléculas HLA están formadas por 2 glicoproteínas unidas por enlaces no covalentes, se organizan tridimensionalmente en dominios, como la familia de las inmunoglobulinas y se encuentran en las membranas celulares. Existen 2 tipos de moléculas HLA (clase I y clase 2) con diferente distribución celular y diferentes funciones. La expresión de las moléculas HLA clase I y II en las membrana celulares, se incrementa por el interferón gama (IFN- γ)

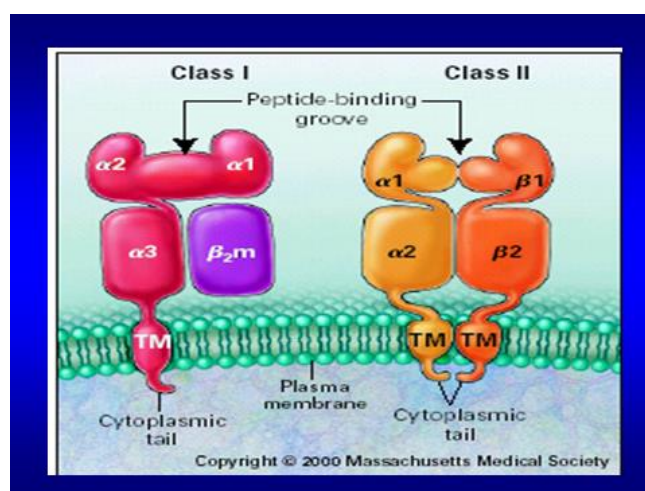


Figura 7

- a) Moléculas CMH Clase I (HLA Antígenos)- Estas moléculas conocidas como Ag de Trasplante o Ags de Histocompatibilidad por ser los principales antígenos reconocidos por las células inmunocompetentes del receptor durante un rechazo del injerto.

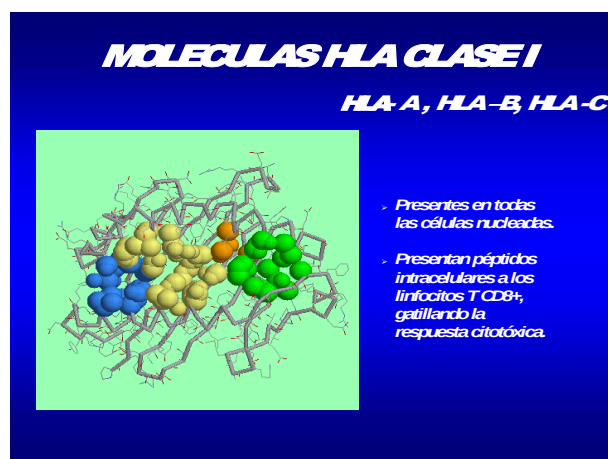


Figura 8. Molécula HLA clase I

Estas moléculas son expresadas en la MEMBRANA de todas las células nucleadas del organismo con excepción de los GR y los espermatozoides.

Poseen 2 cadenas polipeptídicas: la “cadena pesada “ α de peso molecular de 44-47 KDa, codificada en cromosoma 6 y donde radica la mayor variabilidad o polimorfismo y la “cadena liviana “B2 microglobulina de 12KDa, codificada en el cromosoma 16, que es invariable e igual en todos los individuos.

La cadena pesada de las moléculas Clase I contienen, 3 dominios extras celulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$), una región transmembranosa y una cola citoplasmática, representada por el carboxi terminal de la cadena α .

Los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la cadena pasada de las moléculas Clase I, forman el hendidura donde se producirá la unión de los péptidos Antigénicos de 8-10 aminoácidos de largo. Esta hendidura tiene una enorme variabilidad de aminoácidos (POLIMORFISMO) que forman la pared y el piso de los “sitios de unión” donde se anclan los péptidos, permitiendo entonces que múltiples moléculas peptídicas se unan a las moléculas Clase I.

El dominio $\alpha 3$ es constante y tiene una asociación no covalente con la cadena liviana B2 microglobulina,

La B2 también constante es requerida para que las moléculas Clase I se expresen en las membranas celulares. Individuos con deficiencia genética de B2, microglobulina, no expresan ningún Ag Clase I y por ende tienen una deficiencia de los linfocitos T citotóxicos.

b) Moléculas CMH Clase II (HLA Clase II)

Son glicoproteínas insertadas en la membrana de las células presentadoras de antígenos (APC), como monocitos, macrófagos, células dendríticas, de Langerhans, epiteliales y en los linfocitos B y las células T Activadas.

Están compuestas por 2 cadenas muy polimórficas codificadas ambas en el complejo CMH del cromosoma 6. Una cadena α con peso molecular de 34KDa y una cadena β con peso molecular de 28KDa.

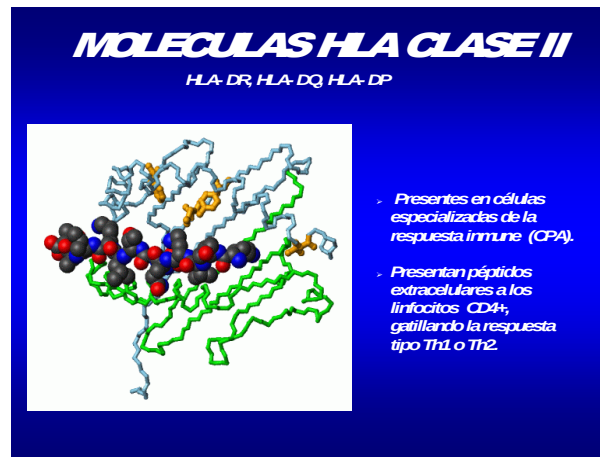


Figura 9. Molécula HLA clase II

Cada una de las cadenas tiene 2 dominios extracelulares $\alpha 1$ - $\alpha 2$ y $\beta 1$ - $\beta 2$ respectivamente, una región transmembranosa y la cola terminal citoplasmática.

El hendidura de unión de las moléculas MHC-Clase II a los péptidos antigénicos exógenos, está formado por los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$.

Los péptidos asociados a las CMH-Clase II, tienen 13-25 AA de largo y el sitio de anclaje con 1 o más aminoácidos, también se encuentran en la hendidura de dichas moléculas.

Funciones de las moléculas CMH o Ags HLA

Ambas moléculas de Clase I y II son importantes en el control de la respuesta inmune por un proceso conocido como “Restricción CMH”.

FUNCIONES:

Funciones del sistema del HLA en el mantenimiento de la salud y resistencia a la enfermedad

Funciones de las moléculas HLA	
HLA-A, B y C	Presentadores ags (receptores TCR). Identificadores propio y protegen individuo. Lucha frente a lo extraño
HLA-DR, DQ y DP	Presentación de ags (receptores TCR). Lucha frente a lo extraño
HLA-E	Controlar la integridad de células normales. Reconocidas por receptores de NK.
HLA-F	Se desconoce mucho de ella
HLA-G	Función inductora de tolerancia. Protegen feto y especie. Reconocidas por receptores de NK
CD1	Educación tímica de los linfocitos T.

Figura 10. Funciones del HLA

Las CMH- Clase I (Ags HLA- Clase I A, B y C) intervienen en la defensa frente a organismos o sustancias extrañas. Son además “marcadores de lo propio” e identifican lo propio y lo diferencian de lo extraño. Esta función biológica relevante, la cumplen presentando péptidos endógenos a los linfocitos T citotóxicos. Cuando células del organismo, alteran o pierden las moléculas HLA Clase I, el sistema inmune las reconoce como extrañas y las destruye.

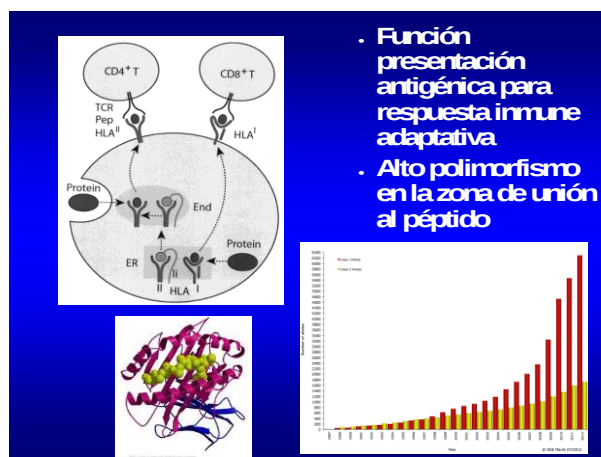


Figura 11. Función de presentación antigénica

Las moléculas HLA Clase I no clásicas (G, E F y CD1) son poco polimórficas. HLA-G: Se encuentran sólo en el trofoblasto fetal, protegiendo durante el embarazo al feto del sistema inmune materno, ya que el feto contiene la información genética del haplotipo paterno.

HLA-E se encuentran en las células del organismo e inhiben a las células NK (natural killer); las células no son destruidas por NK, cuando expresan las moléculas HLA-E.

HLA-F: se encuentran en varias células, y se desconoce aún su rol.

Las moléculas CD1, son presentadoras de antígenos NO peptídicos, a ciertos tipos de células T. Se las conoce como educadores del timo.

Las moléculas HLA Clase II (DR, DQ, y DP), son especializadas en unirse a los péptidos antigénicos exógenos (fragmentos de bacterias, virus, etc.). Son presentadoras de péptidos exógenos a los TCR (receptor de las células T) de los linfocitos colaboradores, activando la respuesta inmune, mediante señales intracelulares y activación de factores de transcripción que producen citoquinas de los linfocitos Th (T helper).

Para el reconocimiento de los péptidos endógenos-moléculas CMH-I y de los péptidos exógenos-CMH-II, por el TCR de las células T citotóxicas o T Helper se necesitan además 2 señalizaciones diferentes a través de los receptores CD8 y CD4 y de la co-estimulación de la familia B7-CD28.

Biosíntesis de las moléculas HLA y procesamiento de antígenos

La biosíntesis de las moléculas HLA Clase I, se realiza en el retículo endoplásmico de todas las células nucleadas del organismo.

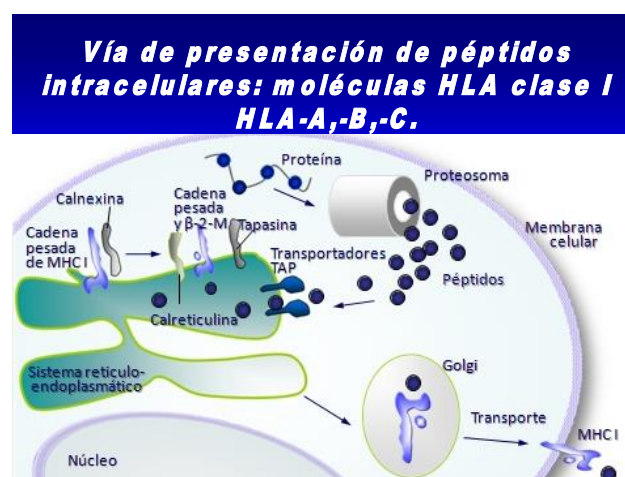


Figura 13. Presentación de péptidos intracelulares

La cadena pesada y la $\beta 2$ microglobulina forman un heterodimero inestable por lo que necesita de “chaperonas HLA Clase I” como la Calmexina, Clareticulina y Tapacina.

Por otro lado, los antígenos provenientes de proteínas endógenas (virales o tumorales entre otras) son también degradados en los proteosomas celulares hasta llegar a

“péptidos”. Dichos péptidos, son trasladados al interior del retículo endotelio por los TAP (Transportador Asociado de Péptidos).

Posteriormente, las moléculas HLA Clase I unidas a los péptidos son transportadas a la membrana celular donde el complejo HLA I-Péptido queda expuesto para ser reconocido por los receptores TCR de los linfocitos T citotóxicos.

La biosíntesis de las moléculas HLA Clase II, se realizan en el retículo endoplásmico unidas a las cadenas invariantes (Ii).

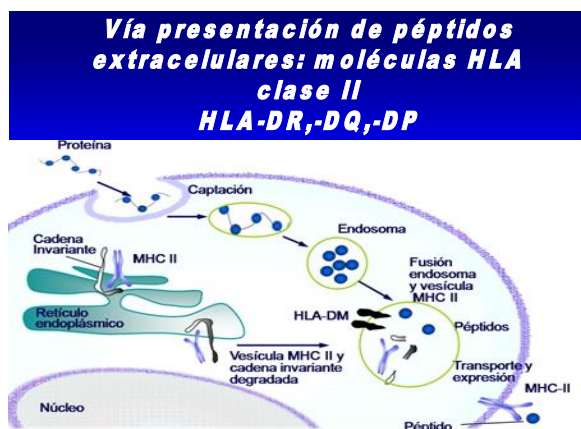


Figura 14. Presentación de péptidos extracelulares

Este complejo se traslada al aparato de Golgi y en el compartimiento endocítico de Clase II (MIIC) se inicia la proteólisis de la cadena “Ii”.

Por otro lado, los antígenos exógenos provenientes del medio exterior ingresados a la célula, mediante fagocitosis o pinocitosis, son degradados a péptidos. Estos se asocian con una cadena llamada CLIP. El clip se separa del péptido pero se mantiene estable por la intervención de otra “chaperona” el HLA-DM.

El complejo estable HLA Clase II-Péptido es transportado por una vesícula hacia la membrana de las células presentadoras de antígenos (APC), para ser reconocidos por los linfocitos Th (Helper).

Significancia de la tipificación HLA

Existen múltiples aplicaciones de la tipificación HLA:

- **Trasplante:** el HLA juega un rol determinante en la inmunidad del trasplante, al existir alorreconocimiento directo o indirecto desencadenando la respuesta inmune del receptor.

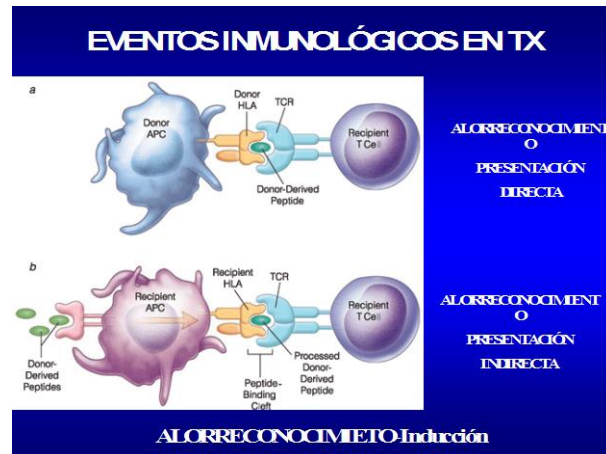


Figura 15. Eventos inmunológicos en el trasplante renal



Figura 16. HLA y tipo de trasplante

A menor incompatibilidad HLA entre donante y receptor, mayor sobrevida del injerto.

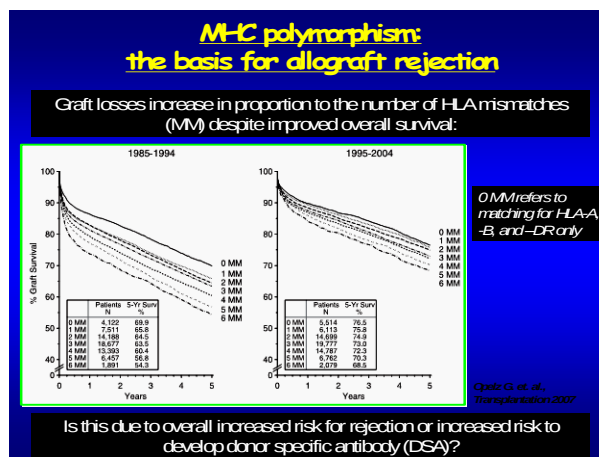


Figura 17

- **Antropología:** el sistema HLA varía ampliamente entre diferentes poblaciones étnicas y es muy importante para establecer o confirmar la relación entre poblaciones y sus patrones de migración.
- **Identificación de Relación Filial:** conocido como estudios de Paternidad en el entendido el putativo padre comparte con el niño un haplotipo HLA.
- **Genética forense**
- **Asociación con enfermedades:** un número importante de enfermedades presentan ciertos haplotipos HLA y otros se asocian a moléculas HLA Clase I o Clase II.

Tipificación HLA

α) **Métodos serológicos:** Los sueros tipificadores del sistema HLA fueron obtenidos en el pasado de mujeres multíparas que fueron expuestas a los antígenos paternos de sus hijos y que desarrollaron anticuerpos contra los mismos. Más recientemente esos sueros son producidos por la tecnología de los anticuerpos monoclonales.

La técnica microcitotoxicidad se realiza en placas Terasaki exponiendo a un linfocito no conocido a una batería de antisueros HLA conocidos.

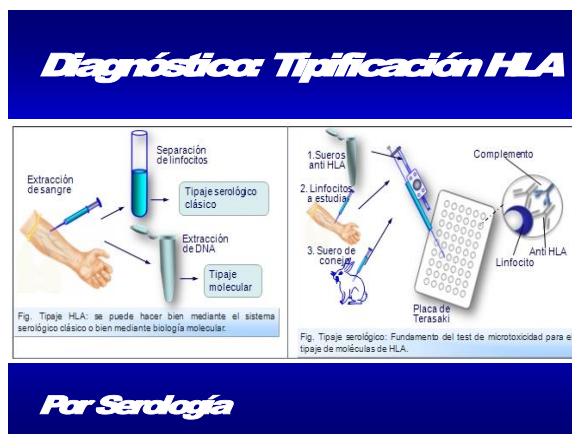


Figura 18.

El anticuerpo reconocerá a la especificidad antigénica del linfocito formando el complejo antígeno anticuerpo que mediante la cascada del complemento culminará en la lisis de ese linfocito. Posteriormente mediante un colorante vital se revelarán las células muertas que captan el colorante determinando entonces qué molécula HLA de Clase I o Clase II tiene ese linfocito desconocido.

β) **Métodos de Biología Molecular:** Las técnicas más usadas para detectar los polimorfismos de ADN son:

- La reacción en cadena del ADN polimerasa (PCR).
- El análisis de fragmentos de restricción (RFLP).
- La secuenciación directa del ADN.

Las técnicas más utilizadas para la tipificación HLA son: PCR-SSO y PCR-SSP.

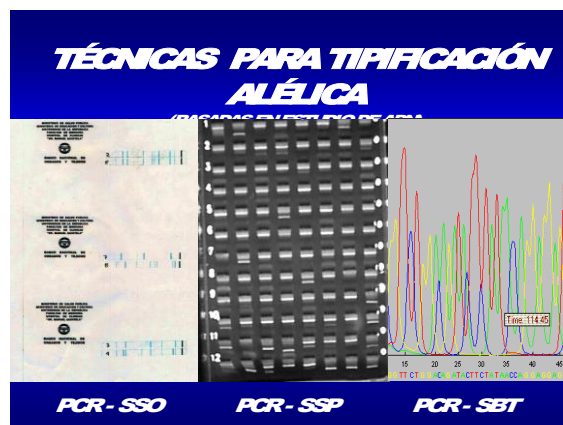


Figura 19

PCR-SSO: amplifica la zona polimórfica del ADN e hidridiza con oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO) que se encuentran fijados en membranas.

PCR-SSP: (Primers Específicos de Secuencia) sólo amplifica la muestra en la que los iniciadores reconozcan el alelo específico.

PCR-STB: La secuenciación directa del ADN, se realiza mediante las técnicas que secuencian fragmentos de ADN amplificados mediante PCR. Esta técnica es ampliamente usada en el trasplante hematopoyético de CPH entre individuos no relacionados, , así como en estudios de quimerismo de trasplante.

La tecnología LUMINEX SSO logra diagnosticar a las moléculas HLA en mediana resolución y algunas de ellas en alta resolución.

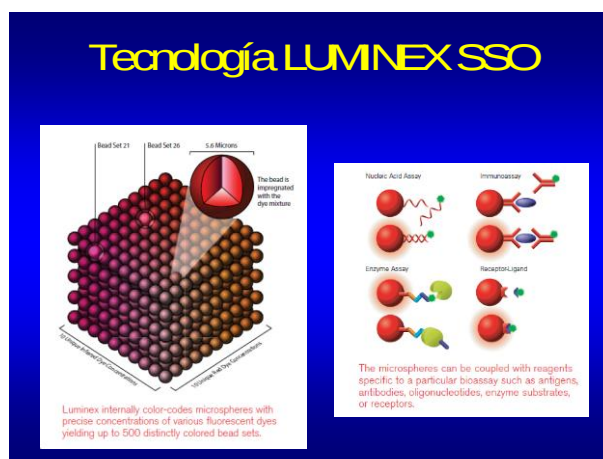


Figura 20

χ) **Métodos Celulares:** Los cultivos mixtos linfocitarios son técnicas que identifican la reactividad de los linfocitos del receptor al ser cultivados con linfocitos de un donante no relacionado, mediante la proliferación o la citotoxicidad. Esta proliferación se debe al reconocimiento por parte del linfocito del receptor de la disparidad existente en las moléculas HLA Clase II del donante. Esta técnica ha sido desplazada por la biología molecular.

Existen actualmente la técnica “Elispot” que mide en forma indirecta esta reactividad del linfocito T, mediante la objetivación de la secreción de las citoquinas en especial de la interleuquina (IL2).

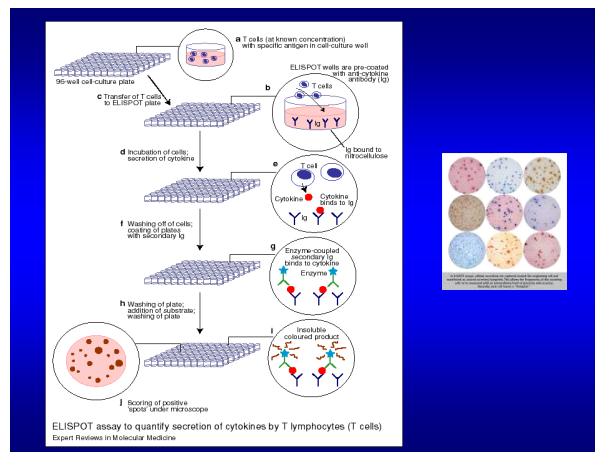


Figura 21

Estudio de anticuerpos Anti-HLA

En mujeres múltiples y en individuos politransfundidos, y en pacientes trasplantados pueden existir anticuerpos preformados contra antígenos HLA específicos.

Es relevante en pacientes en lista de espera para un trasplante de órgano sólido en especial renal, la detección de anticuerpos HLA preformados antes de recibir un trasplante.

Se conoce actualmente que una de las causas de pérdidas de injertos es por la generación en el receptor de anticuerpos donante específicos nuevos conocidos como DSA (anticuerpos anti HLA donante específicos). Lo esperable es que los anticuerpos sean contra las especificidades HLA de las células del donante (Fig. 22). Sin embargo, la cantidad de anticuerpos preformados es mucho mayor debido a los epitopes comunes existentes en diferentes moléculas Clase I y Clase II (Fig. 23).

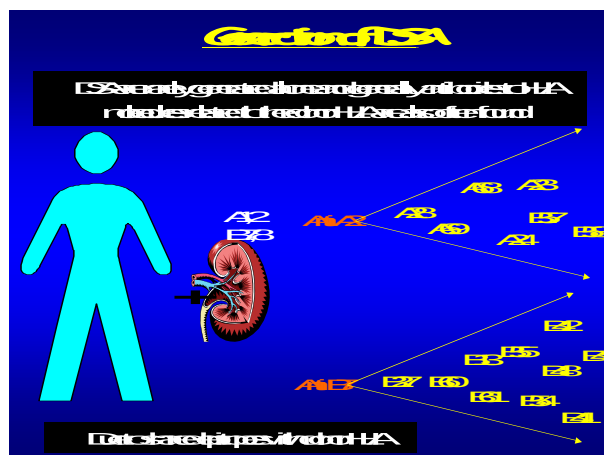


Figura 22

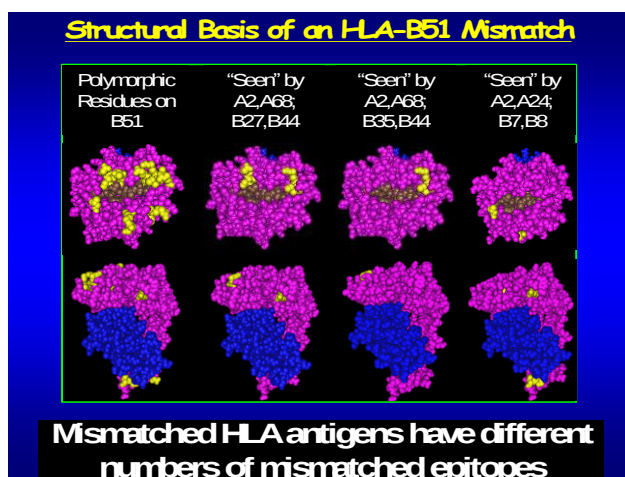


Figura 23

El PRA (Panel/Percent reactive antibody) que es la cuantificación de anticuerpos HLA en un receptor, mediante el análisis de la reactividad a los antígenos HLA representantes de una población determinada expresada en porcentaje. Los pacientes con PRA mayores a 80% son considerados hiperinmunizados y su probabilidad es de 20% de conseguir un donante, del que no tenga anticuerpos preformados.

El PRA puede estudiarse mediante la técnica de microlinfocito toxicidad colocando antígenos conocidos en las placas de Terasaki y enfrentándolos al suero problema del receptor.

Otro método es el estudio en fase sólida por ELISA donde preparaciones purificadas de antígenos HLA son absorbidos en las fases sólidas de placas de plástico.

La Citometría de Flujo es una técnica mucho más sensible que detecta anticuerpos contra especificidades HLA Clase I y Clase II, que se encuentran pegadas a perlas inmunomagnéticas.

La técnica LUMINEX, es una citometría de flujo más sofisticada, que utiliza dos rayos laser que permiten realizar múltiples análisis en un mismo estudio.

La PRUEBA CRUZADA (PC) es la búsqueda de anticuerpos preformados del receptor contra el probable donante. Se estudia siempre antes de realizar un trasplante. La existencia de anticuerpos preformados HLA Clase I, contra el donante, contraindican el trasplante.

Los métodos de estudio son por microlinfocitos toxicidad, citometría de flujo o luminex.

PRUEBA CRUZADA DONANTE ESPECÍFICA: Se utiliza en el seguimiento de un trasplante analizando el suero del receptor, contra las células o los antígenos HLA purificados del donante. Se puede realizar por los mismos métodos de estudio antes mencionados.

Bibliografía

Trowsdale J. Genomic structure and function in the MHC. Trends Genet 1993 Apr; 9(4):117-22. Disponible en:

http://ac.els-cdn.com.proxy.timbo.org.uy:443/016895259390205V/1-s2.0-016895259390205V-main.pdf?_tid=a02a34e6-1f02-11e3-ae34-00000aacb362&acdnat=1379358368_615e993aaee73f8896e42b28538fdfa2

[Acceso

Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]

Monaco JJ. Structure and function of genes in the MHC class II region.

Curr Opin Immunol 1993 Feb; 5(1):17-20. Disponible en: http://ac.els-cdn.com.proxy.timbo.org.uy:443/0952791593900754/1-s2.0-0952791593900754-main.pdf?_tid=8c5ae5cc-1f03-11e3-ac56-

00000aab0f6c&acdnat=1379358765_dc009b9f50618807c50be06a6cec544e

[Acceso

Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]

Thorsby E. MHC structure and function. Transplant Proc 1999; 31:713-738. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com.proxy.timbo.org.uy:443/science/journal/00411345/31/1-2> [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]

Natarajan K, Li H, Mariuzza RA, Margulies DH. MHC class I molecules, structure and function. Rev Immunogenet 1999; 1(1):32-46.

O'Callaghan CA, Bell JI. Structure and function of the human MHC class Ib molecules HLA-E, HLA-F and HLA-G. Immunol Rev 1998 Jun; 163:129-138.

Jones EY. MHC class I and class II structures. Curr Opin Immunol 1997; 9:75-79. Disponible en:

<http://www.uiowa.edu/~immuno/classMaterial/Immunology%20I%202003/Jones.pdf> [Acceso 16 de septiembre de 2013]

Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.

Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 5 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.

Van der Merwe PA, Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. Nat Rev Immunol. 2011 Jan;11(1):47-55. Disponible en:

<http://ehis.ebscohost.com.proxy.timbo.org.uy:443/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=ad104ebd-2fd8-4c33-85f8-3166e06c7098%40sessionmgr110&hid=7> [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013].

Choudhuri K, van der Merwe PA. Molecular mechanisms involved in T cell receptor triggering. Semin Immunol 2007 Aug; 19(4):255-61. Disponible en: https://www.google.com.uy/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDkQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F6277087_Molecular_mechanisms_involved_in_T_cell_receptor_triggering%2Ffile%2F79e4150880abb66b22.pdf&ei=fko3UsCqGlrY9AST6YDgDA&usq=AFQjCNGDXRfTSQqOJEt87N0e0LLuLDrsvA&sig2=ZVzEdLqRrqBM8RQoRFwVKw [Acceso 16 de septiembre de 2013]

Varma R. TCR triggering by the pMHC complex: valency, affinity, and dynamics. Sci Signal. 2008 May 13; 1(19):21.[Acceso restringido]

Duquesnoy RJ, Marrani M. Correlations between Terasaki's HLA class I epitopes and HLA Matchmaker-defined eplets on HLA-A, -B and -C antigens. Tissue Antigens 2009 Aug;74(2):134-46. Disponible en: <http://ehis.ebscohost.com.proxy.timbo.org.uy:443/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=0e643f57-3d01-4c08-b9c6-bccdce807233%40sessionmgr12&vid=4&hid=7> [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013].

Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B. et al. De Novo Donor Specific Antibody at the Time of Kidney Transplant Biopsy Associates With Microvascular Pathology and Late Graft Failure. Am J Transplantation 2009 Nov;9(11):2532-41. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02800.x/pdf> [Acceso el 16 de septiembre de 2013]

Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation. 2013 Jan 15 ;95(1):19-47. Disponible en: http://ovidsp.tx.ovid.com.proxy.timbo.org.uy:443/sp-3.10.0b/ovidweb.cgi?&S=LHONFPCKBPDDIMMFNCNKHGFBFPPEAA00&Link+Set=S.sh.2.2.23.27.31.37%7c7%7csl_11316504 [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]

Caro-Oleas JL, González-Escribano MF, Gentil-Govantes MA, Acevedo MJ, González-Roncero FM, Blanco GB, Núñez-Roldán A. Clinical relevance of anti-HLA donor-specific antibodies detected by Luminex assay in the development of rejection

after renal transplantation. Transplantation 2012 Aug 27;94(4):338-44. Disponible en: http://ovidsp.tx.ovid.com.proxy.timbo.org.uy:443/sp-3.10.0b/ovidweb.cgi?&S=LHONFPCKBPDDIMMFNCNKHGFBFPPEAA00&Link+Set=S.sh.2.23.27.31.38.39.49%7c5%7csl_11316504 [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]