

Inmunología del trasplante

J. M. KREISLER * y J. VIVES **.

* Servicio de Inmunología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

** Servicio de Inmunología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

Es un honor para nosotros el hecho de participar en este número de NEFROLOGÍA dedicado a la memoria de uno de los principales impulsores del trasplante renal en España. Deseamos expresar nuestro gran respeto al científico y nuestro afecto a la persona que fue César Llamazares.

Sin ánimo de ahondar en el historial del trasplante, no es por menos obligado volver la vista atrás y observar cómo los conocimientos, en lo que respecta a la inmunología del trasplante, han progresado en las últimas dos décadas. De igual forma, si uno mira al presente y otea el futuro, también es destacable el camino que aún hay que recorrer hasta que podamos considerar superado el principal obstáculo que el trasplante encuentra. En cierto modo, este enfoque será nuestro guión a la hora de escribir este editorial.

Es de resaltar que, como tantas veces sucede en medicina, en este caso, tanto o más se ha beneficiado la inmunología como ciencia básica en su desarrollo de las observaciones clínicas, como la clínica de los conocimientos inmunológicos. Curiosamente, a título de ejemplo la reordenación de los conocimientos en el MHC del ratón (H-2) se logró a raíz de la descripción del mismo en el hombre (HLA), el cual se propulsó rápidamente a raíz de la descripción de su importancia en el trasplante humano.

Para una revisión histórica del tema remitimos al lector a recopilaciones tan perfectamente sintetizadas como la que hicieron CONVERSE y CASSON¹, hemos preferido tomar como jalón en el inicio de nuestro análisis el año de 1968; una razón, entre otras, para hacerlo puede ser que en dicho año los firmantes se encontraron por primera vez en París asistiendo a uno de los primeros cursos sobre histocompatibilidad que J. Dausset organizaba, y que de allí cada uno de nosotros marchó a su actual laboratorio para iniciar el trabajo que requerían a la sazón los programas de trasplantes en humanos.

En dicha fecha ya se había documentado que en el trasplante, la inducción de la respuesta inmune venía condicionada por diferencias genéticas, y por ende, antigénicas, entre donante y receptor^{2,3}, tomando carta de naturaleza la importancia de la máxima identidad posible en el sistema principal de histocompatibilidad⁴, así como la compatibilidad en el sistema ABO⁵. La estandarización de una técnica adecuada para la definición de los antígenos HLA⁶ y un detallado análisis de las bases genéticas del sistema HLA⁷ permitían albergar esperanzas sobre la eficacia en la selección de la pareja donante-

receptor y su posterior influencia en la evolución del trasplante.

En paralelo, y con respecto al fenómeno de rechazo, se conocía que esta repuesta se hallaba mediada por anticuerpos específicos contra una larga batería de antígenos, unos relacionados con el sistema HLA, otros órgano-específicos e incluso algunos con efecto «facilitador»⁸⁻¹⁰ y, al mismo tiempo, se reconocía un papel preponderante a la respuesta de tipo celular que se consideraba similar a la mediada por los linfocitos en la respuesta de hipersensibilidad retardada¹¹. Estos fenómenos favorecieron avances como los que algunos autores lograron con el uso de globulinas antilinfocitarias, empleadas en el tratamiento del enfermo conjuntamente con otras drogas inmunosupresoras ya conocidas^{12,13}. Desde entonces y hasta la actualidad cabe mencionar como nuevas aportaciones, entre otras: la descripción de las células supresoras¹⁴, la definición de los antígenos del locus D por métodos celulares y de los antígenos DR por métodos serológicos^{15,16}, el análisis estructural de los antígenos de histocompatibilidad¹⁷, la descripción de la restricción MHC en las funciones celulares de cooperación de los linfocitos entre sí y con los macrófagos, las c. dendríticas y otras células presentadoras del antígeno¹⁸, el clonaje de linfocitos T¹⁹, el efecto de la respuesta antiidiotípica²⁰, la purificación y los estudios funcionales de algunos factores mediadores de la respuesta inmune como las interleuquinas²¹, la producción de anticuerpos monoclonales murinos y humanos y sus aplicaciones²², el efecto beneficioso de las transfusiones pretrasplante²³, el descubrimiento de nuevas drogas inmunosupresoras como la ciclosporina A y sus mecanismos de acción²⁴ y finalmente las aportaciones que en este campo está haciendo los nuevos hallazgos y la nueva tecnología de la genética molecular.

Al mismo tiempo, y gracias a todos estos descubrimientos, el mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos que median la respuesta alogénica han ido desvelando incógnitas que han permitido adquirir nuevos conceptos que, en muchos casos, terminan aunando resultados que habían servido para sustentar viejas teorías a veces contradictorias, y que, en cualquier caso, han reconducido la comprensión del fenómeno de rechazo, de tal manera que hoy todos aceptamos que la respuesta inmune es dependiente de gran número de factores, todos ellos concomitantes. Resulta casi paradójico observar que cuantos más resultados experimentales y de observación clínica se han ido obteniendo las teorías se

han ido simplificando, pero el conjunto de la fenomenología del rechazo ha ido haciéndose más independiente de distintos parámetros, lo que de alguna manera permite definirle como un proceso complejo y multifactorial.

Para ilustrar la evolución de los conceptos y al mismo tiempo las interrelaciones de los hallazgos experimentales y de las observaciones clínicas bastará que citemos algún ejemplo.

La influencia de la compatibilidad HLA-A y B en la evolución del injerto ha pasado por una larga historia de valoraciones estadísticas que han oscilado desde la época en que la compatibilidad parecía definitiva en la evolución del injerto, hasta la que se podía no respetar pues era considerada totalmente irrelevante en los trasplantes de donante-cadáver^{25,26}, volviendo a reconsiderarse el tema a raíz de la descripción del locus DR y de nuevo volviendo a repetirse la historia sobre su importancia^{27,28}. Hoy la opinión más generalizada es que este factor tiene un grado de influencia no despreciable pero tampoco absoluto y que el análisis de su influencia debe contemplarse en el contexto de las diferentes situaciones clínicas.

Sincrónicamente con esta evaluación alternante de la compatibilidad HLA, los estudios experimentales «in vitro» sobre el papel del sistema principal de histocompatibilidad (MHC) en la respuesta alogénica han ido sufriendo también una evolución conceptual que no ha sido independiente de lo que acaecía «in vitro». Se postuló que la disparidad en el MHC era la causa o estímulo desencadenante de la respuesta inmune alogénica.

Se observó que el estímulo venía provocado por antígenos HLA, independientes de los loci A y B. Se describió el locus D y más tarde el DR (antígenos de clase II) y se aceptó que los antígenos codificados por los loci A, B y C (antígenos de clase I) eran la diana de los mecanismos citotóxicos desencadenados tras la estimulación celular. Poco más tarde se aceptó que dos subpoblaciones linfocitarias definidas por diferentes métodos, aunque el más generalizado ha sido con anticuerpos monoclonales, eran las responsables independientemente de cada mecanismo implicado, siendo las células OKT4+ los responsables de la actividad «helper» o facilitadora, mientras que las células OKT8+ serían las responsables de los mecanismos de citotoxicidad. En la actualidad, análisis funcionales realizados con clones celulares (CTL) han demostrado la posibilidad de activar linfocitos directamente a través de estímulos antigénicos de clase I, sin necesidad de intervención de los de clase II. Al mismo tiempo se ha demostrado que los antígenos diana en la citotoxicidad específica pueden ser tanto de clase I como de clase II y asimismo se ha observado que la clasificación celular de linfocitos OKT4+ y OKT8+ no se corresponde con las funciones que de forma casi excluyente se les había atribuido.

Si bien la secuencia: activación por anticuerpos de clase II, producción de interleuquinas, y estimulación consecutiva por antígenos de clase I con generación de citotoxicidad específica sigue siendo válida y permite explicar

gran parte de la fenomenología, e incluso ha permitido comprender ciertos lugares de acción de drogas como la ciclosporina A (inhibiendo la producción de IL-2), los ensayos «in vitro» con clones celulares nos han hecho ampliar el esquema, aceptando que otras vías de respuesta pueden en determinadas condiciones no atenerse al mismo y diversificar los mecanismos de respuesta inmune o del fenómeno de rechazo.

Por otro lado, las recientes descripciones de otras series antigénicas dentro del MHC, como son los antígenos MT, MB, DC, SB, etc.²⁸, en algunos casos codificados por loci diferentes a los hasta ahora descritos y el descubrimiento de otros antígenos reconocidos en células endoteliales y monocíticas no ligados al sistema HLA y de posible influencia en el rechazo³⁰, han venido a ampliar la heterogeneidad de estímulos alogénicos que pueden, potencialmente, activar la respuesta inmune.

Si se conjugan de un lado la diversidad antigénica y la variedad de mecanismos de respuesta y de otro las descripciones clínico-estadísticas en el trasplante renal puede comprenderse mejor que la importancia de uno de estos factores, en este caso la compatibilidad HLA entre donante y receptor, debe ser interpretada con precaución y objetividad, debiéndose entender que su efecto es modulable en función de otros muchos parámetros³¹.

Otro ejemplo que puede ilustrar el tema y en el que se conjugan las descripciones clínico-estadísticas con los datos experimentales es el de la inducción de «tolerancia» del injerto por medio de las transfusiones pretrasplante. Esta observación, hasta ahora empírica, ha impulsado a los inmunólogos a ahondar en los mecanismos de tolerancia o de inducción de supresión específica. Por obligada brevedad sólo enunciaremos algunas de las incógnitas planteadas. ¿Qué tipo de mecanismo es inducido por las transfusiones? ¿Se trata de la inducción de anticuerpos facilitadores o de la formación de inmunocomplejos?, ¿Se generan respuestas antiidiotípicas, tanto a nivel humoral como celular?, ¿Se inducen células supresoras y/o factores que inducen supresión?, o simplemente, ¿Son un mero mecanismo de preselección de candidatos según su capacidad de respuesta?, una vez más la profusión de datos experimentales permite generar teorías de todo tipo, si bien, con un sentido más conciliador, uno debería aceptar que todas las posibilidades pueden ser válidas y no necesariamente antagónicas.

Mirando hacia adelante e intentando delimitar las perspectivas de la inmunología del trasplante se nos plantea en primer término los objetivos concretos a alcanzar. Sin duda alguna el objetivo fundamental es evitar el rechazo en forma específica, lo cual hoy día implica básicamente dos aspectos consistentes en efectuar una pauta transfusional que no produzca sensibilizaciones y crear un estado de tolerancia que haga innecesaria la administración de una terapéutica inmunosupresora inespecífica.

Para abordar estos puntos hemos de señalar las relaciones entre inmunología básica e inmunología de tras-

plante. Es obvio que la inmunología del trasplante ha aportado y continúa aportando datos para la comprensión del sistema inmune. No obstante, no es menos cierto que ella también se nutrirá de los conocimientos que se produzcan en otros campos de la inmunología, y es por ello que para esbozar los avances que se producirán en inmunología del trasplante hemos de exponer cuáles son los principales problemas que tiene planteados la inmunología básica. Siguiendo, pues, este hilo de pensamiento expondremos los principales problemas que a nuestro entender quedan aún planteados, indicando al mismo tiempo la repercusión que su conocimiento tendrá en el trasplante.

Fundamentalmente son tres los problemas que a nuestro criterio van a incidir muy positivamente en el progreso de la evitación del rechazo. Estos tres problemas son: 1) receptor específico del antígeno de la célula T; 2) mecanismos de restricción del MHC, y 3) regulación de la respuesta inmune.

Desde hace muchos años se ha intentado elucidar el receptor para el antígeno de las células T con resultados negativos. Por fortuna, muy recientemente se han empezado a obtener datos sobre su estructura tanto en el hombre³² como en el ratón³³. En el hombre el receptor consta de una molécula de alrededor de 90 Kd formada por dos cadenas polipeptídicas unidas en forma covalente y de peso molecular 49-51 y 43 respectivamente. Parece que esta molécula se halla asociada en forma no covalente al antígeno T3 en los linfocitos T humanos. En la actualidad se está ya trabajando en la secuenciación del ADN codificante, lo que permitirá a su vez conocer cómo se origina la variabilidad que determina la especificidad antigénica. La elucidación del receptor de las células T va a permitir conocer los mecanismos íntimos de reconocimiento celular. Hasta ahora, y sobre todo en inmunidad celular, las investigaciones se habían centrado en los mecanismos efectores, no pudiéndose abordar técnicamente el estudio de los mecanismos de reconocimiento. El conocimiento de estos mecanismos permitirá actuar sobre ellos en forma específica. En trasplante se podrían diseñar mecanismos conducentes al bloqueo del reconocimiento. Ello se podría llevar a término administrando anticuerpos dirigidos contra el receptor de los linfocitos T.

El segundo aspecto que hemos señalado hace referencia a la restricción del MHC. Este fenómeno fue descrito hace alrededor de 10 años por DOHERTY y ZINKERNAGEL³⁴ y se basa en el hecho de que los antígenos sólo se reconocen asociados a los propios antígenos de histocompatibilidad, y no son reconocidos si se presentan en forma libre o asociados a antígenos de histocompatibilidad que no sean los propios. Quizás sea ésta la principal función biológica de los antígenos del MHC.

La disección detallada del mecanismo de la restricción comportará previamente un conocimiento molecular del receptor de los linfocitos T y de los antígenos de histocompatibilidad. Del receptor T hemos ya hablado y de los

antígenos de histocompatibilidad sólo cabe afirmar que en el ratón se conoce gran parte de la secuencia ADN de la región H-2³⁵ y en el hombre se han descrito ya los genes que determinan varios antígenos HLA^{36,41} y en breve tiempo se va a conocer la secuencia de ADN de toda la región cromosómica. Una vez conocidos ambos elementos, es decir la estructura del receptor T y el control genético del MHC, se podría conocer con facilidad cómo funciona la restricción. Este conocimiento va a ser de gran importancia en el trasplante. En este caso, los principales antígenos estimuladores de la respuesta son los antígenos del MHC que, a su vez, son los elementos que operan en la restricción. Esta dualidad funcional de los antígenos del MHC dificulta el entendimiento de los mecanismos de rechazo inmunológico, si se tiene en cuenta que los aloantígenos del MHC se hallan presentes en la membrana de las células del donante, mientras que para una estimulación fisiológica del sistema inmune se requiere la presentación efectiva del antígeno estimulador asociado a antígenos del MHC propios.

Por último debemos mencionar la regulación inmunológica. Sin duda alguna el efecto beneficioso de las transfusiones actúa alterando específicamente la regulación de la respuesta inmune frente a los antígenos de histocompatibilidad. Se crea un cierto estado de tolerancia ya sea mediante la generación de células supresoras u otro mecanismo. El conocimiento exacto de los mecanismos de regulación nos permitirá ejercer unas pautas transfusionales que generen tolerancia, sin que se produzcan sensibilizaciones, con lo cual habremos neutralizado el efecto más negativo de las transfusiones previas al trasplante.

Estamos pues ante el umbral de un nuevo gran paso hacia adelante en la inmunología del trasplante. No sería de extrañar que este gran paso hacia adelante consistiera en preparar inmunológicamente al receptor en forma tal que fuera innecesaria la posterior administración de agentes inmunosupresores.

BIBLIOGRAFIA

1. MARQUIS CONVERSE, I., y CASSON, PH. R.: «The historical background of transplantation». *Human Transplantation*. Eds. F. T. Rapaport y J. Dausset. Grune y Stratton. New York and London. pp. 3-10, 1968.
2. MEDAWAR, P. B.: «Immunology of Transplantations». *Harvey Lect.*, 52: 144-158, 1958.
3. HUME, D. E.; LEE, H. M.; WILLIAMS, G. M.; WHITE, H. J. O.; FEEW, J.; WOLF, J. S.; PROUT, G. R.; SLAPAK, M.; O'BREIN, J.; KILPATRICK, S. I.; KAUFFMAN, H. M., y CLEVELAND, R. I.: «Comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man and immunological implications of the outcome of second and paired transplants». *Ann. Surg.*, 164: 353-366, 1966.
4. DAUSSET, J.: «Iso-leuco anticorps». *Acta Haemat (Basel)*, 20: 156-166, 1958.
5. STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; HOLMES, J. H.; HERMANN, G.; BRITTAIN, R. S.; STONINGTON, O. H.; TALMAGE, D. W., y WADDELL, W. R.: «Renal homograft in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities». *Surgery*, 55: 195-201, 1964.
6. TERASAKI, P. I., y McCLELAND, J. P.: «Microdroplet assay of human serum cytotoxins». *Nature (London)*, 204: 998-100, 1964.
7. ALLEN, B.; AMONS, D. B.; BATCHELOR, R.; BODMER, W.; CEPPELLINI, R.; DAUSSET, J.; ENGELFRIET, C.; JEANNET, M.; KISSMEYER-NIELSEN, F.; MORRIS, P.; PAYNE, R.; TERASAKI, P. I.; VAN ROOD, J. J.; WALFORD, R.; ZMIJEWSKI, C.; ALBERT, E.; MATTINZ, P.; MICKEY, M. R., y PIAZZA, A.: «Joint report of fourth

- international Histocompatibility Workshop». *Histocompatibility Testing 1970*. Ed. P. I. Terasaki. Munksgaard. Copenhagen, pp. 2-47, 1970.
8. KISSMEYER-NIELSEN, F.; OLSEN, S.; PETERSON, V. P., y FJELDBORG, O.: «Hyperacute rejection of kidney allograft, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells». *Lancet*, 2: 662-665, 1966.
 9. CALNE, R. Y.: «Antigen-induced immunosuppression for organ grafting». *Transplant. Proc.*, 3: 21-26, 1970.
 10. LEVEY, R. H.: «Immunological tolerance and enhancement: A common mechanism». *Transplant. Proc.*, 3: 41-48, 1970.
 11. MOLLER, G.: «Immunocompetent cells in graft rejection». *Transplant. Proc.*, 3: 15-20, 1970.
 12. STARZL, T. E., y PORTER, K. A.: «Antilymphocyte globulins-clinical use». *Human Transplantation*. Ed. F. Rapaport y J. Dausset. Grune and Stratton. New York and London, pp. 489-509, 1968.
 13. SCHWARTZ, R. S.: «Immunosuppressive drug therapy». *Human Transplantation*. Ed. F. Rapaport y J. Dausset. Grune and Stratton. New York and London, pp. 440-471, 1968.
 14. GERSHON, R. K.: «A. Disquisition on suppressor T cells». *Transplant. Rev.*, 26: 170-185, 1975.
 15. BACH, F. H.; DAY, E.; LEBRUN, A., y BACH, M. L.: «Histocompatibility Matching III. Phenotypic expression of HLA: The effect of other loci on stimulation by and the response to HL-A antigens». *Histocompatibility Testing*, 1970. Munksgaard, Copenhagen. Ed. P. I. Terasaki, pp. 509-515, 1970.
 16. BODMER, J. G.: «La serology. Joint Report». *Histocompatibility Testing*, 1977. Munksgaard, Copenhagen. Ed. W. F. Bodmer et al., pp. 35-84, 1977.
 17. STROMINGER, J. L.; CRESSWELL, P.; GREY, H.; HUMPHREYS, R. H.; MANN, D.; MCLUNE, J.; PARHAM, P.; ROBB, R.; SANDERSON, A. R.; SPRINGER, T. A.; TERHORST, C., y TURNER, M. I.: «The immuno-globulin-like structure of human histocompatibility antigens». *Transplant. Rev.*, 21: 126-143, 1974.
 18. KATZ, D. H.: «The allogeneic effect on immune responses: model for regulatory influences of T lymphocytes on the immune system». *Transplant. Rev.*, 12: 141-179, 1972.
 19. BACH, F. H.; ALTER, B. J.; WIDMER, M. B.; SEGALL, M., y DUNLAP, B.: «Cloned cytotoxic and non-cytotoxic lymphocytes in mouse and man: Their reactivities and a large cell surface membrane protein (LMP) differentiation marker system». *Immunol. Rev.*, 54: 5-26, 1981.
 20. BINZ, H., y WIGZELL, H.: «Specific transplantation tolerance induced by autoimmunization against the individual's own, naturally occurring idiotypic antigen-binding receptors». *J. Exp. Med.*, 144: 1438-1457, 1976.
 21. GILLIS, S.; MOCHIZUKI, D. Y.; CONLON, P. J.; HEFENEIDER, S. H.; RAMTHUM, C. A.; GILLIS, A. E.; FRANK, M. B.; HENNEY, CH. S., y WATSON, J. D.: «Molecular characterization of interleukin 2». *Immunol. Rev.*, 63: 167-209, 1982.
 22. HOWARD, J. C.; BUTHER, G. W.; GALTRE, G.; MILSTEIN, C., y MILTEIN, C. P.: «Monoclonal antibodies as tools to analyse the serological and genetic complexities of major transplantation antigens». *Immunol. Rev.*, 47: 139-174, 1979.
 23. OPELZ, G.; SENGAR, O. P. S.; MICKEY, M. R., y TERASAKI, P. I.: «Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants». *Transplant. Proc.*, 5: 253-259, 1973.
 24. BRENT, L.: «Cyclosporin A: A discussion of its clinical and biological attributes: summary of a workshop». *Transplant. Proc.*, 12: 234-388, 1980.
 25. MORRIS, P. J.; TING, A., y KINCAID-SMITH, P. T.: «Leukocyte antigens in renal transplantation. X. A clinical and histological evaluation of matching for HL-A in cadaver renal transplantation». *Histocompatibility Testing*, 1970. Munksgaard. Copenhagen, Ed. P. I. Terasaki, pp. 371-380, 1970.
 26. MICKEY, M. R.; KREISLER, M.; ALBERT, E. D.; TANAKA, N., y TERASAKI, P. I.: «Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants». *Tissue Antigens*, 1: 57-67, 1971.
 27. MORRIS, P. J.: «Kidney transplantation». *Transplant. Proc.*, 13: 26-32, 1981.
 28. OPELZ, G., y TERASAKI, P. I.: «International histocompatibility workshop-study on renal transplantation». *Histocompatibility Testing*, 1980. UCLA. Los Angeles. Ed. P. I. Terasaki, pp. 592-624, 1980.
 29. TERASAKI, P. I.; PARK, M. S.; BERNOCO, D.; OPELZ, G., y MICKEY, M. R.: «Overview of the 1980 international histocompatibility workshop». *Histocompatibility Testing, 1980. UCLA. Los Angeles. Ed. P. I. Terasaki, PP. 1-17, 1980.*
 30. STASTNY, P., y NUÑEZ, G.: «Sistema antigénico endotelio monocítico. En: *Trasplante renal*. Toray. Barcelona. Ed. A. Caralps et al., pp. 88-94, 1984.
 31. OPELZ, G.: «Collaborative transplant study». Carta Circular, 20-1-1984.
 32. ACUTO, O.; HUSSEY, R. E.; KATHLEEN, A.; FITZGERALD, J.; PROTENTIS, P.; MEUER, C.; SCHLOSSMAN, F., y REINHERZ, E.: «The Human T Cell Receptor: Appearance in Ontogeny and Biochemical Relationship of A And B Subunits on IL-2 Dependent Clones and T Cell Tumors». *Cell*, 34: 717-726, 1983.
 33. KAPPLER, J.; KUBO, R.; HASKINS, K.; WHITE, J., y MARRACH, P.: «The Mouse T Cell Receptors Comparison of MHC-Restricted Receptors on Two T Cell Hybridomas». *Cell*, 34: 727-737, 1983.
 34. ZINKERNAGEL, R. M., y DOHERTY, P. C.: «H-2 compatibility requirement for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T-cell specificities are associated with structures coded for in H-2K or H-2D». *J. Exp. Med.*, 141: 1427-1436.
 35. STEINMETZ, M.; MINARD, K.; HORVACH, S.; MCNICHOLAS, J.; SRELINGER, J.; WAKE, C.; LONG, E.; MACH, B., y HOOD, L.: «A Molecular map of the immune response region from the major histocompatibility complex of the mouse». *Nature*, 300, 1982.
 36. SOOD, A. K.; PEREIRA, D., y WEISSMAN, S. M.: «Isolation and partial nucleotide sequence of a cDNA clone for human histocompatibility antigen HLA-B by use of and oligodeoxynucleotide primer». *Proc. Natl. Acad. USA*, 78, n.º 1, 616-620, 1981.
 37. BARBOSA, J. A.; AKAMARCK, M. E.; BIRO, P. A.; WEISSMAN, S. M., y RUDDLE, F. H.: «Identification of human genomic clones coding the major histocompatibility antigens HLA-A2 and HLA-B7 by DNA-mediated gene transfer». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 6327-7331, 1982.
 38. K. WIMAN, D. LARHAMMAR, L. CLAESSE, K.; GUSTAFSSON, L. SCHENNING, P. BILL, J. BOHME, M. DENARO, B. DOBBERSTEIN, U. HAMMERLING, S. KVIST, B. SERVENIUS, J. SUNDELIN, P. A. PETERSON, y L. RASK: «Isolation and identification of a CDNA clone corresponding to an HLA-DR antigen B chain». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 1703-1707, 1982.
 39. ALAN J. KORMAN, PETER J. KNUDSEN, JAMES F. KAUFMAN, y JACK L. STROMINGER: «cDNA clones for the heavy chain of HLA-DR antigen obtained after immunopurification of polysomes by monoclonal antibody». *Proc. Natl. Sci. USA*, 79: 1844-1848, 1982.
 40. AUFRAY, C.; KORMAN, A. J.; ROUXDOSSETO, M.; BONO, R., y STROMINGER, J. L.: «cDNA clone for the heavy chain of the human B cell alloantigen DC-1: Strong sequence homology to the HLA-DR heavy chain». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 79: 6337-6341, 1982.
 41. TROWSDALE, J.; LEE, J.; CAREY, J.; GROSVELD, F.; BODMER, J., y BODMER, W.: «Sequences related to HLA-DR chain of human chromosome 6: Restriction enzyme polymorphism detected with DC a chain probes». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 80: 1972-1976, 1983.