

La distribución diferencial de los antígenos HLA en las poblaciones humanas

J. W. DÍAZ, L. MALLEA Y F. DE LA CRUZ

*Instituto de Oncología y Radiobiología, Centro de Cirugía Experimental
e Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". MINSAP,
Ciudad de La Habana, Cuba*

Recibido: 27 de junio de 1977

Recibido: 22 de marzo de 1978

Recibido: 25 de febrero de 1979

ABSTRACT. We present a brief review on histocompatibility HLA antigens system including its historical development, importance of polymorphism, segregation and linkage genetics, allelic series, biochemical structure, and differential distribution in human populations, together with some results obtained in studies relative to the Cuban population.

RESUMEN. Se presenta una breve revisión acerca de los antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA que comprende aspectos de su desarrollo histórico, importancia de este polimorfismo humano, su genética de segregación y ligamiento y series alélicas conocidas actualmente en la región HLA, estructura bioquímica y ubicación celular y su distribución diferencial en las poblaciones humanas incluyendo algunos resultados obtenidos en los estudios realizados en la población cubana.

INTRODUCCION

El desarrollo histórico del sistema HLA

El avance logrado durante los años transcurridos desde que en 1958 se demostró por estudios serológicos la existencia en el humano de isoantígenos leucocitarios, ha sido extraordinario (*Dausset, 1958*).

Durante años, su relación con las transfusiones sanguíneas (*Dausset, 1954*), el alotrasplante (*Jeannet y cols., 1970*) y los fenómenos inmunológicos provocados por el embarazo normal (*Gert Jensen, 1966*) fueron los estímulos prácticos que encauzaron su estudio y definición.

Estos estudios permitieron en los inicios, la identificación de las dos primeras series alélicas conocidas (locus LA y FOUR, ahora A y B), (Amos, 1971) y la inferencia experimental de la posible existencia de otros loci (Amos y Bach, 1968; Dupont y cols., 1971), de importancia en los fenómenos de histocompatibilidad.

Por otra parte, los estudios familiares (Amos, 1967; Ceppellini y cols., 1967), aportaron datos concretos sobre la segregación y heredabilidad de estos antígenos, que se convirtieron así en útiles marcadores genéticos de especie y de individuos.

El sistema de antígenos de histocompatibilidad, que anteriormente era denominado HL-A (WHO, 1968, 1972) pasó, en razón de su complejidad, a ser considerado junto con las inmunoglobulinas, el más notable de los polimorfismos genéticos conocidos en el humano (Bodmer, 1972; Piazza y Viganotti, 1973; Amos y Ward, 1975).

La existencia y mantenimiento evolutivo de un polimorfismo tan complejo permitía además predecir para estos antígenos una importante significación biológica (Bodmer, 1972; Fogarty, 1972).

El conocimiento de estas estructuras antigénicas de membrana plasmática y la posibilidad de reconocerlas serológicamente (Terasaki y McClelland, 1964) permitieron el estudio más profundo de los mecanismos inmunológicos involucrados en el trasplante (Terasaki y cols., 1967; Ceppellini, 1971).

El trasplante pasó entonces a ser utilizado en forma experimental como una vía de exploración de la respuesta inmune (Guttmann, 1973, 1974) dando origen a una rama de especialización de esta ciencia: la inmunología de trasplante, que llevó a la definición de nuevos alelos de histocompatibilidad (locus HLA-D), (Bradley y cols., 1973) identificables a través de la reactividad inmunológica celular.

Naturaleza y ubicación. Importancia del polimorfismo HLA

Los antígenos HLA son glicoproteínas asociadas estructuralmente a las membranas plasmáticas, ampliamente distribuidas en todos los tejidos, con escasas excepciones, y fácilmente detectables en células linfoides, cultivo de tejidos y plaquetas.

El complejo polimorfismo* del sistema HLA ha sido utilizado como marcador para el estudio de otros sistemas polimórficos genéticamente ligados con los determinantes HLA. Se ha sugerido así mismo su posible participación en los mecanismos de la selección natural y la diferenciación, y se ha demostrado su asociación y relevancia en los fenómenos inmunológicos del trasplante, la susceptibilidad o resistencia al padecimiento de algunas enfermedades y la capacidad de respuesta inmune frente a determinados antígenos (Bodmer, 1972; van Rood, 1973; Thorsby, 1974).

Genética de los antígenos HLA. Segregación y ligamiento, series alélicas

El conocimiento genético del sistema HLA se ha desarrollado paulatinamente a través de múltiples estudios (Amos, 1969; Kissmeyer Nielsen y Thorsby, 1970; Ceppellini, 1971; Bodmer, 1973a; Thorsby, 1974; Amos y Ward, 1975).

El sistema genético tal y como ha sido definido actualmente (WHO-IUIS, 1975); (Tabla I) consta de cinco loci genéticos (A, B, C, D y DR), los tres primeros y el último serológicamente detectables y el cuarto (HLA-D) detectable a través de la reactividad linfocitaria en cultivo alogénico.

En la Tabla I se ha recogido el conocimiento y definición de nomenclatura de los alelos identificados en cada locus, propuesto a fines de 1978.

La unidad de segregación y herencia de los antígenos HLA está definida por la particularidad de que los mismos se heredan en bloque (haplotipo), recibiendo de cada progenitor el sector cromosómico completo en el que está contenida la región HLA (Fig. 2). Teniendo en cuenta el carácter diploide de la dotación cromosómica humana, cada progenitor contribuye al tipo HLA de su descendencia con una de sus dos regiones genómicas HLA (de aquí el término haplotipo).

En el sistema la fracción de recombinación es baja y se ha determinado por estudios de segregación familiar que es el del 0,45 al 1,0% con

* Un polimorfismo genético es definido operacionalmente por la existencia en la población, de dos o más alelos de un locus dado, cada uno de los cuales se presenta con una frecuencia apreciable de más del 1 % (Bodmer, 1972).

un valor medio de alrededor del 0,8 % (*Bodmer y cols., 1970; Hansen y cols., 1975; Keuning y cols., 1975*).

Estructura bioquímica

Los antígenos HLA correspondientes a los locus serodetectables A, B y C han sido estudiados desde el punto de vista estructural lográndose establecer que estas glicoproteínas de membrana plasmática constan de dos cadenas polipeptídicas, una pesada y otra ligera desde el punto de vista de sus respectivos pesos moleculares.

La porción ligera es una β 2-microglobulina identificada como componente electroforético normal del suero humano (pm 12,000 daltons); (*Grey y cols., 1973; Cresswell y cols., 1974; Tanigaki y cols., 1977*).

La porción o cadena pesada contiene la información peptídica variable característica y determinante de la especificidad antigénica (*Tanigaki y Pressman, 1974; Pressman y cols., 1977*).

La subunidad pesada de la molécula HLA puede ser obtenida como componente de membrana de pm 33,000 daltons cuando se solubiliza con papaína (*Cresswell y cols., 1973; Tanigaki y cols., 1974*), o de 44,000 daltons al solubilizar las membranas con detergentes (*Snary y cols., 1974; Springer y cols., 1974*).

Existen ciertas homologías estructurales entre las cadenas pesadas de los antígenos de los tres loci estudiados, lo que da sustentación a la hipótesis de que ellas representan duplicaciones evolutivas de un gen común primitivo (*Pressman y cols., 1977*). Se ha visto también que la β 2-microglobulina tiene una marcada homología con la secuencia aminoacídica C_H3 de las inmunoglobulinas (*Peterson y cols., 1972*).

Estudios más recientes han sugerido la presencia de sectores semejantes a los de inmunoglobulinas en las cadenas pesadas de HLA y de H-2 de ratón (*Peterson y cols., 1975*). Basados en esta homología estructural y en otras muchas similitudes tales como sus complejos polimorfismos, sus localizaciones en las estructuras membranosas de las superficies celulares y sus relaciones en la regulación de la respuesta inmune, se ha propuesto que los genes de inmunoglobulinas podrían provenir evolutivamente de los de histocompatibilidad (*Gally y Edelman, 1972; Stromin-*

ger y cols., 1974; *Terhorst y cols.*, 1976) y que las estructuras de histocompatibilidad podrían ser un mecanismo para crear la diversificación somática de las estructuras de inmunoglobulinas (*Jerne*, 1971).

Desde el punto de vista de la información genética cromosomal, es interesante el hecho de que los genes que codifican las cadenas polipeptídicas HLA, o sea, la subunidad pesada variable y la estructura ligera común de β 2-microglobulina están ubicados en cromosomas diferentes, tal como se ha demostrado por estudios de clones celulares híbridos hombre-roedores. La información de la cadena pesada está contenida en el cromosoma No. 6 (*Jongsma y cols.*, 1973; *Lamm y cols.*, 1974) y la de la β 2-microglobulina en el cromosoma No. 15 (*Smith y cols.*, 1976).

Los estudios de población utilizando los antígenos HLA

La genética de población estudia las consecuencias estadísticas de las leyes de Mendel en un grupo de familias o individuos, es decir, estudia el fenómeno de la herencia al nivel de población (*Li*, 1968).

La genética de población recibió un notable impulso con los sucesivos descubrimientos de los sistemas de grupos sanguíneos, que permitieron el estudio de estos caracteres en individuos y poblaciones (*Landsteiner y Levine*, 1928; *Landsteiner y Weiner*, 1940; *Race y Sanger*, 1968).

Posteriormente la introducción de diversas técnicas bioquímicas, como la electroforesis, permitieron la extensión del análisis genético mediante el estudio de múltiples variantes electroforéticas de proteínas (variantes isofuncionales o patológicas).

En la década del 60 se iniciaron los estudios utilizando al sistema HLA como marcador genético de familias y poblaciones. Desde estos estudios iniciales se pusieron en evidencia la existencia de diferencias, en ocasiones muy significativas, en las frecuencias relativas de ciertos antígenos HLA entre diferentes grupos étnicos o poblacionales.

Lo señalado anteriormente puede ser ejemplificado, tal como se presenta en la Fig. 1, por el análisis de los resultados de los estudios genético-poblacionales realizados por múltiples investigadores y que son representativos de varios grupos humanos diferentes (*Colombani y Degos*,

1972; Bodmer y cols., 1973; Iványi y Egorov, 1975). En la Fig. 1, se han representado por razones de simplificación los grupos humanos estudiados como, caucásicos, negroides, mongoloides, aborígenes y mestizos, estos grupos de clasificación se corresponden con las razas humanas: europaide, negroide-australoide, mongoloide y grupos raciales de transición y mixtos, según la clasificación actual de la Antropología soviética (Nesturj, 1976). Así mismo, el mapa no representa las comunidades étnicas principales de cada zona, sino que se refiere a los grupos, a veces minoritarios, reportados en cada estudio respetando en cada caso la clasificación ofrecida por los autores.

Con algunas variaciones las características más sobresalientes en las poblaciones caucásicas son: HLA-AL, A2 y A3 son los antígenos más frecuentemente hallados en el locus A, todos con frecuencias génicas mayores del 10%. En estas poblaciones además, el antígeno HLA-A9 cuando es tomado en conjunto (Aw23 + Aw24) presenta igualmente valores superiores al 10% en frecuencia génica.

En el locus B, el antígeno con frecuencia génica mayor del 10% común en estas poblaciones es el HLA-B12, mientras que los otros antígenos característicos de los grupos caucásicos: HLA-B7, B8 y Bw35 tienen diferentes valores de frecuencias en estos mismos grupos. En las poblaciones caucásicas europeas norteanas B7 y B8 son los más frecuentes, en tanto que las poblaciones situadas en el sur presentan como más frecuentes a Bw35 y B5. En cuanto a los antígenos del locus C resulta llamativo que en las poblaciones caucásicas del norte europeo el más frecuente con valores superiores al 10% en frecuencia génica es el Cw3, mientras que en las poblaciones del centro y sur de Europa esta frecuencia va disminuyendo incrementándose correspondientemente la de Cw4 (Staub Nielsen y cols., 1975; Tiilikainen y Holmlund, 1975; Mayr, 1977).

En las poblaciones negroides se ha descrito una mayor diversidad de antígenos en frecuencias génicas superiores al 10%, pero junto al HLA-A2 y A9 los más característicos en estas poblaciones en el locus A son el A28 y Aw30 vistos también con gran frecuencia. En el locus B los antígenos más comunes con valores de frecuencias génicas superiores al 10% son: HLA-B12, Bw35, Bw17 y Bw42. Existen pocos estudios relativos al locus C en estas poblaciones, pero es interesante la baja frecuencia hallada en un estudio para el HLA-Cw3, lo que pudiera constituir

una característica diferencial más con las poblaciones caucásicas (*Bodmer y Bodmer, 1970; Mittal, 1976; Hammond y cols., 1977*).

En las poblaciones mongoloides destacan en el locus A, además del HLA-A2, la alta frecuencia que presenta en estas poblaciones el antígeno A9, en algunas de ellas es importante también la frecuencia de A11, todos en frecuencias superiores al 10%.

En el locus B los antígenos más frecuentes en estas poblaciones son: HLA-B13, Bw22 y Bw40, siendo este último sin dudas el más característico en cuanto a su gran frecuencia en todas estas poblaciones (*Ting y cols., 1971; Ting y Morris, 1973; Albert y cols. 1973a, b*).

Un grupo poblacional interesante y relacionado por su origen con las poblaciones mongoloides son los aborígenes americanos.

En los grupos estudiados en la América del Norte destaca la presencia en forma frecuente de los antígenos HLA-B27 y Bw21 que sin embargo están prácticamente ausentes en los suramericanos. Entre los pobladores aborígenes de Centro y Sur América es visto en forma frecuente al Aw31 en tanto que los antígenos A29, B7, B12 y Bw17, al igual que el Bw15, están en muy bajas frecuencias o ausentes (*Cann y cols., 1973a, b; Perkins y cols., 1973; Tittor y cols., 1973; Troup y cols., 1973*).

Otro grupo poblacional interesante es el sugerido del mestizaje por cruzamiento racial principalmente en las antiguas zonas de colonización española, en las que estos representantes caucasoides se fusionaron con los aborígenes autóctonos y con grupos negroides traídos a algunas de estas zonas en calidad de esclavos. En estos grupos como es de esperar y dependiendo del grado de fusión se encuentran en frecuencias variables la presencia de los antígenos característicos de los grupos que dieron origen al mestizaje, lo que igualmente determina la heterogeneidad encontrada en los distintos grupos mestizos estudiados, dependiente de la magnitud relativa en las mezclas de los grupos originarios.

En todos estos grupos mestizos en general se aprecian frecuencias génicas elevadas de más del 10% para HLA-A2, A9, B12 y Bw35, y en dependencia de las características particulares de cada grupo frecuencias variables, en ocasiones de más del 10% para HLA-A3, A28, Aw30, B7, B8,

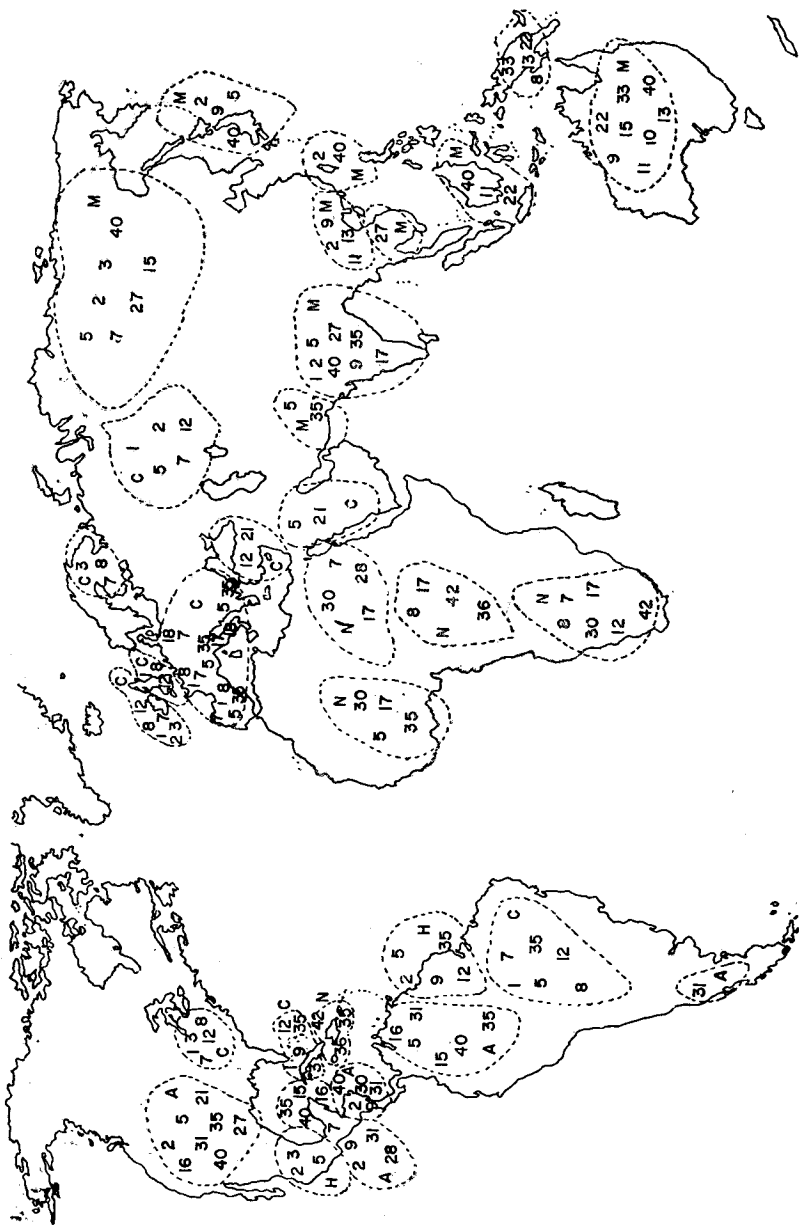


Fig. 1. Distribución mundial de los antígenos HLA- A y B (caracterizados por su número correspondiente). Poblaciones: A= aborígenes, C= caucásicos, N= negroides, M= mongoloides, H= mestizos.

Bw17 y Bw40 (*Payne y cols.*, 1973; *Layrisse y cols.*, 1976; *Díaz y Cheredeev*, 1977).

Estas diferencias comentadas en cuanto a la distribución de los antígenos HLA en diferentes grupos poblacionales y en distintas zonas geográficas ha mantenido latente el interés investigativo dirigido hacia la demostración de presiones selectivas que pudieran haber actuado o ser actuantes sobre el mantenimiento de este polimorfismo genético humano (*Bodmer*, 1972, 1973b; *Cavalli-Sforza y Bodmer*, 1971).

Los resultados obtenidos por nosotros en los estudios de genética poblacional para el sistema HLA en la población cubana (*Díaz y Cheredeev*, 1977; *Díaz*, 1978; *Díaz y cols.*, 1978, 1979) confirman los resultados de muchos otros estudios, que demuestran que los diferentes grupos étnicos tienen como característica desde el punto de vista genético HLA una diferente distribución de los antígenos y de las asociaciones haplotípicas significativas.

En el grupo blanco estudiado de nuestra población, descendientes principalmente de caucasoides, los antígenos HLA-A1, A3, A11, B8, Bw16 y Bw21 aparecen en mayor frecuencia que en los otros dos grupos; en el grupo mestizo, originado del cruzamiento racial blanco y negro con diferentes grados de mezcla, el antígeno A9 visto de conjunto (Aw23 + + Aw24) y B7, B14, Cw1 y Cw5 aparecen en mayor frecuencia que en los otros dos y en el grupo negroide el antígeno Aw19 visto en conjunto y A28, Aw33, B13 y Bw17 aparecen en mayor frecuencia que en los otros dos grupos étnicos estudiados.

El análisis de nuestros resultados nos permitieron establecer además características bien definitorias de las diferencias haplotípicas HLA entre los tres grupos estudiados. En el grupo blanco, entre otros se encontraron significativamente asociados los haplotipos A1-B8, como en todos los resultados relativos a poblaciones caucásicas a nivel mundial y A2-Bw21, A3-407 (Bw47), Aw30-B13 y Aw33-B14, estos dos últimos también encontrados en asociación significativa en la población española (*Vives y cols.*, 1975) y en otras (*Mittal*, 1976; *Mayr*, 1977).

En la población negra entre otros fueron vistos significativamente asociados A1-B7 y Aw30-B8 como en otras poblaciones negroideas (*Hammond*

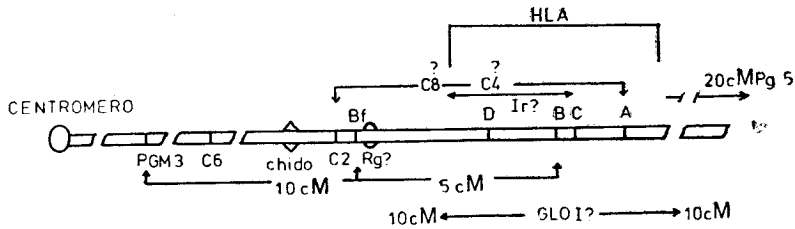
y cols., 1977). En el grupo mestizo estudiado entre otras fueron halladas asociaciones haplotípicas significativas para A1-B8 y Aw25-Bw22, que habían sido halladas también respectivamente en los grupos blanco y negro estudiados, siendo por lo tanto elementos característicos provenientes de estos dos grupos que dieron origen al mestizaje.

Las asociaciones encontradas en este grupo de fusión son semejantes a las descritas para grupos blancos, negros o mestizos de otras zonas geográficas, como es el caso de A1-B8 y A29-B12 encontrados también en la población mestiza venezolana (*Layrisse y cols., 1976*). La asociación encontrada en este grupo mestizo cubano para los haplotipos Aw36-B18 y Aw36-Bw14 presentan interés debido al origen típicamente africano del antígeno HLA-Aw36.

Importancia de la región cromosómica HLA

La importancia actual que se le concede a la región cromosómica HLA (Fig. 2) descansa además de su valor como marcador genético diferencial en poblaciones y grupos étnicos y en su participación en los fenómenos inmunológicos del rechazo a los trasplantes humanos, en el conocimiento de la existencia de importantes genes ligados a la región HLA en el cromosoma No. 6. Las relaciones de este tipo más notables son las existentes con algunos de los genes que informan la biosíntesis de componentes del sistema del complemento sérico (C2, C4, C6, C8, Bf) que han sido puestas de manifiesto por el hallazgo de familias con deficiencias cuantitativas para estos componentes ligadas a la presencia de haplotipos familiares HLA que segregan con la condición deficiente (*Hauptmann y cols., 1976; Opelz y Glovsky, 1976; Rittner, 1976; Carpenter y cols., 1977*).

La reconocida asociación entre algunas patologías humanas y los antígenos HLA en términos de susceptibilidad o resistencia incrementada ligadas a la tenencia de ciertos antígenos o asociaciones haplotípicas (*Ryder y cols., 1974; van Rood y cols., 1975; Ryder y Svejgaard, 1976; Murphy, 1977; de la Cruz y cols., 1978*), es otra importante línea de trabajo actual, ampliamente desarrollada a nivel mundial con vistas al logro del establecimiento de correlaciones epidemiológicas y pronósticas desde el punto de vista clínico humano.



BRAZO CORTO

Fig. 2. Cromosoma humano No. 6.

REFERENCIAS

- ALBERT E. D., KO S. S., PRETORIUS A. M. G. AND BERTRAMS J. Study of the HL-A system in the Korean population. *Histocompatibility Testing 1972*, 221. Munksgaard. Copenhagen, 1973a.
- ALBERT E. D., MC CLELLAND J. D., HAMMER C., ZINK R. AND BRENDEN W. Study of the HL-A system in the Nepalese sherpa population. *Histocompatibility Testing 1972*, 227. Munksgaard. Copenhagen, 1973b.
- AMOS D. B. The inheritance of leukocyte antigens. *Transplantation*, 5, 1015, 1967.
- AMOS D. B. Genetic and antigenetic aspects of human histocompatibility systems. *Advan. Immunol.* 10, 251, 1969.
- AMOS D. B. Genetic control of the human HL-A histocompatibility system: alternatives to the two sub-locus hypothesis. *Transplant. Proc.* 3, 71, 1971.
- AMOS D. B. AND BACH F. H. Phenotypic expressions of the major histocompatibility locus in man (HL-A): leukocyte antigens and mixed leukocyte culture reactivity. *J. Exptl. Med.*, 128, 623, 1968.
- AMOS D. B. AND WARD F. E. Immunogenetics of the HL-A system. *Physiol. Rev.*, 55, 206, 1975.
- BODMER W. F. Evolutionary significance of the HL-A system. *Nature*, 237, 139, 1972.
- BODMER W. F. Histocompatibility antigens. 2. Genetics of the HL-A and H-2 major histocompatibility systems. *Biochemistry, series one. Defence and Recognition*. Vol. 10.295-328. Butterworth. London, 1973a.

- BODMER W. F. Population studies and the measurement of natural selection with special reference to the HL-A system. *Isr. J. Med. Sci.*, 9, 1503, 1973b.
- BODMER J. G. AND BODMER W. F. Studies on African pygmies IV. A comparative study of the HL-A polymorphism in the Babinga pygmies and other African and Caucasian populations. *Amer. J. Hum. Genet.*, 22, 396, 1970.
- BODMER W. F., BODMER J. G. AND TRIPP M. Recombination between the LA and 4 loci of the HL-A system. *Histocompatibility Testing 1970*. 187. Munksgaard. Copenhagen, 1970.
- BODMER J. G., COLOMBANI J., ROCQUES P., DEGOS L., BODMER W. F. AND DAUSSET J. Joint report of the 5th International Histocompatibility Workshop. I. Population studies. *Histocompatibility Testing 1972*. 619. Munksgaard. Copenhagen, 1973.
- BRADLEY B. A., EDWARDS J. M. AND FRANKS D. Histocompatibility phenotyping by the mixing lymphocyte reaction. *Tissue Antigens*, 3, 340, 1973.
- CANN H. M., BODMER J. G. AND BODMER W. F. The HL-A polymorphism in Mayan Indians of San Juan La Laguna, Guatemala. *Histocompatibility Testing 1972*. 367. Munksgaard. Copenhagen, 1973a.
- CANN H. M., KIDD K. K., LIKER R., RADVANY R. AND PAYNE R. Genetic structure of the HL-A system in a Nahua indian population in Mexico. *Tissue Antigens*, 3, 364, 1973b.
- CARPENTER C. B., RAUM D., GLASS D. AND SCHUR P. H. Ordering of genes for HL-A antigens and complement components on the human 6th chromosome. HL-A and Malignancy 9, Alan R. Liss Inc. New York, 1977.
- CAVALLI-SFORZA L. L. AND BODMER W. F. The genetics of human populations, W. H. Freeman Co., San Francisco, California, 1971.
- CEPPELLINI R. Old and new facts and speculations about transplantation antigens of man. *Progress in Immunology*. 973. Academy Press. New York, 1971.
- CEPPELLINI R., CURTONI E. S., MATTIUIZ P. L., MIGGIANO V., SCUDELLER G. AND SERRA A. Genetics of leukocyte antigens: a family study of segregation and linkage. *Histocompatibility Testing 1967*, 149. Munksgaard. Copenhagen, 1967.
- COLOMBANI J. AND DEGOS L. Variations of HL-A antigens in populations. A survey. *Rev. Europ. etudes Clin. et Biol.*, 17, 551, 1972.
- CRESSWELL P., TURNER M. J. AND STROMINGER J. L. Papain solubilized HL-A antigens from cultured human lymphocytes contain two peptide fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 1603, 1973.
- CRESSWELL P., SPRINGER T., STROMINGER J. L., TURNER M. J., GREY H. M. AND KUBO R. T. Immunological identity of the small subunit of HL-A antigens and β_2 -microglobulin and its turnover on the cell membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 2123, 1974.

- CRUZ, F. DE LA, DÍAZ J. W. AND GONCHARENKO I. Study on association between HL-A and leprosy in a group of Cuban patients (abstract) XIV International Congress of Genetics. Contributed paper sessions Part II, 424, Moscú, 1978.
- DAUSSET J. Leuco-agglutinins. IV. Leuco-agglutinins and blood transfusions. *Vox Sang* 4, 190, 1954.
- DAUSSET J. Iso-leuco-anticorps: *Acta Haematol.*, 20, 156, 1958.
- DÍAZ J. W. Los antígenos del sistema de histocompatibilidad humana HL-A en la población cubana. Tesis de Candidatura. Inst. de Oncología y Radiobiología. MINSAP. Ciudad de la Habana, 1978.
- DÍAZ J. W. AND CHEREDEEV A. N. Distribution of HL-A antigens in a Cuban population. *Tissue Antigens* 9, 71, 1977.
- DÍAZ J. W., MALLEA L. AND GONCHARENKO I. Genetic studies of HL-A antigens in the major ethnic groups of the Cuban population, (abstract). XIV International Congress of Genetics. Contributed paper sessions Part II, 425, Moscú, 1978.
- DÍAZ J. W. CRUZ F. DE LA, MALLEA L. AND GONCHARENKO I. The HL-A polymorphism in the three major ethnic groups of the Cuban population. *Hum. Genet.* submitted for publication, 1979
- DUPONT B., STAUB NIELSEN L. AND SVEJGAARD A. Relative importance of Four and LA loci in determining mixed-lymphocyte reaction. *Lancet* 2, 1336, 1971.
- Fogarty International Center Proc. No. 15. Biological significance of histocompatibility antigens. *Federation Proc.*, 31, 1087, 1972.
- GALLY J. A. AND EDELMAN G. M. The genetic control of immunoglobulins synthesis. *Ann. Rev. Genetics* 6, 1, 1972.
- GERT JENSEN K. Leucocyte antibodies and pregnancy. A survey. Thesis. Munksgaard. Copenhagen, 1966.
- GREY H. M., KUBO R. T., COLON S. M., POULIK M. D., CRESSWELL P., SPRINGER T., TURNER M. AND STROMINGER J. L. The small subunit of the HL-A antigens is β 2-microglobulin. *J. Exp. Med.*, 138, 1608, 1973.
- GUTTMANN R. D. Renal transplantation in the inbred rat. XIX. In vitro correlates of enhancement induction. *Transplantation*, 15, 594, 1973.
- GUTTMANN R. D. Genetics of acute rejection of rat cardiac allografts, and a model of hyperacute rejection. *Transplantation* 17, 383, 1974.
- HAMMOND M. G., APPADOO B. AND BRAIN B. HL-A and cancer in South African negroes. *Tissue Antigens*, 9, 1, 1977.
- HANSEN H. E., RYDER L. P. AND STAUB NIELSEN L. Recombination between the second and third series of the HL-A system. *Tissue Antigens*, 6, 275, 1975.
- HAUPTMANN G., SASPORTES M., TONGIO M. M., MAYER S. AND DAUSSET J. The localization of the Bf locus within the MHS region on chromosome No. 6. *Tissue Antigens*, 7, 52, 1976.

- IVÁNYI P. AND EGOROV I. K. Inmunogenética de histocompatibilidad (HL-A y H-2), en ruso. Academia de Ciencias de la URSS. Inst. de Genética General. Editorial Nauka. Moscú, 1975.
- JEANNET M., PINN V., FLAX M. H., WINN H. J. AND RUSSELL P. S. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *New Engl. J. Med.*, 282, 111, 1970.
- JERNE N. K. The somatic generation of immune recognition. *Eur. J. Immunol.*, 1, 1, 1971.
- JONSGMA A., VAN SOMEREN H., WESTERVELD A., HAGEMEIJER A. AND PEARSON P. Localization of genes in human chromosomes by studies of human-chinese hamster somatic cell hybrids. *Humangenetik* 20, 195, 1973.
- KEUNING J. J., VAN DER TWEEL J. G., GABB B. W., TERMIJTELEN A., GOULY E., BLOKLAND E., ELFERINK B. G. AND VAN ROOD J. J. An estimation of the recombination fraction between the MLC locus and the FOUR locus. *Tissue Antigen*, 6, 107, 1975.
- KISSMEYER NIELSEN F. AND THORSBY E. Human transplantation antigens, *Transplant. Rev.* 4, 115, 1970.
- LAMM J. U., FRIEDRICH V., PETERSEN G. B., JORGENSEN J., NIELSEN J., THERKELSEN A. J. AND KISSMEYER NIELSEN F. Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome 6 in a family with a pericentric inversion. *Hum. Heredity* 24, 273, 1974.
- LANDSTEINER K. AND LEVINE P. On individual differences in human blood. *J. Exp. Med.*, 47, 757, 1928.
- LANDSTEINER K. AND WIENER A. S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 43, 223, 1940.
- LAYRISSE Z., PULIDO DE RODRÍGUEZ M., RODRÍGUEZ-ITURBE B., GARCÍA E., STOIKOW Z. AND SALAS G. Genetics of the HL-A system in a Venezuelan heterogeneous population. *Vox Sang.* 31, 37, 1976.
- LI C. C. Population Genetics. The University of Chicago Press. Chicago, 1968.
- MAYR W. R. HLA-A, B, C gene and haplotype frequencies in Vienna. An analysis of family data. *Hum Genet.*, 37, 41, 1977.
- MITTAL K. K. The HLA polymorphism and susceptibility to disease. *Vox Sang* 31, 161, 1976.
- MURPHY G. P. (Ed.) HLA and Malignancy. Alan R. Liss Inc. NY, 1977.
- NESTURJ M. F. Las Razas Humanas. Editorial Progreso. Moscú, 1976.
- OPELZ G. AND GLOVSKY M. M. HLA antigen studies in a family with C2 deficiency. *J. Immunogen.*, 3, 303, 1976.

- PAYNE R., KIDD K. K., RADVANY R. AND PERKINS H. A. HL-A and other polymorphisms of the Filipino people. *Histocompatibility Testing* 1972, 203, Munksgaard. Copenhagen, 1973.
- PERKINS H. A., PAYNE R., KIDD K. K. AND HVESTIS D. W. HL-A and Gm typing of Papago urdians. *Histocompatibility Testing* 1972, 339, Munksgaard. Copenhagen, 1973.
- PETERSON P. A., CUNNINGHAM B. A., BERGGARD I. AND EDELMAN G. M. β 2-microglobulin-a free immunoglobulin domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1697, 1972.
- PETERSON P. A., RASK L., SEGE K., KLARESKOG L., ANUNDI H. AND OSTBERG L. Evolutionary relationship between immunoglobulin and transplantation antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72, 1612, 1975.
- PIAZZA A. AND VIGANOTTI C. Evolutionary trees and HL-A polymorphism. *Histocompatibility Testing* 1972, 731. Munksgaard. Copenhagen, 1973.
- PRESSMAN D., TANIGAKI N. AND APPELLA E. Antigenic structure of HLA antigens. HLA and Malignancy, 199 Alan R. Liss Inc. NY, 1977.
- RACE R. R. AND SANGER R. Blood Groups in Man. Blackwell Scientific Publications, 5th Edition. Oxford and Edinburgh, 1968.
- RITTNER C. Genetic loci of components of the classical and alternate pathway of complement activation: A new dimension of the immunogenetic linkage group (HLA) on chromosome 6 in man. *Hum. Genet.* 35, 1, 1976.
- ROOD VAN J. J. Histocompatibility antigen systems and the control of the immune response: their relevance in disease susceptibility. *Neth. J. Med.* 16, 65, 1973.
- ROOD VAN J. J., VAN HOOFF J. P. AND KEUNING J. J. Disease predisposition, immune responsiveness and the fine structure of the HL-A supergene. A need for a reappraisal. *Transplant. Rev.* 22, 75, 1975.
- RYDER L. P., STAUB NIELSEN L. AND SVEJGAARD A. Associations between HL-A histocompatibility antigens and non-malignant diseases. *Humangenetik* 25, 251, 1974.
- RYDER L. P. AND SVEJGAARD A. Associations between HL-A and Disease. Report from the HLA and Disease Registry of Copenhagen, 1976.
- SMITH M., COLD P., SHUSTER J., TANIGAKI N. AND PRESSMAN D. Chromosomal assignment of the HL-A common antigenic determinants in man-mouse somatic cell hybrids. *J. Immunogen.* 3, 105, 1976.
- SNARY D., GOODFELLOW P., HAYMAN M. J., BODMER W. F. AND CRUMPTON M. J. Subcellular separation and molecular nature of human histocompatibility antigens (HL-A). *Nature* 247, 457, 1974.
- SPRINGER T. A., STROMINGER J. L. AND MANN D. Partial purification of detergent-soluble HL-A antigen and its cleavage by papain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 1539, 1974.

- STAUB NIELSEN L., JERSILD C., RYDER L. P. AND SVEJGAARD A. HL-A antigen, gene and haplotype frequencies in Denmark. *Tissue Antigens* 6, 70, 1975.
- STROMINGER J. L., CRESSWELL P., GREY H., HUMPHREYS R. H., MANN D., MC CUNE J., PARHAM P., ROBB R., SANDERSON A. R., SPRINGER T. A., PERHORST C. AND TURNER M. J. The immunoglobulin-like structure of human histocompatibility antigens. *Transplant. Rev.* 21, 126 1974.
- TANIGAKI N. AND PRESSMAN D. The basic structure and the antigenic characteristics of HL-A antigens. *Transplant. Rev.* 21, 15, 1974.
- TANIGAKI N., KATAGIRI M., NAKAMURO K., KREITER V. P. AND PRESSMAN D. COMMON antigenic structures of HL-A antigens. II Small fragments derived from papain-solubilized HL-A antigen molecules. *Immunology* 26, 155, 1974.
- TANIGAKI N., TADA N., NAKAMURO K. AND PRESSMAN D. Evidence that bound β 2-microglobulin is present only in HLA antigen molecules. HLA and Malignancy. 189. Alan R. Liss Inc. NY, 1977.
- TERASAKI P. I. AND MC CLELLAND J. D. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204, 998, 1964.
- TERASAKI P. I., VREDEVOE D. L. AND MICKEY M. R. Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation* 7, 1057, 1967.
- TERHORST C., PARHAM P., MANN D. L. AND STROMINGER J. L. Structure of HLA antigens: Aminoacid and carbohydrate compositions and NH_2 -terminal sequences of four antigen preparations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 910, 1976.
- THORSBY E. The human major histocompatibility system. *Transplant. Rev.* 18, 51, 1974.
- TIILIKAINEN A. AND HOLMLUND G. Indications on the complexity of the HL-A (SD) system, especially in coupling of W4, W6 and four alleles. *Histocompatibility Testing* 1975, 305, Munksgaard Copenhagen, 1975.
- TING A. AND MORRIS P. J. The relationship of six ethnic groups (Chinese, Malays, Indians, New Guinea highlands and coastal natives, Australian caucasians) based on the HL-A system. *Histocompatibility Testing* 1972, 275, Munksgaard. Copenhagen, 1973.
- TING A., WEE G. B., SIMONS M. AND MORRIS P. J. The distribution of HL-A leukocyte antigens in Singapore chinese, Malays and Indians. *Tissue Antigens* 1, 258, 1971.
- TITTOR W., SOBENES J., SMITH G. S., STURGEON P., ZELLER E. AND WALFORD R. L. Distribution of HL-A antigens, blood group antigens, and serum protein groups in Quechua indians of Perú. *Histocompatibility Testing* 1972, 387. Munksgaard. Copenhagen, 1973.

TROUP G. M. HARVEY R. L., WALFORD R. L., SMITH G. S. AND STURGEON P. Analysis of the HL-A, erythrocyte and gamma globulin antigen systems in the Zuni indians of New Mexico. *Histocompatibility Testing* 1972, 339. Munksgaard. Copenhagen. 1973.

VIVES J., ERCILLA G., CASTILLO R. AND ROZMAN C. A study of the HL-A system in the Spanish population. *Histocompatibility Testing* 1975, 233. Munksgaard, Copenhagen, 1975.

WHO. Nomenclature Committee. Nomenclature for factors of the HL-A system. *Bull. World Hlth. Org.* 39, 483, 1968.

WHO. Nomenclature Committee. Nomenclature for factors of the HL-A system. *Bull. World Hlth. Org.* 47, 659, 1972.

WHO-IUIS. Terminology Committee. Nomenclature for factors of the HL-A system. *Histocompatibility Testing* 1975, 5. Munksgaard. Copenhagen, 1975.