
EDITORIAL

Complejo mayor de histocompatibilidad

El estudio de los antígenos de la superficie celular ha conducido a importantes avances en el campo de la Medicina, siendo el más llamativo, el reconocimiento de los grupos sanguíneos, que ha permitido métodos seguros en la transfusión.

Los sistemas desarrollados recientemente para el estudio de los antígenos de superficie de los glóbulos blancos, han traído un considerable beneficio para el hombre. En la última década se han alcanzado importantes avances en la tipificación de tejidos, abriéndose un nuevo campo, el de la inmunogenética, que está relacionado con el reconocimiento de la variación antigénica celular entre los individuos de una misma especie, lo cual es una consecuencia del polimorfismo genético de los individuos, y uno de cuyos propósitos es hacer la transferencia de tejidos de una persona a otra.

Es ampliamente conocido que la membrana celular contiene varios tipos de proteínas: algunas son específicas para cada tejido (1,2), otras aparecen durante distintos períodos de diferenciación y maduración de la misma célula (3,4) y finalmente existe una serie de proteínas que se hallan en todos los tejidos del individuo y que permiten reconocer su Yo Biológico (5,6). Estas últimas proteínas son las que se denominan Proteínas de Histocompatibilidad o Antígenos HLA (Histocompatibility Lymphoid Antigens) y forma parte del denominado Complejo Mayor de Histocompatibilidad (C M H) (7). Se sabe actualmente que su síntesis tiene una codificación genética ubicada en una región del brazo corto del cromosoma 6 del humano (8).

La historia de los HLA comienza con los estudios realizados por Dausset y su grupo en 1958 (9,10) quienes hallaron mediante anticuerpos la existencia de un sistema de antígenos de los leucocitos humanos, que era diferente e independiente del sistema de antígenos de los eritrocitos. En los años subsiguientes se realizaron amplios esfuerzos para caracterizar éstos antígenos que se expresaban a nivel de la membrana celular de los leucocitos y para analizar su relación con la capacidad de aceptar o rechazar trasplantes.

Fué así como Payne y Bodmer describieron en 1958 (11) un sistema de aloantígenos leucocitarios (expresión fenotípica alternativa de genes de la misma región, localizados en cromosomas homólogos) que denominaron La—1,2 y a los cuales

posteriormente agregaron el 3 (12). Simultáneamente, pero trabajando en forma independiente, el grupo de Van Rood describió un sistema bialélico que denominó 4a y 4b (13) al cual agregaron posteriormente el 6a— 6b y 6c (14,15). El descubrimiento de éstos sistemas, se debió fundamentalmente a la observación de sueros de pacientes que habían recibido múltiples transfusiones sanguíneas, los cuales algunas veces contenían anticuerpos, que aglutinaban los leucocitos de ciertos individuos pero no tenían la capacidad de reaccionar con los leucocitos propios del donante del suero y por consiguiente no eran autoanticuerpos sino aloanticuarpos.

Posteriormente se demostró que el suero de algunas múltiparas presentaba anticuerpos que también eran capaces de aglutinar leucocitos y que reaccionaban de una manera bastante similar a los sueros de los individuos politransfundidos (16). Sin embargo la identificación de éstos aloantígenos se demoró y complicó, debido a la metodología empleada (la leucoaglutinación) en esa época (17) y también debido a que la mayoría de éstos sueros estaban detectando especificidades múltiples (18). La metodología se simplificó bastante cuando se produjo el sistema de microcitotoxicidad de Terasaki (19) que utiliza muy pequeñas cantidades y se basa en la capacidad de éstos sueros para lisar los leucocitos que presentan los antígenos contra los cuales muestran reactividad, una vez agregado el sistema Complemento. También se facilitaron los estudios desde el punto de vista de la inmunogenética y la Histocompatibilidad mediante el empleo del computador, haciendo comparaciones de las reactividades de los diferentes sueros.

Hacia 1965 se llegó a la conclusión de que se estaba trabajando con un sistema bastante complejo que originalmente Dausset e Ivanyi llamaron H U—1 (20) y que posteriormente se denominó HLA, constituido por 2 sublocus (o regiones genéticas) con múltiples alelos.

En la actualidad, trabajando con sueros de múltiparas, ha sido posible definir, no dos sino tres sublocus que determinan estos antígenos de histocompatibilidad y que vienen a configurar el sistema de los HLA definidos mediante sueros (21,22). Al primer sublocus pertenecen 20 diferentes variantes o alelos distinguidos con la letra A, seguida por el número que los caracteriza cuando su especificidad ha sido claramente definida y el número antecedido por una W cuando ésta no ha sido aún totalmente identificada. A este sublocus pertenecen los HLA - A 1, 2, 3, 9, 10, 11, 28, 29, W19, W23, W24, W25, W26, W30, W31, W32, W33, W34, W36, BK. Igual acuerdo existe para identificación de los aloantígenos del 2º sublocus, los cuales son distinguidos por la letra B en donde se han identificado 20 alelos distintos a saber: HLA—B5, 7, 8, 12, 13, 14, 18, 27, W15, W16, W17, W21, W22, W35, W37, W38, W39, W40, W41, W42. Otro tanto sucede con los

aloantígenos del 3° sublocus los cuales son distinguidos por la letra C, habiéndose identificado hasta la presente 5 alelos HLA - CW1, W2, W3, W4, W5 (23)

Cada individuo expresa en la membrana de todas sus células 4 antígenos del HLA, de los cuales 2 son definidos por el sublocus A y 2 por el sublocus B (debido a que los aloantígenos del sublocus C fueron recientemente descubiertos y sus especificidades no han sido aún definidas, pocas veces se incluyen en los estudios de HLA) de forma tal que el fenotipo para una individuo sería: HLA - A1, 3, B7, 8, ó HLA - A10, W30, B5, W35 ó cualquiera de las combinaciones probables, pero siempre llevando 2 antígenos del sublocus A y 2 del sublocus B.

Mediante la fecundación del óvulo, que da lugar a la formación de un nuevo ser, recibe el individuo la mitad de la carga genética de parte del padre (haplotipo paterno) y la otra mitad de la madre (haplotipo materno).

Los haplotipos paternos designados usualmente como a y b llevan el genotipo A y B; los haplotipos maternos designados c y d llevan los genotipos C y D y solamente cuatro genotipos pueden ocurrir en una familia, en donde los hijos serán: AC, AD, BC y BD. Basados en estudios de familias se demostró que los genes que controlan la producción de éstos antígenos leucocitarios eran CODOMINANTES (24), ya que un haplotipo materno y un haplotipo paterno se estaba expresando simultáneamente en cada uno de los hijos.

También basados en estudios de familias se encontró que dentro de una misma familia los alelos de un mismo sublocus no pueden transmitirse en el mismo gameto (ya que no pueden heredarse los 2 alelos del sublocus A ó B del padre o de la madre). Los alelos de los sublocus A y B son heredados simultáneamente como una unidad genética en el gameto, se hereda uno del sublocus A y otro del sublocus B del padre y uno del sublocus A y otro del sublocus B por parte de la madre (25).

Sin embargo al realizar estudios genéticos de población se han encontrado que los distintos aloantígenos de los sublocus HLA—A, B y C pueden estar en fuerte unión de desequilibrio; esto significa que algunos alelos de 2 sublocus diferentes pueden encontrarse juntos en un mismo haplotipo con una frecuencia mucho mayor o menor, de la que se espera en una población dada, basados en cálculos de probabilidad.

Simultáneamente al proceso de identificación de los aloantígenos de histocompatibilidad mediante métodos serológicos se observó que al hacer cultivo mezclado de linfocitos de diferentes individuos, las poblaciones celulares interactuaban

entre sí y algunas de estas células se transformaban en blastos; esto permitió identificar la REACCION DEL CULTIVO MIXTO DE LINFOCITOS (26,27), la cual en su forma original era una reacción mutua, pues las dos poblaciones linfoides se estimulaban simultáneamente. Por esta razón, se le denominó reacción del Cultivo Mixto de doble vía.

Posteriormente se ideó un test unidireccional (28) en el cual se trata una de las poblaciones de células linfoides, la estimulante, con Mitomicina C ó con irradiaciones de rayos X, para prevenir la capacidad de transformarse en células blásticas. Las células inactivadas de esta manera son puestas en contacto y cultivadas junto con las células que van a responder, las que obviamente, no han sido tratadas; la transformación blástica se observa cuando hay diferencias genéticas en un nuevo sistema genético denominado sistema del MLC. Se encontró que la respuesta del Cultivo Mixto de Linfocitos estaba ligada a los HL—A, serológicamente definidos, pero que era una respuesta completamente independiente que identificaba una característica genética distinta, a la expresada por los HL—A (29). Hoy se sabe que este gene o genes del MLC están determinando una serie de proteínas de histocompatibilidad que aparentemente son las que juegan el principal papel en el rechazo a los trasplantes. Hasta el presente han sido esbozados pero no totalmente definidos, una serie de 8 alelos diferentes identificados con la letra D y denominados W1, W2, W3, W4, W5, W6, 107, 108. Así pues, el Complejo Mayor de Histocompatibilidad codifica y expresa una serie de antígenos que pueden ser identificados serológicamente como los HLA—A, HLA—B y HLA—C los cuales se denominaron HLA—SD (SEROLOGICAMENTE DEFINIDOS), y también una cuarta región genética, que es la que determina la reacción del Cultivo Mixto de Linfocitos. A esta última región se le ha denominado sublocus LD (Linfocito Definido), el cual al no haberse encontrado asociado al sublocus HLA—A, en los casos de recombinaciones entre marcadores genéticos del sublocus HLA—A y HLA—B, ha sido localizado por fuera del área de los HLA—SD y próximo a la parte centromérica del sublocus B (30).

Mientras que los HLA serológicamente definidos presentan una amplia distribución tisular, ya que se expresan en el 100% de las células nucleadas, los aloantígenos del sublocus LD o MLC presentan una distribución tisular mucho más restringida; se sabe que se expresan en la membrana de los Linfocitos B, de los Monocitos, de una subpoblación de células linfoides timo dependientes, de células epidérmicas, de espermatozoides y de algunos tumores (31).

Existen grandes diferencias, no solamente desde el punto de vista de la distribución de los aloantígenos Serológicamente Definidos y los aloantígenos Linfocito Definidos, sino también desde el punto de vista inmunológico.

Los aloantígenos serológicamente definidos (HLA—A, B, C) son estructuras multicadenales (tetrapéptidos), en las cuales se presentan 2 distintos tipos de polipéptidos, uno de ellos constituido por una glicoproteína de un peso molecular elevado (45.000 Daltons) y el otro por una proteína de un peso molecular liviano (11.000 a 12.000 Daltons). La especificidad de estos aloantígenos SD radica en una porción hipervariable en la secuencia de aminoácidos de la cadena de más alto peso molecular, mientras que la cadena liviana es una proteína, aislada originalmente de la orina, que se denominó Beta 2 microglobulina, cuya estructura química es bastante similar a la región constante 3 de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IgG 1. Los aloantígenos Linfocito Definidos (LD o del sublocus del MLC) no expresan Beta 2 microglobulinas y están constituidos por glicoproteínas con peso molecular de 58.000 Daltons en promedio y cuya estructura y caracterización química se halla actualmente en desarrollo (32,33).

Los estudios de inmunogenética en el humano fueron ampliamente estimulados por las investigaciones realizadas en especies inferiores en particular el cobayo y el ratón. En éste último se ha definido un sistema genético muy similar al del humano, denominado H2, que ha tenido gran influencia en la orientación dada a los trabajadores sobre HLA. Este sistema H—2 está delimitado por la región H2K que sería la contraparte del HLA—B y por la región H2 D que sería la contraparte del HLA—A del humano (31).

En medio de estas regiones se encuentran las regiones I, S, y G (34). La región I codifica para una serie de genes que se encuentran ampliamente involucrados en la capacidad de responder inmunológicamente de una manera apropiada (35); la región S lleva los genes que codifican la síntesis de una serie de proteínas séricas (Ss y SLP) de las cuales se sabe actualmente que constituyen un componente de los factores del Complemento (36); la región G codifica un antígeno expresado exclusivamente a nivel de la membrana de los eritrocitos (37).

En la región I se han identificado como mínimo tres a cinco subregiones (dependiendo de los distintos laboratorios) denominadas regiones I R (Immune Response) debido a que están controlando la capacidad de responder apropiadamente frente a antígenos y han sido designadas IR—A, IR—B, IR—C; siendo las dos primeras las que se encuentran involucradas en la capacidad de desencadenar la reacción del Cultivo Mixto de Linfocitos en el ratón (35).

Las regiones H2 K y H2 D al igual que las regiones HLA—A y HLA—B en el humano, codifican, para una serie de proteínas de membrana que se están expresando en el 100% de las células de todos los tejidos, mientras que las regiones I codifican para

proteínas que se expresan en algunos tipos celulares como son los antes mencionados para la respuesta del MLC del humano, o sea las células B, los macrófagos, los espermatozoides y algunos tipos de tumores.

Las proteínas codificadas por estos genes I se han denominado Ia. No se precisa aún cual es la interacción y la interrelación de los genes I R con los genes del Cultivo Mixto de Linfocitos y de éstos últimos con las proteínas Ia; se ha sugerido desde hace algún tiempo que las proteínas Ia son idénticas a las proteínas del MLC y que son los factores activantes del mismo; pero la evidencia, hasta el presente, por el contrario parece indicar que son entidades diferentes, muy próximas entre sí, lo cual ha dificultado su estudio (38).

Los trabajos de Görer en 1938 (39) mostraron una relación inversa entre la capacidad de producir anticuerpos e infección por Salmonella en cepas de ratones genéticamente resistentes. Scheibel (40), inmunizando cobayos con toxoide diftérico y dividiéndolos en buenos y bajos respondedores, después de varias generaciones de entrecruzamiento selectivo, obtuvo grupos de cobayos que eran homogéneamente buenos respondedores y grupos que eran bajos respondedores al antígeno de la difteria. Lily y colaboradores (41) hallaron que la susceptibilidad a la Leucemia Linfocítica inducida por agentes virales en el ratón estaba controlada por un gene unido al complejo H2 del mismo. Estos datos y el hecho de haberse identificado más antígenos del HLA en el humano llevaron rápidamente a buscar una asociación entre los genes, el HLA y la susceptibilidad a una gran serie de enfermedades. Donde se ha hallado una asociación más fuerte es en la Espondilitis Anquilosante, con el HLA—B 27 (42 - 44), antígeno que se encuentra en estos pacientes en un 92% mientras que en la población normal su frecuencia es del 8%; está también incrementada la proporción del mismo antígeno en el Síndrome de Reiter (45), en la Arteritis Reactiva (46) y en la Uveítis Anterior Aguda (47) y es así como se ha calculado que el riesgo relativo de desarrollar una de estas enfermedades se incrementa de 30 a 80 veces para cualquier individuo que tenga el aloantígeno B 27 (48). Algo análogo sucede con el antígeno B 8, el cual está asociado con una serie de enfermedades tales como la Enfermedad Celíaca en un 90% (49), la Hepatitis Crónica Activa en un 60% (50) y la Miastenia Gravis en un 60% (51); mientras que su proporción en la población normal es de 18 a 20%.

Otra serie de enfermedades se han encontrado asociadas con ciertos aloantígenos del MLC, como por ejemplo la Esclerosis Múltiple (52) y la Neuritis Óptica (53) con el antígeno de MLC D W 2; la Artritis Reumatoidea con el D W 4 (54), la Dermatitis Herpetiforme con el D W 3 (55), la Diabetes Mellitus Juvenil con

los D W 3 y D W 4 (56, 57), la enfermedad idiopática de Addison con D W 3 (58) y muchas otras entidades más.

Sugieren entonces, estas asociaciones, que los genes que determinan la susceptibilidad a las enfermedades se encuentran localizados en el área comprendida entre las regiones genéticas que codifican para los aloantígenos del HLA—B y del MLC o HLA—D y la razón por la cual se encuentra incrementado en estos individuos un determinado HLA, puede ser que el antígeno de susceptibilidad a estas enfermedades está en una fuerte unión de desequilibrio con estos HLA y que tal vez el HLA por sí mismo no tenga ningún significado. Los sistemas a través de los cuales se estaría mediando la susceptibilidad genética a estas enfermedades, pueden ser múltiples, esto es, de herencia poligénica o multifactorial, pero sus mecanismos no han sido aún dilucidados. Varias hipótesis han sido propuestas, entre ellas merece mención la del Mimetismo Molecular (59), que postula una gran semejanza de los antígenos del HLA con ciertos antígenos del agresor, lo cual podría estar sucediendo en enfermedades tales como: la Nefritis Postestreptocócica, la Fiebre Reumática, etc (60), en las cuales se ha observado una reacción cruzada entre antígenos tisulares y antígenos del agresor.

Otra manera como podrían estar involucrados estos aloantígenos en la Patogénesis de las enfermedades, sería mediante la capacidad o incapacidad de responder de una manera apropiada frente a los agresores o controlando los factores que se encuentran involucrados en la respuesta inmune, como los factores 4, 2 y 3 del Complemento, para los cuales se ha demostrado una fuerte unión de desequilibrio con ciertos aloantígenos del HLA— B y del HLA—D (61 -63).

De acuerdo con los conocimientos actuales, son muchas las vías a través de las cuales podría mediar la acción de los genes que determinan la capacidad de responder inmunológicamente de una manera apropiada y por consiguiente la susceptibilidad a las enfermedades y su asociación con los HLA.

Basados en la asociación entre los antígenos de Histocompatibilidad con la susceptibilidad a las enfermedades y teniendo en cuenta el polimorfismo genético del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, puede pensarse que un sistema polialélico se mantiene si representa un beneficio para las especies en cuanto a la capacidad de supervivencia; significa esto que el Complejo Mayor de Histocompatibilidad es un sistema que se ha venido modificando, transformando y adaptando durante el proceso evolutivo para responder más y mejor frente a los distintos tipos de agresiones que induce el medio circulante, en especial el microambiente y de allí su importancia no solamente para identificar los antígenos de Histocompatibilidad que están

intimamente involucrados en los procesos de aceptación o rechazo a los trasplantes sino también en la identificación de poblaciones genéticamente susceptibles a las diferentes enfermedades.

Manuel E. Patarroyo
Oscar Orozco

Bibliografía

- 1.- Boyse, E., Old, L.J. and Scheid, M.: Selective gene action in the specification of cell surface structure. *Am. J. Path.* 65: 439, 1971.
- 2.- Takahashi, T., Old, L.J. and Boyse, E.: Surface alloantigens of plasma cells. *J. Exp. Med.* 131: 1325, 1970.
- 3.- Bennett, D., Boyse, E. and Old, L.J.: In proceedings, third Lepetit Colloquium, London, 1971, North - Holland Pub. Co., Amsterdam. 1973.
- 4.- Boyse, E., Itakura, K., Stockert, E., Iritani, C.A. and Mivra, M.: Ly-C: a third locus specifying alloantigens expressed only on thymocytes and lymphocytes. *Transplantation* 3: 351, 1971.
- 5.- Snell, G.: Immunogenetics. Retrospect and Prospect. *Immunogenetics* 1: 1, 1974.
- 6.- Reisfeld, R.A. and Kahan, B.D.: Transplantation antigens. *Adv. Immunol.* 12: 117, 1970.
- 7./" Dupont, B. and Yunis, E.: MLC reaction. *Adv. Immunol.* in press, 1977.
- 8.- Lamm, L.U., Freiderich, U., Petersen, E., et al.: *Hum. Heredity* 24: 273, 1974.
- 9.- Dausset, J.: Iso - leuco - anticorps. *Acta Haemat.* 20: 156, 1958.
- 10/" Dausset, J.: Iso - antigénes et iso - anticorps antiplaquettes. *Proc. 7th Cong. Int. Soc. Blood Transf. Rome, 1958: 819, Karger, Basel.*
- 11.- Payne, R. and Rolfs, M.R.: Fetomaternal leucocyte incompatibility. *J. Clin. Invest.* 37: 1756, 1958.
- 12/" Payne, R., Tripp, M., Weigle, J., Bodmer, W. and Bodmer, J.: A new leukocyte isoantigen system in man. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Bid.* 29: 285, 1964.
- 13."/ van Rood, J.J., van Leewen, A. and Termijtelen, A.: *Nature (London)* 181: 1735, 1958 (Letter).
- 14.- van Rood, J.J. et al.: Leucocyte antibodies in sera of pregnant woman. *Vox Sang.* 4: 427, 1959.
- 15.- van Rood, J.J. and van Leewen, A.: Leucocyte grouping. A method and its application. *J. Clin. Invest.* 42: 1382, 1963.
- 16.- van Rood, J.J., van Leewen, A. and Bosch, J.L.: Leukocyte antigens and transplantation immunity. *Proc. 8th Cong. Europ. Soc. Haemat. Vienna, 1961: 199, Karger, Basel, 1962.*
- 17."/ Dausset, J., Ivanyi, P. and Feingold, N.: Tissue Alloantigens present in human leukocytes. *Ann. N.Y. Ac. Sci.* 129: 386, 1966.

- 18.- Cepellini, R., Celada, F., Mattiuz, P.L. and Zanalda, A.: Study of the possible correlation between blood antigens and histocompatibility in man. *Ann. N.Y. Ac. Sci.* 120: 335, 1964.
- 19.- Terasaki, P.I.: Microdroplet assay of human blood lymphotoxins. *Histocompatibility Testing. Publ. 1229: 171. Nat. Ac. Sci. Washington D.C., 1965.*
- 20.- Dausset, J., Ivanyi, P. and Ivanyi, D.: Tissue alloantigens in humans: identification of a complex system. *Histocompatibility Testing. Series Haematologica 11, Munksgaard, Copenhagen, 1965.*
- 21.™ Thorsby. E., Sandberg, L., Lindholm, A. and Kissmeyer - Nielsen, F.: The HLA system: Evidence of a third sublocus. *Scand, J. Hemat. 7: 195, 1970.*
- 22.- Svejgaard, A. et al.: Subdivisions of HLA antigens. Evidence of a new segregant series. *Histocompatibility Testing 1972: 465, Munksgaard, Copenhagen, 1972.*
- 23.- WHO - IVIS. Terminology Committee. Nomenclature for factors of the HLA system. *Transplantation 21: 353, 1976.*
- 24.- Cepellini, R. and van Rood, J.J.: The HLA System. I. Genetics and Molecular Biology *Seminars in Haemat. 11: 233, 1974.*
- 25.- van Rood, J.J.: The HLA System II. Clinical implications. *Seminars in Haemat. 11: 255, 1974.*
- 26.- Bain, B., Vas M.R. and Lowenstein, L.: A reaction between leucocytes in mixed peripheral blood cultures. *Fed. Proc. 22: 428, 1963.*
- 27.- Bach, F.H. and Hirshhorn, K.: Lymphocyte interaction. A potential histocompatibility test in vitro. *Science 143: 813, 1964.*
- 28.- Amos, D.B. and Yunis, E.J.: A new interpretation of the major histocompatibility gene complex of mouse and man. *Cell. Immunol. 2: 517, 1971.*
- 29.- Eijssvoogel, V.P. et al.: Lymphocyte activation and destruction in vitro in relation to MLC and HLA. *Transpl. Proc. 5: 415, 1973.*
- 30.- Eijssvoogel, V.P. et al.: Position of a locus determining MLC distinct from the known HLA loci and its relation to cell-mediated lympholysis (CML). In: Dausset et Colombani (eds) *Histocompatibility Testing* pp: 501. Munksgaard, Copenhagen, 1973.
- 31.- Shreffler, D.C. and David, C.S.: The H - 2 major histocompatibility complex and the I immune response, genetic variation, function and organization. *Adv. Immunol. 20: 125, 1975.*
- 32.- Cunningham, B.A. et al. Structure and biological activity of H-2 antigens in: *The Role of products of the histocompatibility gene complex in Immune Response.* D.H. Katz and B. Benacerraf, editors. Academic Press, New York: 667, 1976.
- 33.- Mc Devitt, H.O., Delovitch, T.L., Press, J.L. and Murphy, D.B.: Genetic and funtional analysis of the Ia antigens: their possible role in regulating the immune response: *Transplant Rev. 30: 197, 1976.*
- 34.- Klein, J. and Shreffler, D.C. Evidence supporting a 2 gene model for the H-2 histocompatibility system of the mouse. *J. Exp. Med. 135: 924, 1972.*
- 35.- Klein, J.: An attempt at an interpretation of the mouse H-2 complex in *Contemp. Topics Immunology*, plenum Press, New York, 1976.

- 36.- Shreffler, D.C., Meo, T. and David, C.S.: Genetic resolution of the products and function of and S region genes of the mouse H-2 complex in the role of products of the histocompatibility gene complex in Immune Response. D.H. Katz and B. Benacerraf, editors. Academic Press, New Yor: 3, 1976.
- 37.- Klein, J., Hauptfeld, V. and Vitetta, E.: Molecular relationships of Ia antigens controlled by the same and by different subregions of the I region. *Ibid* pp: 53.
- 38.- Sachs, D.H., Schwartz, R. H. and Fathman, G.: The role of Ia antigens in MLC stimulation, *ibid* pp: 159.
- 39.- Görer, P.A.: *J. Pathol. Bacteriol.* 47: 231, 1938.
- 40.- Scheihel, I.F.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 20: 464, 1943.
- 41.- Lily, F., Boyse, E.A. and Old, L.J.: Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. *Lancet* 2: 1207, 1964.
- 42.- Editorial Board. Ankylosing Spondylitis and the HLA antigen W27. *Lancet* 1: 921, 1973.
- 43.- Dausset, J.: Correlation between histocompatibility antigens and susceptibility to illness In *Progress in Clinical Immunol.* 1. R. Schwartz (ed) N. York, Grune and Straton, 1973.
- 44.- Svejgaard, A. et at.: HLA and disease. *Transp. Rev.* 22: 3, 1975.
- 45.- Metzger, L.A., Morris, R.I. and Bluestone, R.: Biological significance of HLA W27 in rheumatic disease: editorial. *J. Rheumat.* 1: 247, 1974.
- 46.- Schlosstein, L., et al.: High association of an HLA antigen, W27 with Ankylosing Spondilitis. *New Eng. J. Med.* 288: 274, 1973.
- 47.- Brewerton; R., et al: Ankylosing Spondilitis and HLA - 27. *Lancet* 1: 907, 1973.
- 48.- Ryder, L.P. and Svejgaard, A.: Association between HLA and disease. Report from the HLA and disease Registry of Copenhagen, 1976.
- 49.- Falchuk, Z.M., Rogentine, G.N. and Strober, W.: Predominance of histocompatibility antigen HLA8 in patients with gluten enteropathy. *J. Clin. Invest.* 51: 1602, 1972
- 50.- Galbraith, R.M., et al.: Increased antibody response in HBsAg negative HLA8 and/or B12 positive aptients with Chronic Aggressive Hepatitis. *Lancet* 1: 930, 1976.
- 51.- Batchelor, S.R.: Histocompatibility antigens and their relevance to multiple selerosis. *Brit. Med. Bull.* 19: 72, 1977.
- 52.- Lersild, C. et al.: Histocompatibility determinants in Multiple selerosis. *Transp. Rev.* 22: 148, 1975.
- 53.- Stendhal, L. et al.: Optic neuritis and distribution of genetic markers. Submitted to publication, 1976.
- 54.- Stastny, P.: MLC typing cells from patients with Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens* 4: 571, 1974.
- 55.- Leah, R. et al.: *Brit. J. Dermat.* 94: 131, 1976.
- 56.- Thomsen, M. et al.: MLC typing in juvenile diabetes Mellitus and Idiopathic Addison's disease. *Transp. Rev.* 22, 125, 1975.

- 57.- Rubinstein, P. et al.: The HLA system in the families of patients with Juvenile Diabetes Mellitus. *J. Exp. Med.* 143: 1277, 1976.
- 58.- Thomsen, M. et al.: Increased number of patients with antiadrenal antibodies who are DW3 positive in Idiopathic Addison's disease. *Transp. Rev.* 22: 175, 1975.
- 59.- Hirata, A.A. and Terasaki, P.I.: Cross-reaction between streptococcal M proteins and human transplantation antigens. *Science* 168: 1095, 1970.
- 60.- Tauber, J.W. : "Self": Standard of comparison for immunological recognition of foreignness. *Lancet* 2: 291, 1976.
- 61.- Friend, P. et al.: C2 deficiency in man. Genetic relationship to a MLC determinant (7a). *Immunogenetics* 2: 569, 1975.
- 62.- Fu, S.M. et al.: LD 7a association with C2 deficiency in five of six families in Histocompatibility Testing 1975, ed. Kissmeyer - Nielssen F. pp: 933, Munksgaard, Copenhagen.
- 63.- Rittner, C. et al.: Linkage between HLA (MHC) and genes controlling the synthesis of the fourth component of complement, *ibid*, pp: 945.