

Los antígenos HL- A en la altura 3.700 m s.n.m. La Paz - Bolivia

*Edgar J. Revollo M., Rosario Zamora, Jacqueline Farah.

Resumen

Los marcadores inmunológicos estudiados en esta ocasión fueron los antígenos del COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

Se investigaron en nativos de la altura en un número de 450; 150 del sexo femenino y 300 del sexo masculino, con una edad que fluctuaba entre los 15 y los 50 años.

El área escogida fue la ciudad de La Paz cuya altura se encuentra entre los 3.320 y los 4.000 m.s.m.

Cada uno de los sujetos se investigaron dos series alélicas de los HL -A; la serie HLA-A y la serie HLA-B mediante la técnica denominada de microcitotoxicidad de Terasaki.

Los resultados nos han demostrado una gran prevalencia de los siguientes Ag. HL-A:

HLA-A2, HLA-A28 (w28), HLA-A9, Aw23, Aw24, HLA-Bw35 (w5), HLA-Bw15(W15) Y HLA-85.

Introducción

Los antígenos de sistema HL-A, denominados también de histocompatibilidad, tisulares o leucoplaquetarios, son moléculas antigénicas que se encuentran en la superficie de todas las células orgánicas formando todo un sistema complejo, que interviene en la defensa de la individualidad orgánica, de ahí su importancia en el trasplante de órganos y en predisposición particular hacia enfermedades. (1-2-3-7-9-23-25-26).

Los conceptos siguientes nos haran comprender mejor la significación de estas sustancias antigénicas.

* Departamento de Inmunología IBBA
Facultad de Medicina - UMSA

1.- Las múltiparas desarrollan anticuerpos contra las estructuras celulares de sus hijos, lógicamente contra las estructuras que provienen del padre. (6-10-21-22).

2.- Los politransfusionados producen anticuerpos antiestructuras incompatibles de los leucocitos transfusionados. (10-14-20).

Por estas dos circunstancias se puede afirmar que los antígenos HL-A son diferentes en cada ser humano.

Las inmunoglobulinas que generalmente son del tipo G formadas por los transfusionados y las múltiparas destruyen estructuras que tienen el antígeno correspondiente.

Esas IgG pueden ser detectadas in vitro mediante muchos procedimientos entre ellos la linfocitotoxicidad y la fijación de complemento empleando plaquetas y leucocitos apropiados.

Precisamente por el estudio cuidadoso y sistemático de isoanticuerpos (producidos por múltiparas y politransfusionados), se ha podido describir, definir y clasificar el sistema de histocompatibilidad. (3).

3.- Cuando se producen modificaciones de los antígenos de superficie por acción de agentes externos o de mutaciones somáticas se produce una respuesta autoinmune cuyo responsable es sin lugar a dudas el sistema HL -A.

4.- Las células de un mismo organismo se reconocen entre sí gracias a los antígenos HL -A que juegan el papel de "marcadores". Cuando por alguna circunstancia estos "marcadores" se alteran, la célula se vuelve extraña y se desencadena una reacción de defensa.

5.- El rechazo de un órgano por un organismo o de un tejido por un órgano, donde el donante y receptor son personas diferentes, se debe a un mismo sistema de antígenos que son característicos del individuo y no del tejido u órgano considerado. Es así también que un animal que ha rechazado un primer aloinjerto, al encontrarse sensibilizado contra él, rechaza en forma más acelerada un segundo injerto proveniente del mismo donante. Esta sensibilización obtenida, por ejemplo, después de un injerto de piel acelera el rechazo de diferentes órganos del mismo donante: bazo; hígado, riñón, etc; lo que significa que los antígenos de un mismo individuo tienen en común ciertas estructuras capaces de suscitar el rechazo del injerto. Estas estructuras moleculares específicas de individuo son los antígenos de histocompatibilidad y que al constituir grupos tisulares, leucocitarios, plaquetarios, etc. definen circunstancias en la práctica transfusional, en la aloinmunización fetomaternal y en la selección del mejor donante en lo referente al trasplante.

Entonces podemos afirmar que los antígenos HL -A, hasta lo que conocemos hoy en día son los que controlan el futuro de las transfusiones y del injerto o trasplante de un órgano y es así que se piensa que el sistema HL -A (anteriormente denominado Hu -1) es el sistema principal de histocompatibilidad (9-11-12-13-14-15-24).

6.- Las diferencias aparentes o inaparentes que existen entre donantes y receptor a nivel de HL -A (Human leucocyte locus A) son genéticamente determinadas: El complejo mayor de Histocompatibilidad está situado en el cromosoma 6 junto a otros genes que controlan marcadores isoenzimáticos, marcadores de grupos eritrocitarios, de componentes del complemento y de linfocitos T. (4-5-12).

El sistema HL -A comprende por lo menos 10 locus bien definidos y que se fueron conociendo poco a poco, así el primer sublocus con el antígeno Mac (Dausset 1.958), los antígenos LA1, LA2, LA3 (Payne y Bodmer 1.964-66) y otros de Walford y col. (1.968) y el segundo sublocus con los antígenos 4a y 4ab de Van Rood (1.962) y otros antígenos descubiertos por Dausset (1.968), Cepellini y col. (1.967), Kissmeyer, Nielsen y col. (1.968), Tarasaki, y otros 8 sublocus fueron perfectamente descritos por Fellous (Ligaduras genéticas del complejo HL -A) en el curso superior de Histocompatibilidad en Toulouse en 1.978. (10-11-12-13-15-16-17-19).

Objetivos

El estudio de las series alélicas HL -A que predominan o que son más frecuentes en nuestro medio, constituye el principal objetivo del presente trabajo. Secundariamente deseamos establecer e introducir técnicas nuevas en nuestro laboratorio referente no solamente a la testificación de los antígenos HL -A sino también relacionados al estudio de la hipersensibilidad celular, las cuales involucran tests de investigación de la actividad de los linfocitos.

Nuestra inquietud radica en corroborar hechos ya determinados por otros como por ejemplo la relación de los antígenos HL -A con ciertas enfermedades, con problemas de transfusión sanguínea y con el trasplante de órganos.

Es también de nuestro interés el difundir ciertos conocimientos y el de actualizar otros relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, sus antígenos, sus anticuerpos su localización y el papel que juegan en la biología.

El estudio de la influencia de los factores biológicos y ecológicos como: sexo, edad, estado nutritivo, altura sobre el nivel del mar, temperatura ambiental, tipo de trabajo, precipitaciones pluviales, viento, radiación solar, dis-

tribución , abundancia y utilización de animales y plantas sobre la mayor frecuencia de algunas antígenos HL -A en nuestro medio, es también uno de los fines de esta investigación.

Material y Métodos

Las características del área donde se efectuó el trabajo son:

- Ciudad: La Paz
- Altura: Fluctua por su topografía entre 3.230 y 4.000 m.s. n.m.
- Clima frío y seco.
- Con disminución de la presión parcial de oxígeno
- Zona de puna.
- Con intensas variaciones de temperatura y humedad en las diferentes horas del día y entre el día y la noche.
- Presenta dos estaciones bien marcadas; una seca y otra húmeda.
- Algunos datos del observatorio San Calixto sobre grado de humedad y temperatura.

Grado de humedad relativa:

Invierno:	Día	49.7 %
	Noche	70 %
Verano:	Día	69.7 %
	Noche	86 %

Temperatura: Grado C.	Max. media		Min. media
	Primavera	18.4	5.6
	Verano	17.1	6.1
	Otoño	16.8	2.9
	Invierno	16.8	1.1

- Ambiente pobre en agentes patógenos.
 - Ausencia de vectores, no hay grandes endemias.
 - Territorio alejado del mar.
 - Zona sin ríos navegables.
 - Suelo ingrato entrecortado por montañas y torrentes.
- Las características de los individuos estudiados son:
- El estudio fue realizado en ALTIPLANICOS O AYMARAS y en MESTIZOS radicados en la ciudad de La Paz.
 - Estatura de los sujetos: 1.60 m. de promedio.
 - Estructura social: Adaptada al severo medio en que habitan.
- Todos los sujetos estudiados habitan en la ciudad de La Paz o en el Alto (Zona Sub-urbana situada muy por encima de la ciudad) y por esta razón

están congregados en familias. (Los del campo en comunidades, Ayllus y Markas).

- Fuente económica de ingresos: Agricultura
Comercio.
- Tipo de alimentación: Generalmente hidratos de carbono.
- Número de sujetos estudiados: 450
- Sujetos del sexo femenino: 150
- Sujetos del sexo masculino: 300

Tabla I

Sexo		
Número de sujetos estudiados: Total 450.-		
Sexo	Nº de Suj	%
S. Femenino	150	33.33
S. Masculino	300	66.66

Tabla II

Edad		
Número de sujetos estudiados: Total 450.-		
Edad	Nº de Suj.	%
en años		
15 - 20	30	6.66
21 - 30	150	33.33
31 - 40	211	46.88
41 - 50	59	13.11
> 50	---	---

Se estudió en todos los individuos el SISTEMA HL -A en sus series elélicas HLA-A HLA-B.

Tabla III

Nomenclatura del Sistema HL -A

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DRw2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DRw3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DRw4

HLA-A10	HLA-B13	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DRw5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15		HLA-Dw7	HLA-DRw7
HLA-Aw23	HLA-Bw16		HLA-Dw8	
HLA-Aw24	HLA-B17		HLA-Dw9	
HLA-A25	HLA-B18		HLA-Dw10	
HLA-A26	HLA-Bw21		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22			
HLA-A29	HLA-B27			
HLA-Aw30	HLA-Bw35			
HLA-Aw31	HLA-B37			
HLA-Aw32	HLA-Bw38			
HLA-Aw33	HLA-Bw39			
HLA-Aw34	HLA-B40			
HLA-Aw36	HLA-Bw41			
HLA-Aw43	HLA-Bw42			
	HLA-Bw44			
	HLA-Bw45			
	HLA-Bw46			
	HLA-Bw47			
	HLA-Bw48			
	HLA-Bw49			
	HLA-Bw50			
	HLA-Bw51			
	HLA-Bw52			
	HLA-Bw53			
	HLA-Bw54			
	HLA-Bw4			
	HLA-Bw6			

La técnica empleada en la investigación fue la de citotoxicidad (7-8-11-18-25-26). Teresaki) que se basa en la detección de la formación del complejo Ag. HL -A y Ac anti HL -A en la superficie de células utilizadas para el efecto, en nuestro caso los linfocitos. La acción del anticuerpo sobre el antígeno completada por el complemento determina una lesión en la superficie de los linfocitos haciendo posible la introducción de un colorante como por ejemplo el azul tripan, en la célula. Este solo hecho, es decir la coloración de la célula significa entonces, la unión específica entre un Ag HL -A y un anticuerpo anti HL -A.

Al contrario la no penetración del colorante en la célula es significativa de la no formación de complejo específico, es decir que los antígenos HL -A de esos linfocitos no corresponden a los anticuerpos del suero estudiado.

Tabla IV

Test de Linfocitotoxicidad

Empleado en el Laboratorio de Inmunología del I.B.B.A.	
Reacción Positiva	
Ag. HLA de membrana	Ac. anti HLA
I. Formación del complejo antígeno-anticuerpo	
II. Acción del complemento.	
Introducción del colorante en la Célula	
Reacción Negativa	
Ag. HLA de membrana	Ac. anti HLA
Complemento	
I. No formación del complejo antígeno-anticuerpo	
II. No acción del complemento	
El colorante no se introduce en la célula y se acumula en la superficie.	

Resultados

Los resultados de la investigación son demostrados en los siguientes cuadros:

Tabla V

Frecuencias Genéticas La Paz

3.700 m.s.n.m.	
HLA-A	Frecuencias
HLA-A2 HL-A2 MAC HLA-A28 W28	65%
HLA-A9 HL-9 HLA-Aw23 W23 HLA-Aw24	32%
HLA-A19 W19 HLA-Aw19.2 Da 25 HLA-Aw30 W30 W19.3 HLA-Aw31 W31 W19.4	

HLA-B	Frecuencias
HLA-Bw35 W5	48%
HLA-Bw15 W15	30%
HLA-Da23	
HLA.B5	20%
HL-A5	

En este cuadro notamos que predomina los antígenos linfocitarios HLA-A28, HLA-A9 y los HLA-Bw35, HLA-Bw15.

Tabla VI

**Frecuencias HLA-A en sujetos que habitan a 3.700 m.s.n.m.
La Paz - Bolivia**

- HLA-A1 HL-A3 Da12	01%
HLA-A3 + A11 HL-A11	
HLA-A1 + A1	
- HLA-A2 (HL-A2.MAC)	
HLA-A28 (w28)	65%
- HLA-A9 HL-A9 w23	
w24	32%
HLA-Aw25 w25 HL-A10.1	
- HLA-A10 HL-A10 HLA-Aw26 HL-A10.2	00%
HLA-Aw34 HL-A10.3	
- HLA-A29 (w29 W19.1 Da22	01%

En la relación a la serie alélica HL-A los antígenos que prevalecen en nuestro medio son: El HLA-A2 (HL-A2.MAC) HLA-A28 (w28) y el HLA-A9 (HL-A9).

Tabla VII

Frecuencia HLA-B en sujetos que habitan a 3.700 m.s.n.m.
La Paz - Bolivia

- HLA-B5 (HL-A5)	20%
HLA-Bw35 (16)	48%
HLA-Bw15 (w15.Da23).Da6	30%
HLA-Bw21 (w21.Da24)	00%
HLA-Bw6	00%
- HLA-B7 (HL-A7, Bw42)	0%
- HLA-B7+w10	00%
- HLA-B7 (w27).Da9	00%
- HLA-B40 (w10)	01%
- HLA-Bw22 (w22)	00%
- HLA-Bw41 (Da34)	00%
- HLA-B8 (HL-A8)	00%
- HLA-B12 (HL-A12)	00%
- HLA-B13 (HL-A13)	00%
- HLA-B14 (w14)	00%
- HLA-Bw21.Da24	00%

Vemos una frecuencia mayor de antígenos HLA-Bw35 (w35) HLA-Bw15 (w15,Da23) y de el HLA-B5 (HL-A5).

Comentario

Los antígenos del COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD son verdaderos medios de defensa de la individualidad celular como de la personalidad orgánica de ahí el gran interés de su estudio en todo lo que refiere a injurias antigénicas externas o internas, propias o extrañas. Es así que su conocimiento y su estudio son indispensables en el diagnóstico y aún en el pronóstico de muchas enfermedades, entre ellas algunas infecciosas, en la predicción del resultado de las transfusiones sanguíneas y por último dentro de su aplicación más práctica y actual en el transplante de órganos.

Desde hace relativamente poco tiempo (1973-74) que nosotros practicamos la técnica y simplemente por el afán de resolver el problema esencial e inmunológico, que no nos permitía realizar en nuestro medio el transplante de riñón. Gracias al hecho de haberse llegado a dominar la micro-técnica (de Terasaki) y los medios de inmunodepresión como también los métodos de diagnóstico de rechazo del órgano transplantado y los modos de control de la eficacia de la inmunodepresión, es que tenemos actualmente en La Paz, un pequeño número de transplantes de riñón.

De las cinco series de antígenos HL-A se estudiaron solamente dos, la A y la B llegándose a determinar que dentro de estas series existen ciertos antígenos que predominan en nuestros habitantes y que a la inversa muchos HL-A no existen ni siquiera en pequeño porcentaje, como demostramos en los resultados del trabajo.

En individuos caucasoides europeos los antígenos HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-B12 y el HLA-Bw35 son los más frecuentes.

En Francia son muy frecuentes los antígenos HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A9, HLA-B7, HLA-B8 y el HLA-B12.

En el Asia esencialmente el HLA-Aw34.

En el Africa los antígenos HLA-Aw36, HLA-Aw33 y el HLA-Bw42.

Otros trabajos realizados en la Guayana Francesa nos demuestran que en esa región son frecuentes los antígenos HLA-A2, A9, Aw19.2 (Aw30-A31) (P Tchen y Col). HLA-A28, del segundo locus los antígenos HLA-B5, HLA-Bw15, Bw35 y Bw40.

En el Japón, los antígenos HLA-A2, HLA-Aw23 y Aw24, HLA-B5, B40, HLA-Cw3 y el HLA-DRw2 son los más frecuentes (Bodmer y col).

El rol biológico de los antígenos HL-A es fundamental ya que intervienen en el reconocimiento del "yo propio", pues las moléculas que gobiernan (en la superficie de todas las células) son marcadores muy sensibles y mediante los cuales, las células de un mismo organismo se reconocen, si esos marcadores se alteran por alguna causa, se desencadena una reacción de defensa, pues al modificarse el marcador, la célula se vuelve extraña.

En forma general por esta misma reacción se produce el rechazo de los órganos transplantados.

El pequeño segmento cromosómico HL-A del genoma humano, juega un rol capital en la biología y es así que se conserva casi intacto en el curso de los 300.000 millones de años de evolución de los vertebrados.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad interviene, también en la cooperación celular que entra en juego en una respuesta inmune y también tiene rol importante en la destrucción de células infectadas o alteradas por virus o agentes químicos.

En relación a su investigación se puede afirmar que el resultado de los estudios efectuados en familias enteras autorizó a diversos investigadores definir y localizar los locus del cromosoma 6 y a determinar todo lo concerniente a la genética del C.M.H.

El avance obtenido hasta hoy día sobre métodos y técnicas de investigación de los HL-A ha permitido estudiarlos a diferentes niveles: Genético, bioquímico, serológico, celular estadístico, lo que significa que nuestros conocimientos actuales sobre estos antígenos son muy fundamentales aunque no completados.

La técnica empleada por nosotros para el simple estudio de la frecuencia de los Ag. HL-A nuestro medio y su aplicación en el transplante de riñón, es muy depurada y ha llenado casi todas nuestras exigencias. Actualmente este test (microcitotoxicidad de Terasaki) es el más utilizado en todo el mundo precisamente para hacer estudios en serie.

Mediante este test se detecta la formación del complejo antígeno anticuerpo y completamente en la superficie de los linfocitos por intermedio de un colorante (azultripaneosina). Este método es muy sensible y específico, de ahí que su amplia aplicación en el estudio seriado de HL-A en poblaciones y en el estudio de antígenos de diferenciación de linfocitos (HTLA, HBLA, Ia), en la investigación de antígenos de linfocitos en general y sus hetero y aloanticuerpos.

El transplante de riñón involucra una serie de problemas, entre los cuales el inmunológico es el más serio. Gracias a la posibilidad que tenemos hoy en día de determinar los Ag. de histocompatibilidad (hecho logrado por el presente trabajo) es que se ha podido en nuestro medio realizar 28 transplantes de relativo éxito (como ocurre en todo el mundo).

Existe dos tipos de sistemas directamente relacionados con la compatibilidad tisular y lógicamente con la sobrevida de los transplantes de órganos: el sistema primario o mayor compuesto por los antígenos HL-A y ABO con influencia comprobada sobre el tiempo de funcionamiento de los órganos transplantados y el sistema secundario o menor donde los antígenos Rh, el eritrocitario P, los lewis y los H-Y juegan un rol no muy establecido todavía.

Las enfermedades que tiene alguna relación con los Ag. de histocompatibilidad, tienen en común algunas características: son enfermedades sistémicas, con incidencia familiar de etiología generalmente desconocida, de evolución crónica y casi todas tienen manifestaciones inmunológicas (14-15-16).

El estudio de la relación HL-A enfermedades es muy interesante, ya que nos permite establecer por ejemplo: la incidencia de una enfermedad en sujetos que tienen un mismo Ag. HL-A, el riesgo de adquirir tal o cual enfermedad cuando se posee el correspondiente HL-A, la ligadura genética y nosológica entre varias enfermedades cuando tienen en común un HL-A, nos facilita el pronóstico de ciertas enfermedades pues las formas graves y con comienzo precoz tienen una relación más estrecha con los Ag. HL-A, nos permite también hacer tratamientos preventivos para determinadas enfermedades en grupos familiares cuyos HL-A son conocidos disminuyendo así la gravedad de la entidad e impidiendo la invalidez.

Para comprender mejor la importancia del estudio de los Ag. de histocompatibilidad en las enfermedades tenemos como ejemplo a la miastenia gravis: esta enfermedad cuando tienen alguna relación con los HL-A se acompaña generalmente de hiperplasia tímica y desde luego el enfermo se podrá beneficiar con una operación precoz.

La investigación de la histocompatibilidad en el futuro tendrá una insospechada utilidad; así sabemos que cuando una enfermedad está ligada a los HL-A se puede aconsejar aún la interrupción del embarazo después de haber determinado en el líquido amniótico los antígenos HL-A del niño, y desde luego por la característica haploide de los HL-A sobre los espermatozoides se puede realizar la inseminación artificial, después de haber eliminado, mediante los anticuerpos citotóxicos correspondientes, los espermatozoides que tiene ligado al antígeno a la enfermedad.

Los trastornos que pueden sobrevenir en una transfusión sanguínea por una mala compatibilidad HL-A son debidos a una aloinmunización antileucocitaria y antiplaquetaria, por shocks transfusionales o por destrucción rápida y no deseada de leucocitos y plaquetas.

Conclusiones

Todos los conocimientos anteriormente señalados nos han obligado a emprender el estudio de los Ag. del COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD en nuestro medio y nos estimulan para seguirlos investigando, pues en el futuro se establecerá con seguridad, el rol que juegan en la EPIDEMIOLOGIA; ciencia que estudia la prevalencia y la frecuencia de entidades patológicas en las diferentes regiones habitadas por el hombre. También el rol que tienen en la ECOLOGIA que el estudiar las alteraciones que sufre el ser humano en una determinada región geográfica, investiga desde luego directamente la relación que existe entre el hombre, el medio ambiente en que desarrolla sus actividades y en la entidad patológica o alteración adquirida precisamente por vivir en ese medio.

La aplicación de los resultados obtenidos en este trabajo y los que tendremos como fruto de trabajos futuros, es factible y posible en los siguientes rubros:

- Medicina preventiva
- Medicina curativa
- Medicina ocupacional
- Medicina experimental

Bibliografía

1. AHRONS S. GLAVIND-KRISTENSEN S.- Cytotoxic HL-A antibodies: immunoglobulin classification.
2. ALBRECHTSEN D. FLATMARK A.JERVELL J. y col.- HLA-DR antigen matching in cadaver renal transplantation. Lancet. 1.978, I, 825.
3. ALIBERT E.D. MICKEY M.R. NICHOLAS. A.C. TERASAKI.- Se ven New HL-A specificities and their distribution in three races.
4. BACH F. VAN ROOD J.- THE MAJOR HISTO Compatibility complex. New England J, Med. 1.976., 295. 872-878.
5. BACH F. GENETICS and biology HL-A complex. New engl.J.Med. 1976.806-813.927-936.
6. BEIRLE M.J. SOCHMIDTHE J.R. FERGUSON R.M. y col.- Prognostic significance of mixed lymphocyte culture reactivity in renal transplantation. Transplant. Proc. 1.978, X, 451-454.
7. CHILVERS C.D.E. CAMERON J.S.- Matching renal Grafts. Lancer 1.978 I. 1047.
8. COLOMBANI J. Microtechnic of platelet complement deviation. Manual of tissue typing techniques. 1.976. 1.977 Pub.
9. DAUSSET J. BRECY H. Leukogglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pan cytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1.975, 9, 696.

10. Dausset yJ. Isoleuco-anticorps.
Acta Haemat. 1.975, 20, 156.
11. DAUSSET J. IVANYI I? COLONBANI J..- Histocompatibility testing.
Histo. tes 1.967, 189. Copenhagen.
12. DAUSSET J..- Le complex HL-A Inmunogebetique du systeme HL-A, les series aleliques HLA-A,B, y C.; New Presse Med. 1976, 5, 1301-1304.
13. DAUSSET J..- Le complex HL-A II. Les serie allilique HLA-D les specifites des sous populations lymphocytaires.
Nouv. Press Med. 1.976, 5, 1, 1.353-1.357.
14. DAUSSET J. Le complex HL-A III. Implications en transplantation et en transfusion.
Nouv. Prees Med. 1.976,5,1.413-1.416.
15. DAUSSET J..- Le system HL-A et les maladies.
Le Recherche. 1.977,77,335-343.
16. DAUSSET J..- Le complex HL-A en 1.977
17. FERRARA G.B. TOSI RM.- Low immunogene city of the third HL-A series Transplantation. 1.975, 20,340.
18. KRISTENSEN T.- Studies on the specificity of CML.
Tissue antig. 1.978,II, 330.
19. Kristensen T.- Cell -mediated lympholysis in men.; Transpl. Proc. 1.978, X,319.
20. MONNONI P. RODET M. BRACK..- Role du systeme HLA dans le transfusions de plaquettes et de leucocytes.
Rev. Frans. Transfus. 1.977, XX, 49.
21. PEYNE R..- Fetomaternal leukocyte incompatibility.
J. clin. Invest. 1.958, 37, 1756..
22. ROOS J.J. VAN LEEUWEN.- Antibodies against leukocytes, in sers of pregnant women.
Vox sang 1.959, 4,427.

23. ROOS J.J. VAN LEEUWEN A.- HLA Compatibility in clinical transplantation.
Transpl. Proc. 1977, IX, 4459.
24. SOLHEIM B.J. FLATMARK A ENGER E. y col.- Influence of HLA-A,B,C. and D matching on the outcome of clinical Kidney transplantation.
Transol. Proc, 1977, IX, 4475.
25. TERASAKI P.I. Mac. CLERLAND J.D.
Nature (London) 204, 998, 1964.
26. TERASAKI P. .- Macrocyt assay of human serum cytotoxicins.
Transplantation 5, 1, 057, 1967.