

Estrutura e funcionamento do sistema HLA

Inés Álvarez

Introdução

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (CMH) é uma região genética encontrada em todos os mamíferos, com modificações que variam de uma espécie para outra. No rato, é conhecido como sistema H2 e, no humano, como Sistema HLA.

Prof. Jean Dausset descobriu, na década de 50, no soro de mulheres multíparas ou nos pacientes politransfundidos, a presença de anticorpos antileucocitários, dirigidos contra as moléculas presentes na membrana celular dos leucócitos humanos (Human Leukocyte Antigens). É aí que apareceu o nome HLA.

O CMH codifica a síntese das moléculas de Histocompatibilidade Maiores e Menores, também conhecidas como Antígenos de Transplante por serem as responsáveis pela rejeição de tecidos e órgãos transplantados entre indivíduos de uma mesma espécie, geneticamente diferentes.

O papel essencial das moléculas CMH/HLA é a indução e regulação da resposta imune, bem como a diferenciação entre o próprio e o alheio. A enorme diversidade (polimorfismo) destas moléculas contribui à diversidade biológica da espécie humana.

A função fisiológica das moléculas CMH, com mais de 500 milhões de anos de evolução, é sua capacidade de unir-se aos peptídeos.

Foi só em 1974 que Zinkernagel e Doherty descreveram o fenômeno de restrição do CMH, localizando o verdadeiro papel das moléculas CMH na apresentação de peptídeos抗ígenicos e no reconhecimento pelo Linfócito T.

Será vista sua estrutura, organização genética e funcionamento.

Estrutura genética do CMH-HLA

O complexo CMH reside no braço curto do cromossomo 6, com tamanho de 3,5 milhões de pares de base.

É um complexo muito poligênico, com mais de 250 genes e pseudogenes, 30 dos quais codificam proteínas, com mais de 8.794 alternativas, chamados Alelos HLA.

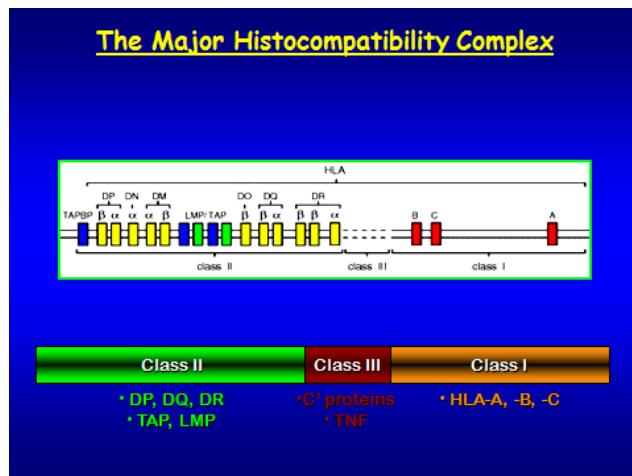


Figura 1. Complexo principal de histocompatibilidade

Locus é a posição de uma classe de gene no cromossomo, e *Alelo* é uma das múltiplas alternativas que tem um gene, em determinados *locus*.

O complexo gênico CMH codifica as cadeias de 3 classes de moléculas CMH (ou Antígenos HLA), clássicas e não clássicas: Classe I, Classe II e Classe III.

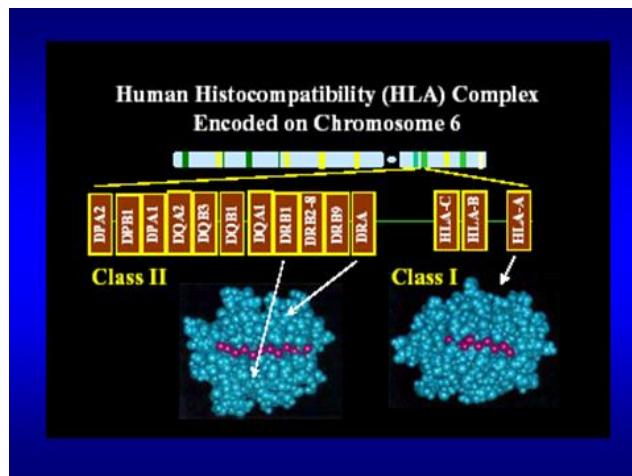


Figura 2. Complexo principal de histocompatibilidade - Classes de HLA

- 1) Os Genes Classe I, localizados nos *Locus* A, B e C, codificam as moléculas clássicas HLA A, B e C e as não clássicas HLA E, F, G, CD1.
- 2) Os Genes Classe II, localizados em três *locus* principais: DP, DQ e DR, codificam as moléculas HLA, Classe II, DP, DQ e DR, e as moléculas não clássicas TAP, LMP e DM, que são transportadores intercelulares das moléculas clássicas HLA, Classe I e II.
- 3) Os Genes Classe III, geralmente conhecidos como Genes da região do complemento, estão localizados entre as regiões gênicas CMH, Classe I e II. Codificam várias proteínas secretantes, que têm funções imunes ou de inflamação, caso C2, C4, Fator B, TNF e Proteínas de choque térmico.

Nomenclatura do sistema HLA

As especificidades HLA estão identificadas por:

Locus, representados por letras que determinam a posição do gene no cromossomo 6. Existem 3 *locus* de moléculas clássicas ou antígenos Classe I (A, B, C) e 3 *locus* Classe II (DP, DQ e DR).

Alelos, representam uma das múltiplas formas alternativas de um gene, em determinado *locus*. Os alelos são representados por números.

Exemplo de especificidade HLA: A1, B5 etc.

O HAPLÓTIPO é a informação completa do sistema HLA, codificado no braço curto de cada cromossomo 6, materno e paterno.

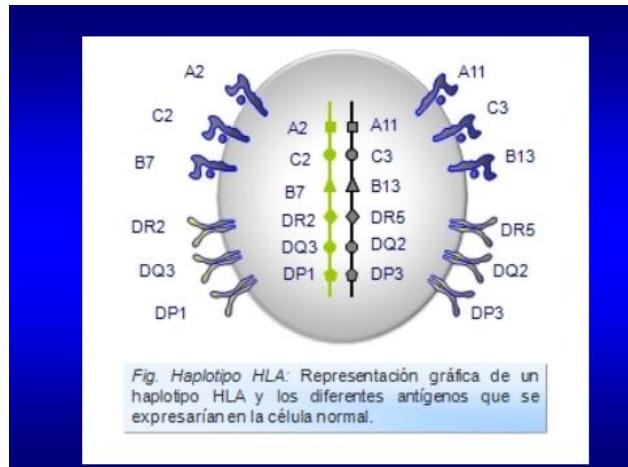


Figura 3. Haplótipo HLA: representação gráfica

Por exemplo: Haplótipo materno - A1, B5, Cw4, DP5, DQ10, DR8

Haplótipo paterno - A2, B7, Cw4, DP5, DQ12, DR3

A complexidade da nomenclatura deriva do método diagnóstico utilizado:

- Se diagnosticado sobre as moléculas HLA, na superfície das membranas celulares, identificam-se pelo *LOCUS* + o número do ALELO.
A “w” significa que ainda está sendo estudado em oficina (workshop).
- Caso sejam definidos por estudos de Biologia Molecular sobre os genes HLA, os *locus* o serão por letras e os Alelos (especificidades), por um número de quatro dígitos, devido à enorme diversidade e polimorfismo deste sistema ao nível genômico.

Por exemplo: A0101, B0701, C0401 etc.

Herança

Os genes de histocompatibilidade são herdados de pais para filhos, seguindo as leis mendelianas da herança.

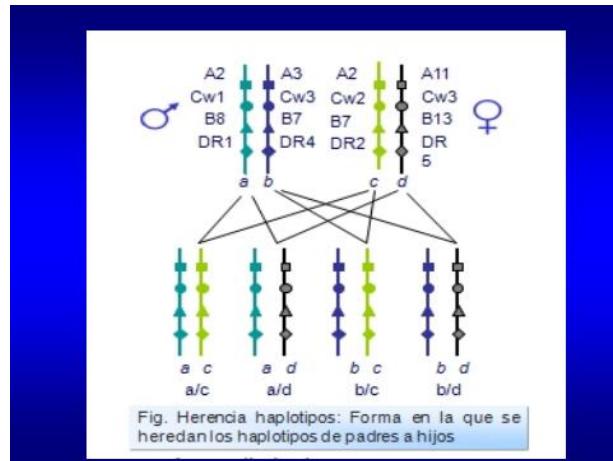


Figura 4. Herança de haplótipos

Cada filho herda em bloco a combinação de genes HLA, no haplótipo materno e paterno. Cada célula do organismo, exceto as células germinativas, possui um haplótipo herdado da mãe e outro do pai.

Os genes CMH-HLA têm uma expressão CO-DOMINANTE, portanto, dos dois haplótipos, materno e paterno. Em outras palavras: por cada *locus* HLA, o filho vai herdar um alelo da mãe e outro do pai. Apesar da informação dos haplótipos paternos herdar-se em bloco, existe 2 a 3% de probabilidade de entrecruzamento entre dois cromossomos parentais, resultando haplótipos recombinantes.

Quando os ALELOS de um LOCUS são diferentes, estamos em presença de HETEROZIGOSE de um determinado *locus*; por exemplo: A2 - A9.

Quando os ALELOS de um mesmo LOCUS são idênticos, existe HOMOZIGOSE de um determinado *locus*, por exemplo: A2 - A2.

A herança intrafamiliar determina que os pais, em relação aos filhos, sejam HAPLOIDÊNTICOS e que o filho compartilhe, com cada um dos pais, apenas metade da informação genética, quando aqueles apresentem haplótipos diferentes. Numa família determinada, o pai tem, por sua vez, dois haplótipos: *a* e *b* e, a mãe, dois haplótipos: *c* e *d*. Por conseguinte, cada um dos filhos poderá herdar 4 combinações diferentes desses haplótipos: (*a, c*); (*a, d*); (*b, c*); (*b, d*).

Os irmãos, entre eles, apresentam 25% de probabilidades de serem idênticos por compartilhar os 2 haplótipos paternos, 25% de probabilidades de não compartilhar nenhum e 50% de serem semi-idênticos por compartilhar 1 haplótipo.

Polimorfismo

Cada indivíduo pode codificar diferentes moléculas, por cada um dos dois alelos de que dispõe. O número de combinações teóricas, consideradas em conjunto, é muito alto.

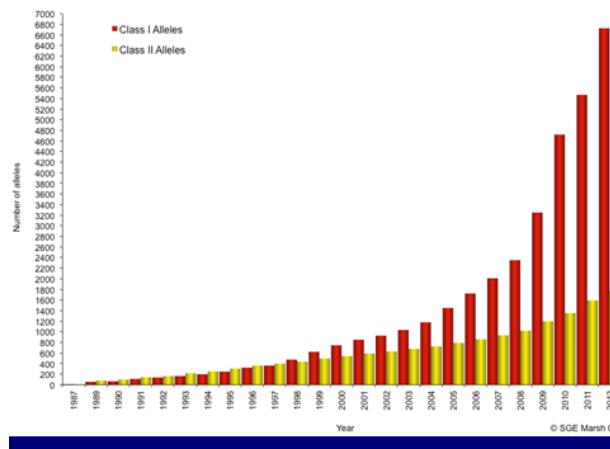


Figura 5. Polimorfismo de HLA

Além disso, os genes do CMH integram o sistema mais polimórfico e poligênico do organismo humano, com mais de 8.000 alelos descobertos até o momento. Cada indivíduo expressa 12 especificidades HLA diferentes e isso determina um número de

combinações teóricas que chega a milhares de milhões, gerando, dessa maneira, diferenças genéticas entre indivíduos de uma mesma espécie.

Por isso é tão difícil, entre indivíduos geneticamente não relacionados, encontrar alguém idêntico, salvo os gêmeos univitelinos.

Este enorme polimorfismo no sistema HLA resulta numa grande diversidade de moléculas de histocompatibilidade que poderão, então, apresentar maior quantidade de diferentes peptídeos.

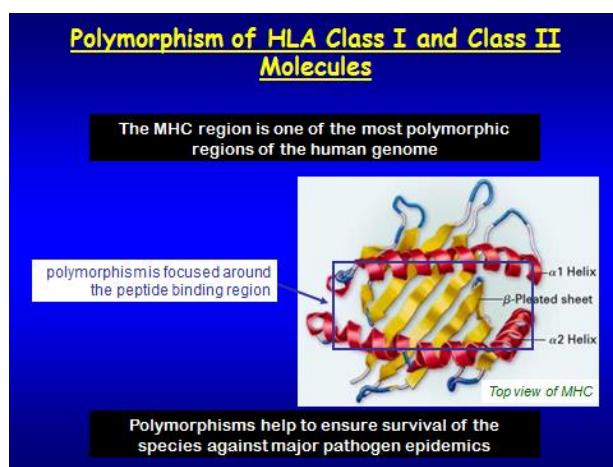


Figura 6. Polimorfismo das moléculas HLA, Classe I e II

O polimorfismo HLA não se explica, apenas, pela combinação ao acaso de seus genes, mas pela existência de alguns haplótipos, encontrados com mais frequência do esperado. Este fenômeno, conhecido como “*desequilibrio de ligamento*”, deve-se à existência de haplótipos ancestrais, de uma determinada comunidade, que têm uma representação maior na população e a novos haplótipos terem aparecido no processo evolutivo como consequência de uma resistência a certas doenças.

Existem fatores indutores do polimorfismo; a espécie humana apresenta enorme biodiversidade e isso tem permitido a alguns indivíduos sobrepujar adversidades ao longo da evolução. Atualmente, por exemplo, existe 2% da população que é resistente a contrair a infecção do HIV e, por conseguinte, esses indivíduos deixarão maior descendência nas zonas endêmicas de AIDS.

Além disso, sabe-se que os embriões com maior disparidade dos genes HLA, em relação à mãe, têm mais probabilidade de implantação e, os fetos, de crescer.

Este polimorfismo é o responsável pela biodiversidade humana. As moléculas HLA atuam como uma carteira de identidade biológica, fazendo com que cada indivíduo seja único e irrepetível.

Moléculas CMH ou moléculas HLA

As moléculas HLA estão formadas por 2 glicoproteínas unidas por ligações não covalentes, se organizam tridimensionalmente em domínios, como a família das imunoglobulinas e são encontradas nas membranas celulares. Existem 2 tipos de moléculas HLA (Classe I e Classe II), com diferente distribuição celular e diferentes funções. A expressão das moléculas HLA, Classe I e II, aumenta, nas membrana celulares, pelo interferon gama (IFN- γ).

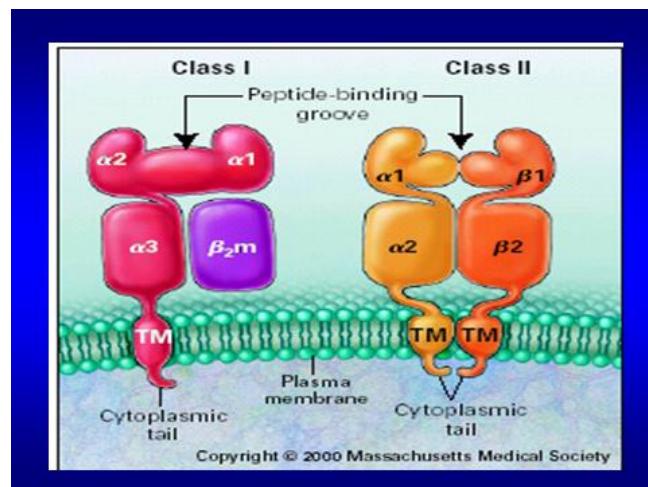


Figura 7.

- Moléculas CMH, Classe I (HLA Antígenos) - Estas moléculas são conhecidas como Ag de Transplante ou Ags de Histocompatibilidade, por serem os principais抗原 reconhecidos pelas células imunocompetentes do receptor, durante a rejeição do enxerto.

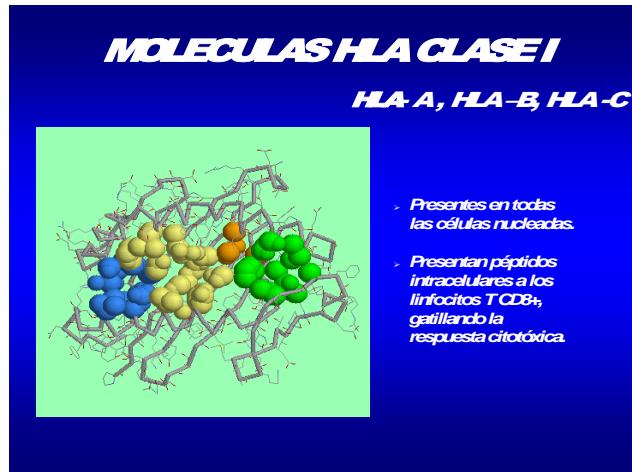


Figura 8. Molécula HLA, Classe I

Estas moléculas se expressam na MEMBRANA de todas as células nucleadas do organismo, com exceção dos GR e dos espermatozóides.

Possuem 2 cadeias polipeptídicas: a “cadeia pesada” α, com peso molecular de 44-47 KDa, codificada em cromossomo 6 e onde radica a maior variabilidade ou polimorfismo, e a “cadeia leve” β2, microglobulina, com 12KDa, codificada no cromossomo 16, que é invariável e igual para todos os indivíduos.

A cadeia pesada das moléculas Classe I contém 3 domínios extras celulares (α1, α2 e α3), região transmembrana e uma cauda citoplasmática, representada pelo carboxi-terminal da cadeia α.

Os domínios α1 e α2 da cadeia pesada das moléculas Classe I formam a fenda donde acontecerá a união dos peptídeos Antigênicos, com 8-10 aminoácidos de comprimento. Esta fenda tem uma enorme variabilidade de aminoácidos (POLIMORFISMO), os quais conformam a parede e o piso dos “locais de união” onde os peptídeos se fixam, permitindo, então, que múltiplas moléculas peptídicas se unam às moléculas Classe I.

O domínio α3 é constante e tem uma associação não covalente com a cadeia leve β2 microglobulina.

A $\beta 2$, também constante, é requerida para as moléculas Classe I se expressarem nas membranas celulares. Indivíduos com deficiência genética de $\beta 2$, microglobulina, não expressam nenhum Ag Classe I e, portanto, têm uma deficiência nos linfócitos T citotóxicos.

b) Moléculas CMH, Classe II (HLA, Classe II)

São glicoproteínas inseridas na membrana das células apresentadoras de抗ígenos (APC), como monócitos, macrófagos, células dendríticas, de Langerhans, epiteliais e nos linfócitos B e nas células T Ativadas.

Estão formadas por 2 cadeias muito polimórficas, codificadas ambas no complexo CMH do cromossomo 6, uma cadeia α , com peso molecular de 34KDa e uma cadeia β , com peso molecular de 28KDa.

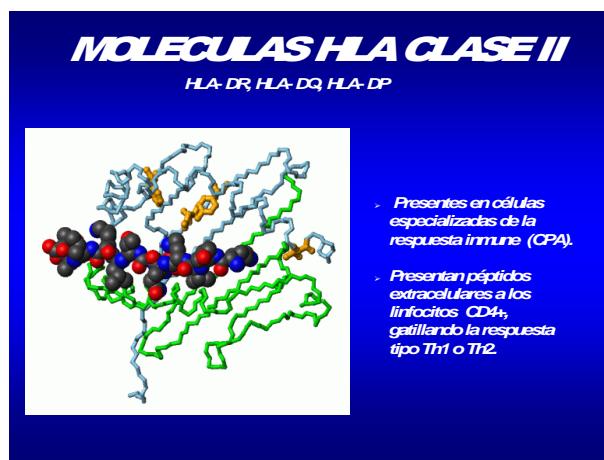


Figura 9. Molécula HLA, Classe II

Cada uma das cadeias tem 2 domínios extracelulares $\alpha 1$ - $\alpha 2$ e $\beta 1$ - $\beta 2$, respectivamente, uma região transmembrana e a cauda terminal citoplasmática.

A fenda de união das moléculas MHC-Classe II aos peptídeos抗ígenicos exógenos está formada pelos domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$.

Os peptídeos associados às CMH-Classe II têm 13-25 AA de comprimento e o local de fixação, com 1 ou mais aminoácidos, se acha também na fenda dessas moléculas.

Funções das moléculas CMH ou Ags HLA

Ambas as moléculas Classe I e II são importantes no controle da resposta imune, por um processo conhecido como “Restrição 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. Funções do HLA

As CMH-Classe I (Ags HLA-Classe I A, B e C) intervém na defesa frente a organismos ou substâncias estranhas. São, além disso, “marcadores do próprio” e o identificam, diferenciando-o do estranho. Esta função biológica relevante a cumprem apresentando peptídeos endógenos aos linfócitos T citotóxicos. Quando células do organismo alteram ou perdem as moléculas HLA, Classe I, o sistema imune as reconhece como estranhas e as destrói.

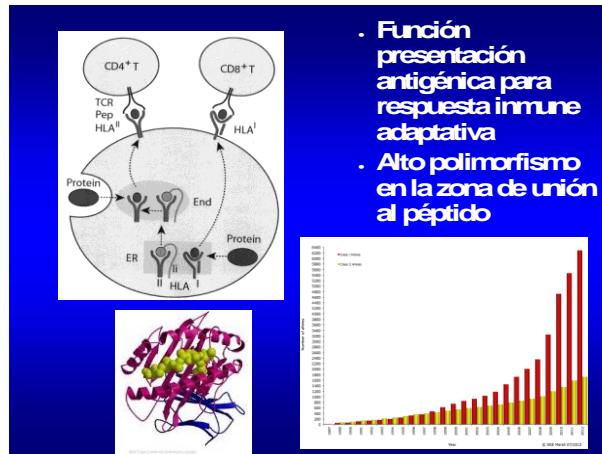


Figura 11. Função de apresentação antigenica

As moléculas HLA, Classe I não clássicas (G, E, F e CD1), são pouco polimórficas. HLA-G: são encontradas só no trofoblasto fetal protegendo o feto, durante a gravidez, do sistema imune materno, desde que o feto contém a informação genética do haplótipo paterno.

HLA-E: são encontradas nas células do organismo e inibem as células NK (*natural killer*); NK não destroem as células, quando estas expressam as moléculas HLA-E.

HLA-F: são encontradas em várias células e seu papel é, ainda, desconhecido.

As moléculas CD1 são apresentadoras de抗ígenos não peptídicos a certos tipos de células T. São conhecidas como educadoras do timo.

As moléculas HLA, Classe II (DR, DQ y DP), especializam-se na união aos peptídeos antigenicos exógenos (fragmentos de bactérias, vírus etc). São apresentadoras de peptídeos exógenos aos TCR (receptor das células T) dos linfócitos colaboradores, ativando a resposta imune mediante sinais intracelulares e ativação de fatores de transcrição, que produzem citocinas nos linfócitos Th (*T helper*).

Para o reconhecimento dos peptídeos endógenos-moléculas CMH-I e dos peptídeos exógenos-CMH-II, pelo TCR das células T citotóxicas ou *T Helper*, são necessárias, ainda, 2 sinalizações diferentes, por meio dos receptores CD8 e CD4 e da co-estimulação da família B7-CD28.

Biossíntese das moléculas HLA e processamento de antígenos

A biossíntese das moléculas HLA, Classe I, é feita no retículo endoplasmático de todas as células nucleadas do organismo.

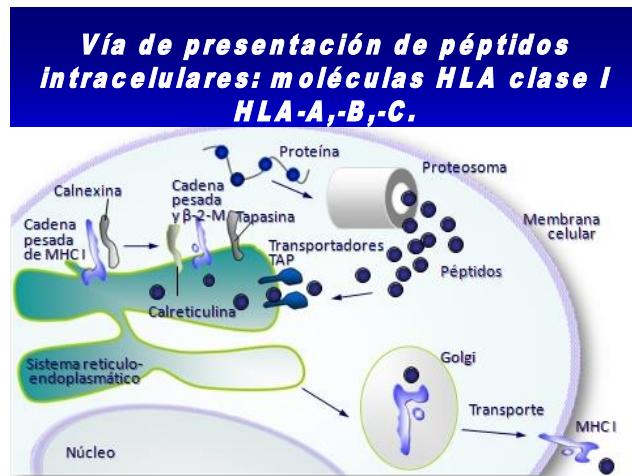


Figura 13. Apresentação de peptídeos intracelulares

A cadeia pesada e a β 2 microglobulina formam um heterodímero instável, que vai necessitar de “facilitadoras HLA, Classe I” como Calmexina, Clareticulina e Tapacina. Por outra parte, os antígenos provenientes de proteínas endógenas (virais ou tumorais, entre outras) também são degradados nos proteassomas celulares, até chegarem a “peptídeos”. Esses peptídeos são transportados para o interior do retículo endoplasmático pelos TAP (Transportador Associado de Peptídeos).

Posteriormente, as moléculas HLA, Classe I, unidas aos peptídeos, são transportadas à membrana celular, onde o complexo HLA I-Péptideo fica exposto, para ser reconhecido pelos receptores TCR dos linfócitos T citotóxicos.

A biossíntese das moléculas HLA, Classe II, é realizada no retículo endoplasmático, unidas às cadeias invariáveis (Ii).

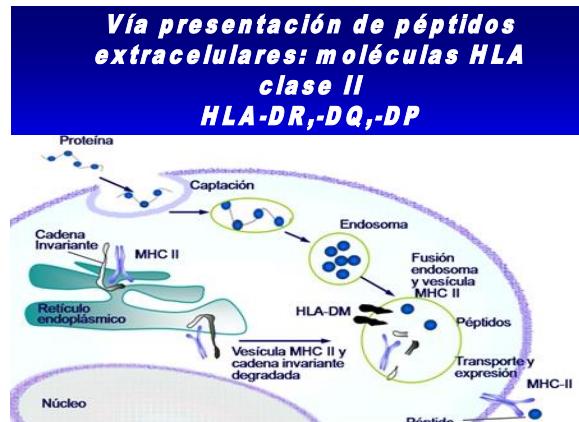


Figura 14. Apresentação de peptídeos extracelulares

Este complexo se desloca até o aparelho de Golgi e, no compartimento endocítico Classe II (MIIC), inicia a proteólise da cadeia “li”.

Por outro lado, os抗énios exógenos provenientes do meio exterior, ingressados à célula mediante fagocitose ou pinocitose, são degradados a peptídeos. Estes se associam com uma cadeia chamada CLIP. O clip se separa do peptídeo, mas se mantém estável pela intervenção de outra “facilitadora”: o HLA-DM.

O complexo estável HLA, Classe II-Péptido, é transportado por uma vesícula até a membrana das células apresentadoras de抗énios (APC), para ser reconhecido pelos linfócitos Th (*Helper*).

Relevância da tipificação HLA

Existem múltiplas aplicações da tipificação HLA:

Transplante: HLA joga papel determinante na imunidade do transplante, desde que existe alorreconhecimento direto ou indireto que desencadeia a resposta imune do receptor.

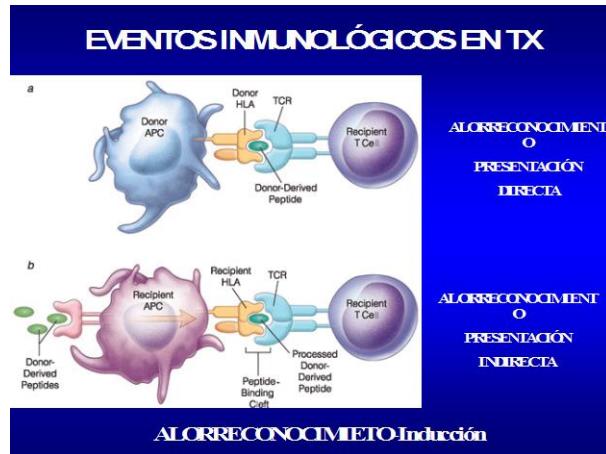


Figura 15. Eventos imunológicos no transplante renal

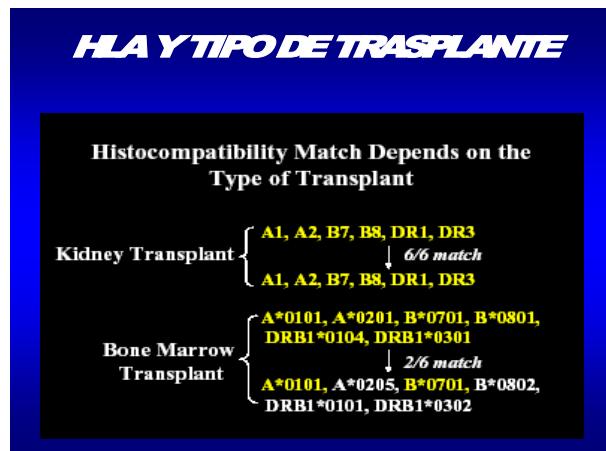


Figura 16. HLA e tipo de transplante

Quanto menor incompatibilidade HLA entre doador e receptor, maior sobrevida do enxerto.

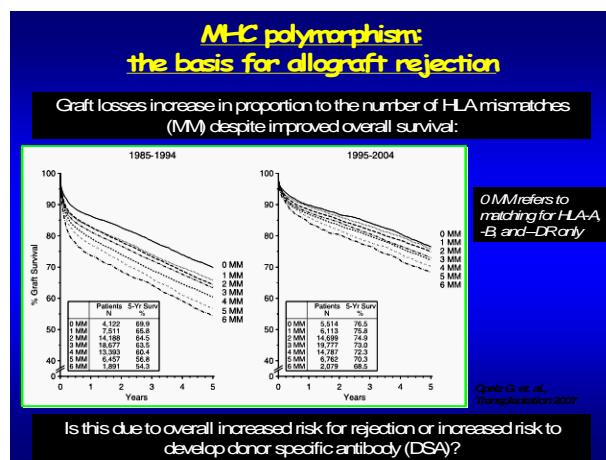


Figura 17.

- **Antropologia:** o sistema HLA varia largamente entre diferentes populações étnicas e é muito importante para estabelecer ou confirmar a relação entre populações e seus padrões de migração.
- **Identificação de Relação Filial:** conhecido como estudos de Paternidade não entendida, o pai putativo divide com o filho um haplótipo HLA.
- **Genética forense**
- **Associação com doenças:** importante número de doenças apresentam certos haplótipos HLA e outros se associam a moléculas HLA, Classe I ou Classe II.

Tipificação HLA

- a) **Métodos sorológicos:** No passado, obtinham-se os soros tipificadores do sistema HLA de mulheres multíparas, expostas aos抗ígenos paternos de seus filhos, contra os quais desenvolveram anticorpos. Mais recentemente, esses soros estão sendo produzidos pela tecnologia dos anticorpos monoclonais. A técnica microcitotoxicidade se realiza em placas Terasaki, expondo um linfócito não conhecido a uma bateria de anti-soros HLA conhecidos.

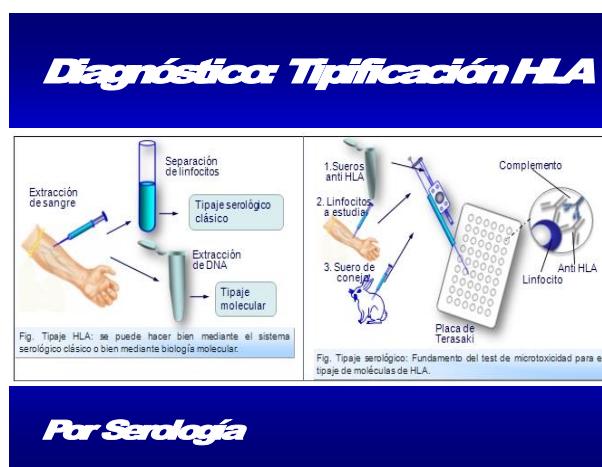


Figura 18.

O anticorpo reconhecerá a especificidade antigenica do linfócito, formando o complexo antígeno anticorpo que, mediante a cascata do complemento, culminará na lise desse linfócito. Posteriormente, mediante um corante vital,

revelam-se as células mortas, que o captam e determinam, então, qual molécula HLA, Classe I ou Classe II, esse linfócito desconhecido tem.

b) Métodos de Biologia Molecular: as técnicas mais usadas para detectar os polimorfismos de DNA são:

- A reação em cadeia do DNA polimerase (PCR).
- A análise de fragmentos de restrição (RFLP).
- O sequenciamento direto do DNA.

As técnicas mais utilizadas para a tipificação HLA são: PCR-SSO e PCR-SSP.

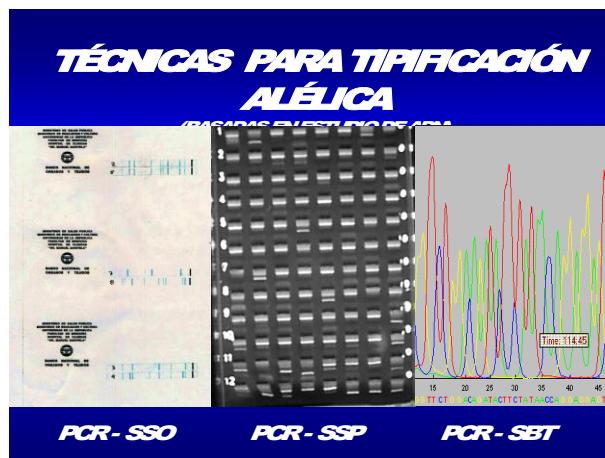


Figura 19.

PCR-SSO: amplifica a zona polimórfica do DNA e hibridiza com oligonucleótidos específicos de sequência (SSO), fixados nas membranas.

PCR-SSP: (Primers Específicos de Sequência) só amplifica a amostra onde os iniciadores podem reconhecer o alelo específico.

PCR-STB: o sequenciamento direto do DNA é feito mediante técnicas que sequenciam fragmentos de DNA, amplificados mediante PCR. Esta técnica é largamente usada no

transplante hematopoietico de CPH, entre individuos não relacionados bem como em estudos de quimerismo após transplante.

A tecnologia LUMINEX SSO consegue diagnosticar as moléculas HLA em resolução média e, algumas delas, em alta resolução.

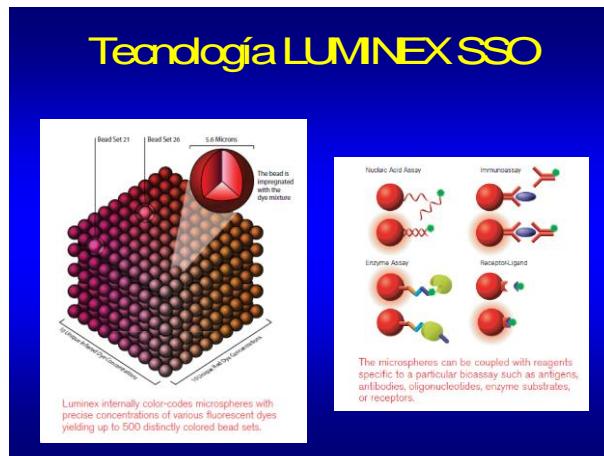


Figura 20.

- c) **Métodos Celulares:** As culturas linfocitárias mistas são técnicas que identificam a reatividade dos linfócitos do receptor, quando cultivados com linfócitos de um doador não relacionado, mediante proliferação ou citotoxicidade. Esta proliferação é devida ao reconhecimento, por parte do linfócito do receptor, da disparidade existente nas moléculas HLA, Classe II, do doador. Esta técnica tem sido superada pela biologia molecular.
- d) Hoje em dia, existe a técnica “Elispot”, que mede em forma indireta essa reatividade do linfócito T, mediante a objetivação da secreção das citocinas, principalmente, a interleucina (IL2).

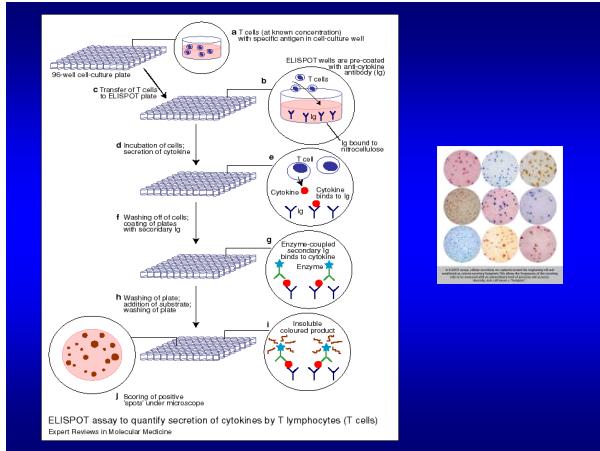


Figura 21.

Estudo de anticorpos anti-HLA

Em mulheres multíparas, em indivíduos politransfundidos e em pacientes transplantados podem existir anticorpos pré-formados, contra抗ígenos HLA específicos.

É relevante, em pacientes em lista de espera para transplante de órgão sólido, principalmente, renal, a detecção, antes de receber o transplante, de anticorpos HLA pré-formados.

Sabe-se, na atualidade, que uma das causas de perda de enxertos é pela geração, no receptor, de anticorpos doador específicos novos, conhecidos como DSA. É de esperar que os anticorpos o sejam contra as especificidades HLA das células do doador (Fig. 22), porém, a quantidade de anticorpos pré-formados é bem maior, devido aos epítópos comuns existentes em diferentes moléculas Classe I e Classe II. (Fig. 23).

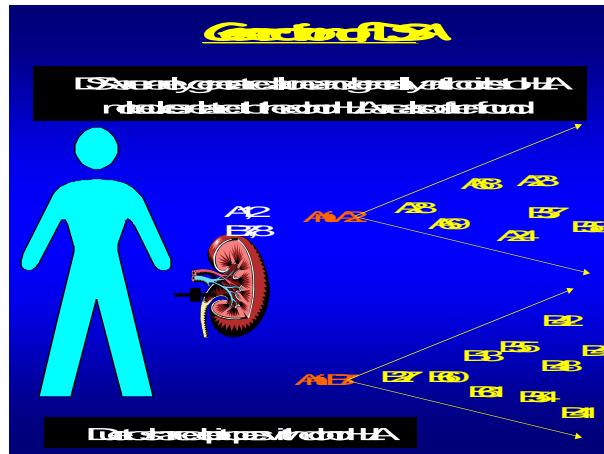


Figura 22.

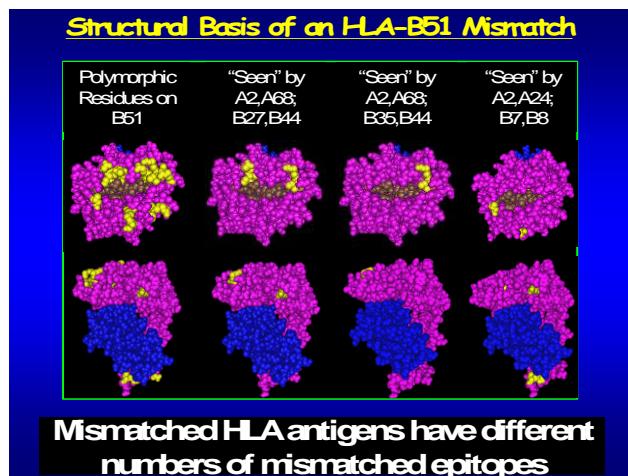


Figura 23.

O PRA, que é a quantificação de anticorpos HLA em um receptor, mediante análise da reatividade aos抗ígenos HLA representantes de uma população determinada, expressa em porcentagem. Os pacientes com PRA acima de 80% são considerados hiperimunizados e tem 20% de probabilidade de conseguir um doador, se comparados àqueles que não tenham anticorpos pré-formados.

O PRA pode ser estudo mediante a técnica de micro-linfocito toxicidade, colocando nas placas Terasaki抗ígenos conhecidos, para depois confrontá-los com o soro problema do receptor.

Outro método é o estudo em fase sólida por ELISA, onde preparações purificadas de antígenos HLA são absorvidas nas fases sólidas de placas de plástico.

A Citometria de Fluxo é uma técnica muito mais sensível e detecta anticorpos contra especificidades HLA, Classe I e Classe II, ligadas a pérolas imunomagnéticas.

A técnica LUMINEX é uma citometria de fluxo mais sofisticada, pois utiliza dois raios laser, o que permite realizar múltiplas análises em um mesmo estudo.

A PROVA CRUZADA (PC) é a procura por anticorpos pré-formados do receptor, contra o provável doador. Sempre é estudado antes de realizar um transplante. A existência de anticorpos pré-formados HLA, Classe I, contra o doador, contraindicam o transplante.

Os métodos de estudo são por microlinfócitos toxicidade, citometria de fluxo ou luminex.

PROVA CRUZADA DOADOR ESPECÍFICO: utilizada no acompanhamento de um transplante pela análise do soro do receptor, contra as células ou os antígenos HLA purificados do doador. Pode realizar-se pelos mesmos métodos de estudo mencionados supra.

Bibliografia

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-ae34-0000aacb362&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&usg=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-bcccdce807233%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, Susal 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=LHONFPCBPDDIMMFNCNKHGFBFPPEAA00&Link+Set=S.sh.22.23.27.31.37%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=LHONFPCKBPDIMMFNCNKHGFBFPPEAA00&Link+Set=S.sh.22.23.27.31.38.39.49%7c5%7csl_11316504 [Acceso Portal Timbó 16 de septiembre de 2013]