

## Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos

### Nomenclature evolution for factors of human leukocyte antigen system

Dr. Arturo Chang Monteagudo; DrC. Antonio A. Bencomo Hernández; Lic. Luz Mirella Morera Barrios; Dr. Catalino Ustáriz García; Dra. Odalis de la Guardia Peña

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La nomenclatura del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*) ha sido objeto de numerosas modificaciones según se han descubierto y caracterizado sus factores. Los avances en el campo de la biología molecular motivaron las variaciones nominales más importantes en el llamado complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*). En la actualidad, un nombre de alelo se forma por el prefijo "HLA", seguido por un guión (-) y luego el nombre del gen A, B, C, DP, DQ o DR. Después del encabezamiento se coloca un asterisco (\*) como separador y cuatro campos numéricos delimitados entre sí por dos puntos (:). El primer campo describe el grupo del alelo, que corresponde frecuentemente con la denominación serológica; y el segundo campo indica la proteína específica. Los alelos que difieren solo por sustituciones de nucleótidos sinónimos en la secuencia codificadora se muestran en un tercer campo; los que solo presentan diferencias en una región no codificadora, se precisan por el cuarto campo. Se puede incorporar además, un sufijo para indicar el estado de expresión del alelo: "N" para "nulo", "L" para "bajo", "S" para "secretado" sin expresión en membrana, "C" para "citoplasmático", "A" para "aberrante" por dudas en la expresión del antígeno y "Q" para "cuestionable", en el caso de mutaciones que afecten los niveles normales de expresión.

**Palabras clave:** antígenos HLA, complejo principal de histocompatibilidad, trasplante de órganos, terminología, nomenclatura.

## ABSTRACT

The nomenclature for the Human Leukocyte Antigen (HLA) system has been modified as its factors were discovered and characterized. The progress in the molecular biology field led the most important nominal changes in the so called Major Histocompatibility Complex (MHC). At present, an allele name is formed by the prefix "HLA" followed by a hyphen (-) and the name of the gene A, B, C, DP, DQ or DR. After the lead an asterisk (\*) is used as a separator and it is followed by four numeric fields delimited each other by two colons (:). The first field describes the allele group and frequently corresponds with the serology name, and the second field indicates the specific protein. The third field shows a synonymous nucleotide substitution; the fourth one shows differences in a non-coding region. Suffixes could be used to denote changes in the antigen expression: "N" for null, "L" for "low", "S" for secreted without membrane expression, "C" for cytoplasmatic, "A" for aberrant, when doubts in the expression; and "Q" for questionable, in case of mutations that could affect the normal expression levels.

**Keywords:** HLA antigens, major histocompatibility complex, organ transplantation, terminology, nomenclature.

---

## INTRODUCCIÓN

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*), se descubrió como un *locus* con genes altamente polimórficos que determinaban el pronóstico de los trasplantes;<sup>1,2</sup> aunque la función fisiológica de sus productos, los antígenos leucocitarios humanos (HLA del inglés *human leukocyte antigens*), es la presentación de péptidos a los linfocitos T.<sup>3,4</sup>

Por otra parte, algunas enfermedades infecciosas y autoinmunes ocurren con mayor frecuencia en las personas que expresan determinados alelos del MHC debido a la relación de estos genes con ciertas condiciones clínicas. Por todas estas razones, el MHC se ha situado en la primera línea de la investigación inmunológica.<sup>5,6</sup>

En los últimos años, los estudios con técnicas de biología molecular han motivado numerosos cambios en la nomenclatura del sistema HLA que pueden causar confusiones fuera de la comunidad científica especializada.<sup>7</sup> Esas modificaciones repercuten, por ejemplo, en los trasplantes de células madre hematopoyéticas, debido a que en la selección de los donantes se deben tener en cuenta mínimas disparidades en las secuencias de bases nitrogenadas y la relevancia clínica de la baja expresión de los antígenos HLA.<sup>8,9</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo exponer la nomenclatura aceptada del sistema HLA desde una perspectiva histórica, para facilitar, tanto la iniciación como la actualización de los profesionales de la salud en este importante campo de la ciencia.

## SURGIMIENTO DE LA NOMENCLATURA DEL SISTEMA HLA

En los años cuarenta y cincuenta del siglo xx, George Snell y col observaron que los injertos de piel entre ratones singénicos permanecían viables, mientras que se

---

rechazaban aquellos en los que el donante y el receptor no eran genéticamente idénticos.<sup>1,10,11</sup> Los resultados de estos estudios evidenciaron que la aceptación de un trasplante estaba determinada por genes que se transmitían según patrones de herencia mendelianos.<sup>12,13</sup>

Mediante experimentos con diferentes cepas de ratones consanguíneos, Snell evidenció que una única región génica o "locus principal de histocompatibilidad" era la responsable fundamental del rechazo agudo de los injertos. Debido a que este *locus* estaba relacionado con un gen del cromosoma 17 que codificaba un antígeno polimórfico de grupo sanguíneo o "antígeno II", esta región se nombró "histocompatibilidad 2 o H-2".<sup>10,13</sup>

Aunque inicialmente se pensó que este locus contenía un solo gen, mediante el análisis de las recombinaciones ocasionales que ocurrían durante los entrecruzamientos de diferentes cepas de animales se pudo elucidar que esta región del genoma contenía numerosos genes diferentes estrechamente relacionados, muchos de los cuales estaban involucrados en el rechazo de los injertos,<sup>14</sup> por lo que finalmente, en la década del setenta se nombró "complejo principal de histocompatibilidad".<sup>1,10</sup>

En 1968 se comprobó que diferentes cepas consanguíneas de ratones diferían en su capacidad para elaborar anticuerpos frente a antígenos iguales y que esta respuesta se heredaba con un patrón mendeliano dominante. Todos los genes relevantes de este carácter estaban localizados en el MHC y se denominaron genes de la respuesta inmunitaria (IR, del inglés *immune response*).<sup>10,15</sup>

Estos hallazgos, unidos a los trabajos que publicaron en 1974 Peter Doherty y Rolf Zinkernagel sobre la restricción por el MHC, llevaron a la conclusión de que el MHC controlaba no solo el rechazo de los injertos, sino también las respuestas inmunitarias a todos los antígenos proteicos.<sup>16,17</sup>

Los tipos de experimentos que se utilizaron para definir los genes del MHC en el ratón requerían consanguinidad por lo que no podían realizarse en seres humanos. Sin embargo, el desarrollo de las transfusiones de sangre y del trasplante de órganos supuso un importante avance para detectar y definir los genes que controlaban las reacciones de rechazo en los seres humanos.<sup>18</sup>

Jean Dausset y Jan van Rood comprobaron que los pacientes que rechazaban riñones o que después de las transfusiones manifestaban reacciones contra los leucocitos del donante, presentaban con frecuencia anticuerpos que reaccionaban con antígenos de la superficie leucocitaria, por lo que se acuñó el término HLA, que es el acrónimo en idioma inglés de "*human leukocyte antigens*" o "antígenos leucocitarios humanos".<sup>11</sup> Así, los primeros tres genes que se definieron por métodos puramente serológicos se nombraron HLA-A, HLA-B y HLA-C.<sup>10</sup>

Posteriormente se descubrió que los linfocitos T de un individuo proliferaban en respuesta a los leucocitos de otro sujeto, lo cual fue el fundamento de una técnica llamada "cultivo mixto de linfocitos" (MLR, del inglés *mixed lymphocyte reaction*), que se utilizó para precisar los genes que desencadenaban las reacciones alérgicas de los linfocitos T.<sup>8,18</sup>

El primer gen que se identificó a partir de esos estudios de respuesta celular se ubicó en una región adyacente al *locus* del HLA previamente descubierto y recibió el nombre de HLA-D. La proteína codificada por HLA-D se detectó mediante aloanticuerpos y se denominó "molécula relacionada con el HLA-D" o HLA-DR. Otros dos genes que también contribuían a las MLR estaban ubicados adyacentes

---

al HLA-D y codificaban proteínas similares estructuralmente a HLA-DR; estos se nombraron HLA-DP y HLA-DQ, por la proximidad alfabética de la P y la Q con la R.<sup>8,19</sup>

El *locus* HLA humano es equivalente al H-2 del ratón. Específicamente, los genes que se identificaron como determinantes del rechazo de injerto en ratones H2K, H2D y H2L se agrupan dentro del MHC de la clase I y son homólogos a los que se definieron en los humanos con pruebas serológicas: HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los genes IR del ratón, IA e IE equivalen a los que se descubrieron mediante las MLR y que se agrupan dentro del MHC de la clase II: HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ.<sup>10,18</sup>

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA HLA

Las moléculas HLA de la clase I son heterotrímeros que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas. Están formadas por una cadena pesada  $\alpha$ , una subunidad que no está codificada por genes del MHC llamada  $\beta$ 2-microglobulina y un péptido antigénico que permite la expresión estable de los tres componentes a nivel de la membrana celular.<sup>10</sup>

Las moléculas HLA de la clase II solo se encuentran de forma constitutiva en la superficie de las células dendríticas, los linfocitos B, los macrófagos y otros pocos tipos celulares. Son heterotrímeros formados por dos cadenas polipeptídicas denominadas  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificadas por genes del MHC, más un péptido antigénico que resulta imprescindible para la estabilización del complejo.<sup>10</sup>

Los linfocitos T CD8+ y T CD4+ solo pueden reconocer un péptido "antigénico" si este está unido a una molécula HLA propia, fenómeno que se conoce como "restricción por el MHC". Es por ello que el patrón de expresión de los antígenos HLA en los diferentes tipos celulares guarda relación con las funciones de cada una de estas subpoblaciones linfocitarias.<sup>10</sup>

Los linfocitos T CD8+ citolíticos reconocen los péptidos en el contexto de las moléculas HLA de la clase I y deben ejercer sus funciones efectoras sobre cualquier célula nucleada que exprese antígenos virales o tumorales. En cambio, los linfocitos T CD4+ cooperadores, que están restringidos por el HLA de la clase II, deben interactuar solo con un grupo de células especializadas.<sup>10</sup>

## GENÉTICA DEL SISTEMA HLA

Los individuos heterocigóticos expresan en todas las células nucleadas seis moléculas diferentes de la clase I, que contienen cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  derivadas de cada uno de los dos alelos de los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C. Estos alelos son codominantes al igual que los de la clase II.<sup>10,18</sup>

Para codificar las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las moléculas HLA de la clase II, los seres humanos heredan de cada progenitor un gen DPA1 y uno DPB1; un gen DQA1 y uno DQB1; y un gen DRA, un DRB1 y un DRB duplicado distinto que puede codificar a DRB3, 4 o 5. Cada individuo heterocigótico expresa generalmente seis u ocho alelos del MHC de la clase II, es decir, tres o cuatro de cada progenitor: un conjunto de HLA-DP, otro de HLA-DQ, y uno o dos de HLA-DR.<sup>10,18</sup>

El conjunto de alelos del MHC presente en cada cromosoma se denomina "haplotipo del MHC". Determinados alelos de diferentes *locus* se heredan

conjuntamente con más frecuencia de lo que cabría esperarse por una asignación al azar, fenómeno denominado "desequilibrio de ligamiento".<sup>10,18</sup>

Típicamente no hay mucha recombinación entre los genes de *locus* diferentes, por ejemplo DR $\alpha$  con DQ $\beta$ , y cada haplotipo tiende a heredarse como una sola unidad. Sin embargo, como algunos haplotipos contienen *locus* DRB adicionales que producen cadenas  $\beta$  que se ensamblan con DR $\alpha$ , y algunas moléculas DQ $\alpha$  codificadas por un cromosoma se pueden asociar a las DQ $\beta$  codificadas por el otro cromosoma, el número total de moléculas de la clase II que se expresa puede ser mucho mayor que seis.<sup>10,18</sup>

El MHC ocupa un segmento largo de ADN, de aproximadamente unas 3 500 kb, y se localiza en los humanos en el brazo corto del cromosoma 6, aunque como se precisó anteriormente, las moléculas de la clase I se asocian al expresarse a la subunidad  $\beta$ 2-microglobulina que proviene de un gen del cromosoma 15. Los genes de la clase I, HLA-A, HLA-B y HLA-C, se encuentran en la porción más telomérica del *locus* del HLA, mientras que los de la clase II son los más centroméricos.<sup>10,18</sup>

Dentro del *locus* de la clase II están localizados también los genes de varias proteínas que desempeñan funciones esenciales en el procesamiento del antígeno: el transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP, del inglés *transporter associated with antigen processing*), el complejo citosólico de proteasas, denominado proteosoma, una molécula similar a las de la clase II, que es heterodimérica y no polimorfa, llamada HLA-DM, entre otros.<sup>10,18</sup>

Entre el MHC de la clase I y II existen genes que codifican diversos componentes del sistema del complemento, tres citocinas relacionadas estructuralmente -factor de necrosis tumoral, linfotóxica  $\alpha$  y linfotóxica  $\beta$ -, y algunas proteínas del choque térmico. Los genes del MHC que codifican estas proteínas se han denominado genes del MHC de la clase III.<sup>10,18</sup>

Entre el HLA-C y HLA-A, existen muchos genes que se designan de una forma semejante a los de clase I, porque recuerdan a los genes de esta clase, pero que no son polimórficos. Algunos de estos genes codifican proteínas que se expresan asociadas a la  $\beta$ 2 microglobulina y se denominan moléculas de la clase IB. Tal es el caso de HLA-G, que puede tener una función en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos citotóxicos naturales, y de HLA-H que parece estar implicada en el metabolismo del hierro.<sup>10,18</sup>

La mayoría de las secuencias de las moléculas similares a la clase I son pseudogenes cuyas funciones no se conocen. Pudiera ser que durante la evolución actúen como una reposición de secuencias codificadoras, de forma que el extraordinario polimorfismo de las moléculas del MHC se haya generado por conversión génica y no por mutaciones puntuales.<sup>10,18</sup>

## SISTEMATIZACIÓN DE LA NOMENCLATURA DEL SISTEMA HLA

Las moléculas codificadas por los genes del MHC de todos los mamíferos presentan esencialmente la misma estructura y función, y como la nomenclatura aceptada está basada en homologías estructurales y de secuencia, se puede aplicar prácticamente a todas las especies vertebradas. No obstante, la designación de estos genes en las diferentes especies presenta particularidades que no se abordan en el presente trabajo.<sup>14,20,21</sup>

El Comité de Nomenclatura para los Factores del Sistema HLA, constituido por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el responsable de nombrar los nuevos genes y las secuencias de los alelos. La estandarización de las especificaciones antigénicas es controlada en los Talleres Internacionales de Histocompatibilidad en los cuales se realiza un intercambio de reactivos para tipificación y de líneas celulares.<sup>22,23</sup>

Desde que en el año 1958 se descubrió el primer isoantígeno HLA denominado inicialmente "Mac", los diferentes laboratorios iban nombrando las especificidades según su criterio, lo que trajo como consecuencia que un antígeno pudiera tener más de una designación. La recomendación inicial del grupo de expertos de la OMS fue la de implementar una nomenclatura única que consistiría en el prefijo "HL-A" seguido por número.<sup>8</sup>

Posteriormente, según se fueron descubriendo los genes MHC, se introdujeron las letras A, B, C, DP, DQ y DR a continuación del prefijo y se mantuvieron los números que se habían ido asignando originalmente. Esa es la razón por la cual existe, por ejemplo, HLA-A24, HLA-A25, HLA-A26 y HLA-B27, y no se encuentra un "HLA-A27".<sup>8</sup>

Cuando se demostraba que había reproducibilidad en la identificación de determinado antígeno se le daba una designación formal para que la utilizaran todos los grupos de investigación. Esta consistía en un número precedido por la letra "w" la cual se tomó de la palabra inglesa "*workshop*". Cuando se hacía evidente que había disponible suficiente antisuero para esa especificidad y la mayoría de los laboratorios tenían experiencia para detectarla, se eliminaba la "w".<sup>8,24</sup>

En 1987 se adoptó el convenio de utilizar un código de cuatro dígitos para distinguir los alelos HLA.<sup>25</sup> Desde entonces se hizo necesario ir agregando números adicionales, por lo que el nombre del alelo podía estar compuesto por cuatro, seis u ocho dígitos, en dependencia de su secuencia de bases nitrogenadas.<sup>26,27</sup>

Los primeros dos dígitos describían la familia del alelo, la cual correspondía frecuentemente con el antígeno que codificaba y que se identificaba por métodos serológicos. Por ejemplo, A\*01 correspondía con la especificidad antigénica A1. Los terceros y cuartos dígitos se asignaban por el orden en que sus secuencias habían sido determinadas; tal sería el caso de A\*0101 y A\*0102. Así, los alelos cuyos números diferían en los primeros cuatro dígitos, debían diferenciarse en una o más sustituciones de nucleótidos que cambiaban la secuencia de aminoácidos que codificaban.<sup>26</sup>

Por otra parte, los alelos que diferían solo por sustituciones de nucleótidos sinónimos en la secuencia codificadora, se distinguían por el uso de los quintos y sextos dígitos; por ejemplo, A\*010101.<sup>24</sup> Finalmente, los alelos que solo diferían por su secuencia de intrones o en las regiones no traducidas en las posiciones 5' y 3' que flanquean los exones e intrones, se distinguían por el uso de los séptimos y octavos dígitos. Así, podría nombrarse un alelo A\*01010101. Todos los ejemplos anteriores de alelos serían simplemente A1 identificados por métodos serológicos.<sup>26</sup>

Para algunos *locus* del HLA se identificaron más de 250 antígenos mediante análisis serológicos,<sup>28</sup> pero a raíz de los trabajos en el campo de la secuenciación se demostró que un antígeno simple definido con pruebas serológicas podía constar de múltiples variantes que diferían ligeramente.<sup>8</sup>

Ya en el año 2002 se reportaron más de 100 alelos en las familias A\*02, B\*15 y DPB1. Como cada campo estaba compuesto solo por dos dígitos, se adoptó el consenso de continuar las familias A\*02 y B\*15 como A\*92 y B\*95, respectivamente, y para DPB1 se comenzaron a asignar nombres "vacantes" dentro del sistema existente. Cuando se alcanzó DPB1\*9901, el próximo alelo se nombró DPB1\*0102 que estaba libre, después le siguieron DPB1\*0203, DPB1\*0302 y así sucesivamente.<sup>26,29</sup>

## ADOPCIÓN DE LA NOMENCLATURA ACTUAL

La nomenclatura vigente hasta el año 2010 presuponía que se podrían nombrar todos los alelos HLA que se irían descubriendo. Sin embargo, la práctica demostró que pronto se llegaría al máximo posible, por lo que en ese año se introdujo el uso de los dos puntos (:) para delimitar campos separados y se hicieron obligatorios los ceros de encabezamiento para los alelos ya descritos. Estos ceros se dejarían de agregar en los nuevos descubrimientos.<sup>6</sup>

Para cualquier familia que alcanzara los 100 alelos, se podría seguir numerando de forma secuencial, porque ya un campo no estaría limitado solo a dos dígitos. Por ejemplo después de A\*24:99 seguiría A\*24:100.<sup>26</sup>

Con la nueva nomenclatura del 2010 se decidió renombrar a A\*9201, A\*9202 y subsiguientes como A\*02:101, A\*02:102 y así sucesivamente. El mismo acuerdo se tomó para la serie B\*9501, B\*9502 y subsiguientes, que pasarían a ser B\*15:101, B\*15:102, y otros. Los nombres A\*02:100 y B\*15:100 permanecieron sin asignarse porque evidentemente nunca hubo "A\*9200" ni "B\*9500".<sup>26</sup>

También se renombraron los alelos de DPB1, por lo que DPB1\*0102 se convirtió en DPB1\*100:01; DPB1\*0203 en DPB1\*101:01; DPB1\*0302 en DPB1\*102:01; y otros. Para el resto de las familias que aún no habían llegado a cien alelos la conversión fue simplemente introducir el uso de los dos puntos. Así, por ejemplo, A\*01010101 se convirtió en A\*01:01:01:01 (figura).<sup>26</sup>

En la nueva nomenclatura se eliminó la "w" de los alelos HLA-C, pero esta letra se mantuvo en los nombres de antígenos HLA-C para evitar confusión con los factores del sistema del complemento y con los epítomos C1 y C2 de la molécula HLA. De esta forma HLA-Cw\*0103 se convirtió en HLA-C\*01:03, pero el antígeno continuó llamándose Cw\*01.<sup>26</sup>

En adición al nombre del alelo, la nomenclatura actual contempla sufijos que se pueden agregar para indicar el estado de expresión. Los alelos que no se expresan tienen el sufijo "N" por "nulo" (figura); los que se expresan en bajos niveles se indican con "L", de "low" y los que codifican proteínas solubles que no se anclan a la membrana presentan una "S" de "secretada".<sup>30</sup>

Aunque hasta abril del 2012 estos eran los únicos sufijos que se utilizaron, la nomenclatura actual también contempla la posibilidad de denotar con "C" para un producto que solo se expresa en el "citoplasma"; con "A" de "aberrante", cuando haya alguna duda de si en realidad se expresa alguna proteína; o con "Q" de "questionable" o "cuestionable", para mutaciones en el alelo que se conozca que afecten los niveles normales de expresión.<sup>30</sup>

Desde 1998, el repositorio oficial para las secuencias de los alelos HLA es la base de datos IMGT/HLA, la cual está disponible en el sitio <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>. En la revista "TissueAntigen" y en

<http://hla.alleles.org/> puede encontrarse la lista de los alelos con sus designaciones actuales y antiguas, así como la correspondiente especificidad serológica.<sup>26,31</sup> También existen programas de computación que automatizan la conversión de los nombres entre las nomenclaturas sucesivas.<sup>32</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein J. George Snell's first foray into the unexplored territory of the major histocompatibility complex. *Genetics*. 2001 Oct;159(2):435-9.
2. Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. *ClinTransl Med*. 2013 Feb;2(1):6. doi:10.1186/2001-1326-2-6.
3. Ryan SO, Cobb BA. Roles for major histocompatibility complex glycosylation in immune function. *Semin Immunopathol*. 2012 May;34(3):425-41.
4. Panter MS, Jain A, Leonhardt RM, Ha T, Cresswell P. Dynamics of Major Histocompatibility Complex Class I Association with the Human Peptide-loading Complex. *J Biol Chem*. 2012 Sep;287(37):31172-84.
5. Varney MD, Castley AS, Haimila K, Saavalainen P. Methods for diagnostic HLA typing in disease association and drug hypersensitivity. *Methods Mol Biol*. 2012;882:27-46.
6. Guarene M, Capittini C, De Silvestri A, Pasi A, Badulli C, Sbarsi I, et al. Targeting the Immunogenetic Diseases with the Appropriate HLA Molecular Typing: Critical Appraisal on 2666 Patients Typed in One Single Centre. *Biomed Res Int*. 2013;2013:904247. doi:10.1155/2013/904247.
7. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue Antigens*. 2012 Jul;80(1):1-11.
8. Tait BD. The ever-expanding list of HLA alleles: changing HLA nomenclature and its relevance to clinical transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Jan;25(1):1-8.
9. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Maeda Y, Ichinohe T, Ohashi K, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):566-77.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Major Histocompatibility Complex Molecules and Antigen Presentation to T Lymphocytes. *Cellular and Molecular Immunology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2010. p. 109-38.
11. Raju TN. The Nobel chronicles. 1980: George Davis Snell (1903-96); Jean Baptiste Dausset (b 1916); Baruj Benacerraf (b 1920). *Lancet*. 1999 Nov 13;354(9191):1738.
12. Staats J. Bibliography of George D. Snell. *Transplant Proc*. 1970 Mar;2(1):174-8.



13. Russell ES. A history of mouse genetics. *Annu Rev Genet.* 1985;19:1-28.
14. Paigen K. One hundred years of mouse genetics: an intellectual history. I. The classical period (1902-1980). *Genetics.* 2003 Jan;163(1):1-7.
15. Talmage DW. Historia de la inmunología. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Inmunología Básica y Clínica.* 9na ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 1998. p. XVII-XXIV.
16. Kusnierczyk P. Better late than never: discovery of MHC restriction awarded with the Nobel Prize after 22 years (Nobel Prize for physiology or medicine in 1996). *Postepy Biochem.* 1997;43(2):66-72.
17. Ada G. Twenty years into the saga of MHC-restriction. *Immunol Cell Biol.* 1994 Dec;72(6):447-54.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Complejo Principal de Histocompatibilidad. Inmunología Celular y Molecular.* 6th ed. Barcelona: Elsevier/Saunders; 2009. p. 97-112.
19. Albert E, Amos DB, Bodmer WF, Ceppellini R, Dausset J, Kissmeyer-Nielsen F, et al. Nomenclature for factors of the HLA system-1977. *Transplantation.* 1978 May;25(5):272-5.
20. Paigen K. One hundred years of mouse genetics: an intellectual history. II. The molecular revolution (1981-2002). *Genetics.* 2003 Apr;163(4):1227-35.
21. de Groot NG, Otting N, Robinson J, Blancher A, Lafont BA, Marsh SG, et al. Nomenclature report on the major histocompatibility complex genes and alleles of Great Ape, Old and New World monkey species. *Immunogenetics.* 2012 Aug;64(8):615-31.
22. Nomenclature for factors of the HLA system. *Bull World Health Organ.* 1975;52(3):261-5.
23. Marsh SG, WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2013. *Hum Immunol.* 2013 Jul 20. pii: S0198-8859(13)00206-1. doi:10.1016/j.humimm.2013.07.005.
24. New nomenclature for the HLA system. *J Immunol.* 1976 Feb;116(2):573-4.
25. Nomenclature for factors of the HLA system, 1987. *Tissue Antigens.* 1988 Oct;32(4):177-87.
26. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens.* 2010 Apr;75(4):291-455.
27. Bodmer WF. HLA: what's in a name? A commentary on HLA nomenclature development over the years. *Tissue Antigens.* 1997 Mar;49(3 Pt 2):293-6.
28. McCluskey J, Kanaan C, Diviney M. Nomenclature and serology of HLA class I and class II alleles. *Curr Protoc Immunol.* 2003 Feb;Appendix 1:Appendix 1S.

29. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens*. 2002 Nov; 60(5): 407-64.

30. IMGT/HLA. Nomenclature for Factors of the HLA System. 2013 [Citado 2013]; Disponible en: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>

31. Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res*. 2012 Jan; 41(Database issue): D1222-7.

32. Mack SJ, Hollenbach JA. Allele Name Translation Tool and Update Nomenclature: software tools for the automated translation of HLA allele names between successive nomenclatures. *Tissue Antigens*. 2010 May; 75(5): 457-61.

Recibido: 27 de junio de 2013.

Aprobado: 9 de agosto de 2013.

Dr. *Arturo Chang Monteagudo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)