

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD DEL HUMANO. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

Luis Caraballo, Beatriz Martínez
Universidad de Cartagena

Abreviaturas usadas en este capítulo

- CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA: Células presentadoras de antígenos
HLA: Antígenos leucocitarios humanos
kDa: Kilodalton
LB: Linfocitos B
li: Cadena invariante
LT: Linfocito T
TAP: Transportadores asociados al procesamiento de antígenos
TCR: Receptor del linfocito T
TNF: Factor de necrosis tumoral

INTRODUCCIÓN

Una propiedad importante del sistema inmune es su capacidad de identificar señales potencialmente nocivas para el organismo, lo cual se deriva en parte de la capacidad para distinguir las moléculas "propias" de las "extrañas". Para esto, se requiere de la

interacción de distintas células y moléculas, entre las cuales están el TCR y las moléculas codificadas por un grupo de genes estrechamente ligados que conforman el CMH. Dichas moléculas, que se localizan en la membrana celular, se identificaron inicialmente como antígenos leucocitarios que inducían el rechazo a los injertos y la producción de aloanticuerpos en mujeres multíparas; de allí, el nombre de HLA que comúnmente se le da a este grupo de genes y moléculas en el humano. El CMH constituye el sistema genético más polimórfico que se conozca en los vertebrados y actualmente se considera que su principal función biológica es la presentación de antígenos a los LT durante el desarrollo del sistema inmune y durante la respuesta inmune adquirida, aunque también tienen un importante papel en la respuesta inmune innata.

En este capítulo se describirán varios aspectos generales de este complejo genético, incluyendo su participación en el procesamiento y la presentación de los antígenos al LT.

MOLÉCULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las moléculas del CMH, clase I y clase II son glicoproteínas de membrana formadas por dos cadenas, las cuales participan en condiciones diferentes en la presentación antigénica. En las moléculas del CMH clase I, sólo una de las cadenas es polimórfica mientras que en las clase II ambas cadenas exhiben algún grado de polimorfismo. Debido al alto grado de polimorfismo, las moléculas del CMH actúan como antígenos para individuos de la misma especie (aloantígenos) y por lo tanto son capaces de inducir una respuesta inmune, de allí que se conozcan corrientemente como "antígenos CMH". Esto les confiere una gran importancia práctica en medicina, ya que son la causa principal del rechazo de algunos trasplantes, como el de riñón y médula ósea.

Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I

Las moléculas del CMH clase I se encuentran distribuidas sobre la membrana de todas las células nucleadas del organismo. Son glicoproteínas formadas por una cadena pesada (α) de 44 kDa (están codificadas por los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C que se encuentran en el cromosoma 6), la β_2 -microglobulina

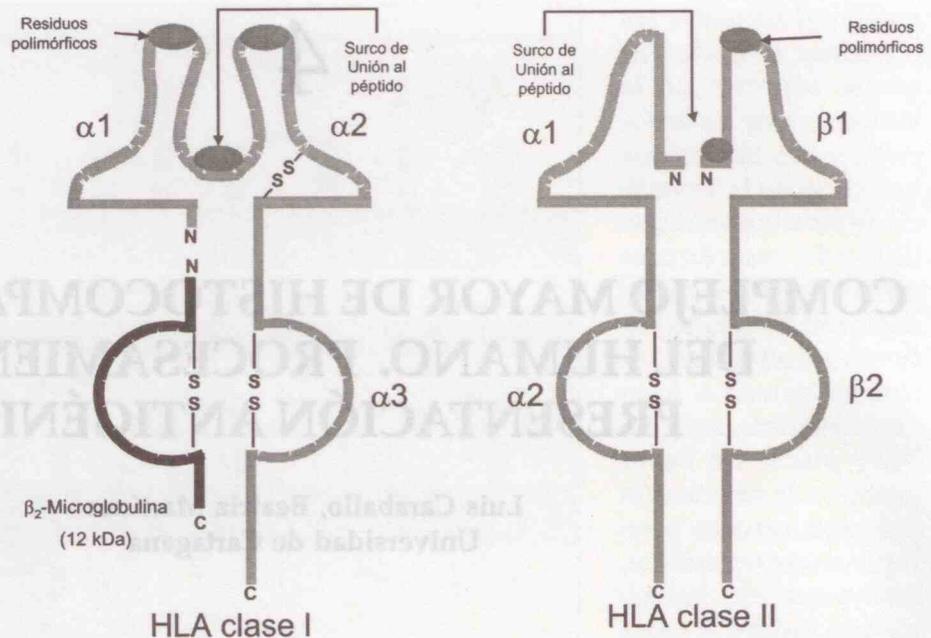


Figura 1. Representación esquemática de las moléculas HLA clase I y clase II.

y un péptido endógeno. El gen de la β_2 -microglobulina se encuentra en el cromosoma 15. La cadena α posee tres dominios extracelulares designados como $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (Figura 1). La síntesis de ambas cadenas, se lleva a cabo en el retículo endoplásmico, en donde luego de ser glicosilada se acopla de manera no covalente con la β_2 -microglobulina. La región polimórfica de la cadena α está formada por los dominios globulares $\alpha 1$ y $\alpha 2$ en donde se encuentra el extremo amino terminal. El dominio $\alpha 3$, que se encuentra más próximo a la región transmembrana, conjuntamente con la β_2 -microglobulina conforman la región conservada de esta molécula. La cadena α también posee un dominio intracitoplasmático donde se encuentra el extremo carboxilo terminal.

Por estudios de cristalografía y difracción de rayos X se pudo detectar que en la interfase entre los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se forma una hendidura denominada el surco de unión al

péptido; además, se observó que la unión de un péptido al surco es necesario para que se adquiriera la conformación estable de este heterodímero en el retículo endoplásmico. La conformación de este surco sólo permite que se carguen péptidos de 9 residuos de aminoácidos, siendo los residuos de anclaje los aminoácidos hidrofóbicos ubicados en sus extremos amino y carboxiterminal. Las moléculas clase I presentan al LT péptidos derivados de antígenos de la propia célula (endógenos) y de aquellos microorganismos que, como los virus, emplean la maquinaria metabólica del citoplasma de la célula para reproducirse.

Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II

Su distribución celular está restringida fundamentalmente a los LB, monocitos, células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos y LT activados. Estas moléculas corresponden también a glicoproteínas de membrana y son complejos heterodiméricos constituidos por una cadena α y una cadena β que forman dímeros en la membrana celular unidos entre sí de forma no covalente (Figura 1). Ambas cadenas son codificadas por los genes del HLA de la región clase II (DR, DQ y DP) en la misma región genética que los clase I; esto constituye el haplotipo del CMH. La cadena α con sus dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ es la menos polimórfica, mientras que son las cadenas β las que expresan el gran polimorfismo de estas moléculas. En el dominio $\beta 1$ los residuos polimórficos se localizan en tres regiones llamadas regiones hipervariables. Al igual que sucede en el CMH-I, los antígenos clase II también tiene un surco de unión al péptido, el cual se forma de la interfase entre los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$. Esta región es el sitio de reconocimiento de los antígenos por el TCR. Las moléculas clase II se

unen a la membrana celular por su porción transmembrana y al igual que las clase I, presentan una región intracitoplasmática con sitios de fosforilación.

Las moléculas del CMH clase II pueden albergar péptidos de 13 a 17 aminoácidos. Los residuos de anclaje son los aminoácidos de las posiciones centrales del péptido que hacen contacto con las cadenas laterales de los aminoácidos de las hélices α de los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$. De allí se desprende que si la composición de aminoácidos del surco varía como resultado del polimorfismo de los genes que codifican las moléculas del CMH, la diversidad de péptidos que se pueden unir al surco también variará.

Los CMH clase II presentan péptidos que proceden de afuera de la célula presentadora de antígeno y por eso se denominan "exógenos". Entre estos últimos están, los derivados de bacterias, hongos, parásitos y otros microorganismos o proteínas que son fagocitados o endocitados por las CPA.

GENES DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El CMH es un complejo genético formado por un grupo de genes estrechamente ligados, localizados en una extensión de 3.6 Mb del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) del humano. La región del CMH se caracteriza por tener una alta densidad génica, alto grado de polimorfismo y de desequilibrio de ligamiento. Se ha subdividido en tres subregiones genéticas (I, II y III), cada una de las cuales codifica para moléculas distintas en cuanto a distribución celular, estructura química, función y forma de detección (Figura 2).

Dentro de estas subregiones, los genes están ubicados en diferentes loci (sitios donde se ubican los genes en el cromosoma). En la región clase I, los loci denominados con las letras A, B y C codifican las moléculas del CMH clase I. Los loci D, con sus subregiones DR, DQ y DP codifican para las moléculas clase II. Por otro lado, los genes de la región clase III codifican para proteínas solubles que hacen parte del sistema del complemento (C2, factor B, C4A, C4B), algunas enzimas como la 21-hidroxilasa y citoquinas como el TNF.

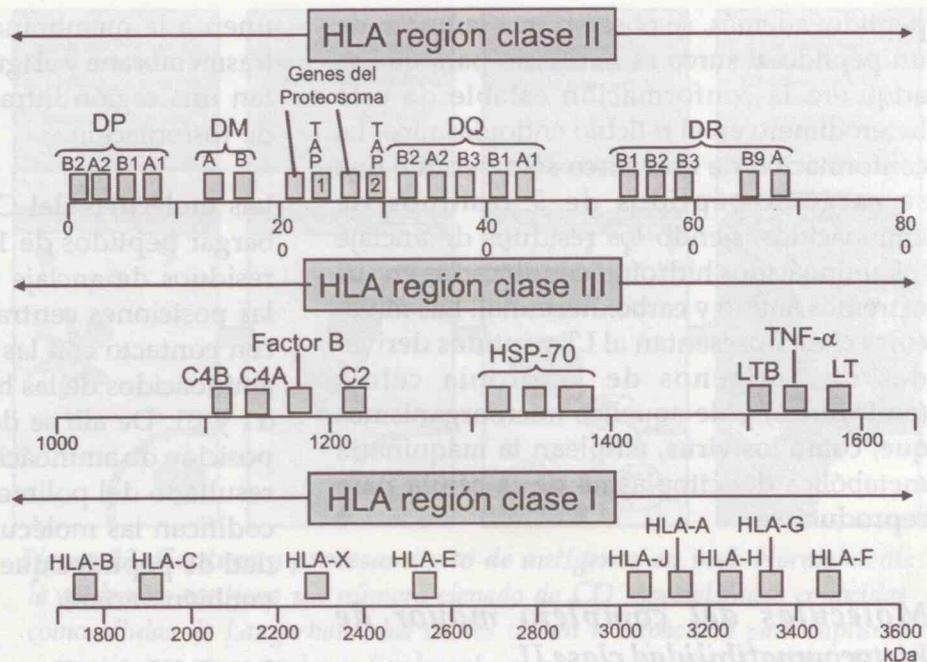


Figura 2. Mapa del complejo mayor de histocompatibilidad humano, HLA

Los genes del CMH se heredan de manera codominante, con un patrón de segregación mendeliano. Su principal característica es el alto grado de polimorfismo, es decir que existen muchos alelos (variantes) de cada uno de esos genes, siendo distinta su frecuencia entre algunas poblaciones de humanos y generando una gran heterocigocidad. Se han reconocido 250 alelos en el locus CMH-A, 511 en el locus CMH-B, lo que lo convierte en el gen más polimórfico del genoma humano, y 118 en el CMH-C. Cada una de estas variantes o alelos se expresará como una cadena α distinta en la membrana celular, acompañada de la cadena invariante de β_2 -microglobulina.

En el caso de la región clase II, los dos genes que codifican para las cadenas que conforman la molécula del CMH son polimórficos, de modo que el polimorfismo en las cadenas

polipeptídicas de la membrana estará dado por combinaciones de dos polimorfismos. Las moléculas del CMH-DR, por ejemplo, estarán conformadas por las combinaciones de una cadena α , poco variable, codificada por el gen DRA, y dos opciones de cadenas β muy polimórficas, codificadas por los genes DRB1 y DRB3. La combinación de la cadena α y la cadena β /DRB1 forma la proteína DRB1, de la cual se conocen más de 260 variantes. La combinación de la cadena α con la cadena β /DRB3 forma las moléculas designadas del DRB2 al DRB9, de las cuales se conocen 75 variantes.

La subregión CMH-DQ codifica una cadena α polimórfica (22 alelos, gen CMH-DQA) y una cadena β también polimórfica (53 alelos, gen CMH-DQB). Las combinaciones de dichas moléculas formarán las distintas proteínas CMH-DQ. El gen CMH-DPA codifica una cadena α polimórfica (20 alelos) y el CMH-DPB una cadena β con 100 alelos, cuyas combina-

ciones darán como resultado moléculas CMH-DP en la membrana celular.

Se da por entendido que esta gran cantidad de variaciones polimórficas (con las posibles opciones de proteínas del CMH de membrana) se encuentran distribuidas entre la totalidad de la población humana, pero cada persona tendrá un juego preciso de moléculas del CMH en sus células, resultado de las posibles combinaciones de genes heredados de sus padres y con el potencial suficiente de unir un gran repertorio de péptidos antigénicos.

Al igual que otras regiones del genoma, con frecuencia sucede que los alelos de varios genes del CMH se heredan en bloque, conformando haplotipos, o sea, un conjunto de alelos localizados en un mismo segmento del cromosoma. Cada individuo heredará entonces un haplotipo proveniente del padre y otro de la madre. Los genes de la región clase I y de la clase II están muy próximos entre sí, de manera que la frecuencia de recombinaciones es muy baja y esto explica en parte la existencia de los haplotipos.

Otros genes del complejo mayor de histocompatibilidad

Existen otros genes en la región del CMH que no presentan antígenos directamente, sino que intervienen en el procesamiento antigénico (Figura 2). Los genes *tap1* y *tap2* por ejemplo, codifican proteínas transportadoras de péptidos endógenos desde el citosol al retículo endoplásmico, por lo cual son esenciales para la presentación de péptidos endógenos unidos al CMH-I. Los genes *lmp2* y *lmp7* codifican para subunidades de bajo peso molecular que conforman el proteosoma, una estructura macromolecular que a su vez interviene en la degradación de proteínas anómalas o extrañas; este

proteosoma constituye la maquinaria para el procesamiento de antígenos endógenos en el citoplasma. De igual manera, los productos del locus CMH-DM se incluyen en la dinámica del procesamiento de antígenos exógenos, como se verá más adelante.

FUNCIONES DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El principal papel biológico de las moléculas del CMH es el de presentar péptidos a los LT, lo cual es esencial para que se desarrolle la respuesta inmune adquirida o adaptativa. De igual manera, la región clase III tiene genes que codifican para proteínas importantes del sistema del complemento y de esta manera participa en la respuesta inmune innata.

La presentación de los péptidos al LT ocurre inicialmente en el timo durante el proceso de maduración linfocitaria, lo que permite que sean seleccionados positiva o negativamente, de acuerdo a la afinidad que el receptor del LT tenga por los péptidos del mismo organismo, que reconoce en ese proceso de maduración. Inicialmente, los timocitos son seleccionados en la corteza tímica de acuerdo a su capacidad de reconocimiento del complejo CMH-péptido. Luego, y a medida que estas células se desplazan hacia la médula del timo, ocurre una segunda ronda de selección intratímica, en la que los LT que poseen un receptor con alta afinidad por un complejo CMH-péptido son eliminados (delección o selección negativa) al unirse a dicho complejo; en el repertorio ya no habrá linfocitos capaces de reaccionar contra ese péptido. Por otro lado, si el TCR reconoce un péptido con moderada afinidad (digamos que con la afinidad apropiada para que suceda el fenómeno), este linfocito será seleccionado positivamente, es decir hará parte del repertorio de LT en la periferia. Aque-

llos LT cuyos TCR no se unan a ningún péptido también serán eliminados. Los mecanismos por los cuales se eliminan algunos linfocitos y sobreviven otros se han estudiado con detalle pero no son el objetivo de este capítulo.

Los LT seleccionados positivamente se distribuyen en el organismo y posteriormente serán activados cuando las moléculas del CMH, ya sean clase I o clase II, le presenten péptidos "extraños". En este caso el LT se activa y desarrolla el programa de una respuesta inmune específica, el cual incluye proliferación, diferenciación hacia células efectoras, síntesis de citoquinas, perforinas, etc. Los $LT\alpha/\beta$ $CD8+$ reconocen preferencialmente los péptidos presentados por las moléculas del CMH clase I, mientras que los $LT\alpha/\beta$ $CD4+$ reconocen aquellos péptidos presentados por las moléculas del CMH clase II. Esta selectividad (denominada restricción HLA) se debe a un condicionamiento adquirido en el timo y también a las interacciones de los correceptores $CD8$ y $CD4$ con las moléculas clase I y II, respectivamente. El estudio de las vías de procesamiento de los antígenos ha revelado otras causas de esta selectividad de los LT.

VÍAS DE PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO

El sistema inmune funciona identificando señales (estímulos) del ambiente interno y del medio externo que rodea al organismo, lo cual efectúa por intermedio de receptores. Para que estas señales (digamos las inducidas por los antígenos, también llamadas "estímulos antigénicos") puedan ser identificadas y transmitidas al interior de las células, se necesita que sean presentadas de manera que se adapten a las propiedades físicas y biológicas de los receptores. Los LT son incapaces de identificar a un microorganismo completo, por muy pe-

queño que este sea. El TCR sólo puede identificar pequeños fragmentos de proteínas, es decir péptidos y éstos deben estar unidos a las moléculas del CMH.

Mediante el procesamiento antigénico, los antígenos son degradados en pequeños péptidos en diferentes organelas al interior de las células. Generalmente esto se lleva a cabo en las CPA como los macrófagos y las células dendríticas, las cuales están especializadas para esa función por lo que se denominan CPA "profesionales". Sin embargo, cualquier célula infectada por un virus será capaz de presentar los péptidos virales a los LT citotóxicos mediante sus moléculas del CMH clase I.

Se han descrito dos vías clásicas de procesamiento de los antígenos; la citosólica que se realiza para aquellos microorganismos que, como los virus, se replican intracelularmente, y la endosómica que tiene lugar para microorganismos o antígenos que han sido fagocitados o endocitados del medio externo, empleando vesículas especializadas. Como se ha mencionado, este procedimiento es necesario para que el LT pueda desarrollar una respuesta inmune específica.

La naturaleza del antígeno determina el tipo de vía de procesamiento a utilizar. Por ejemplo, los antígenos generados a partir de patógenos que se reproducen en el citoplasma serán procesados por la vía citosólica, como es el caso de las proteínas virales; los péptidos resultantes son presentados por las moléculas CMH clase I a los LT citotóxicos $CD8+$. De otro lado, las proteínas exógenas, generalmente de microorganismos fagocitados por macrófagos o células dendríticas serán procesadas por la vía endosomal. Los péptidos resultantes son presentados por las moléculas CMH clase II a los LT $CD4+$.

A pesar de las claras diferencias entre las dos vías, existen evidencias que péptidos derivados de microorganismos exógenos pueden ser presentados por moléculas CMH clase I (presentación cruzada, "cross-presentation") debido a la fusión de una parte de membrana del retículo endoplásmico y el fagosoma. Esto significa, que la respuesta inmune considerada exclusiva contra los microorganismos intracelulares (la de los LT citotóxicos CD8+), se puede extender a una serie de patógenos exógenos tales como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Brucela abortus* y *Leishmania*.

Vía de procesamiento citosólica

Por esta vía se efectúa la degradación de antígenos virales en pequeños péptidos (Figura 3). Cuando una célula es infectada por un virus, éste utiliza la maquinaria de síntesis de la célula para producir sus proteínas que serán exportadas hacia el citosol, para formar nuevas partículas virales que salen al espacio extracelular para seguir infectando nuevas células en el tejido. En el citosol de la célula se encuentra el proteosoma, complejo multicatalítico formado por 7 anillos de proteólisis, que se encarga de degradar las proteínas en pequeños péptidos de distintos tamaños. Posteriormente, estos péptidos son transportados al interior del retículo endoplásmico mediante el complejo transportador TAP1/TAP2, para pos-

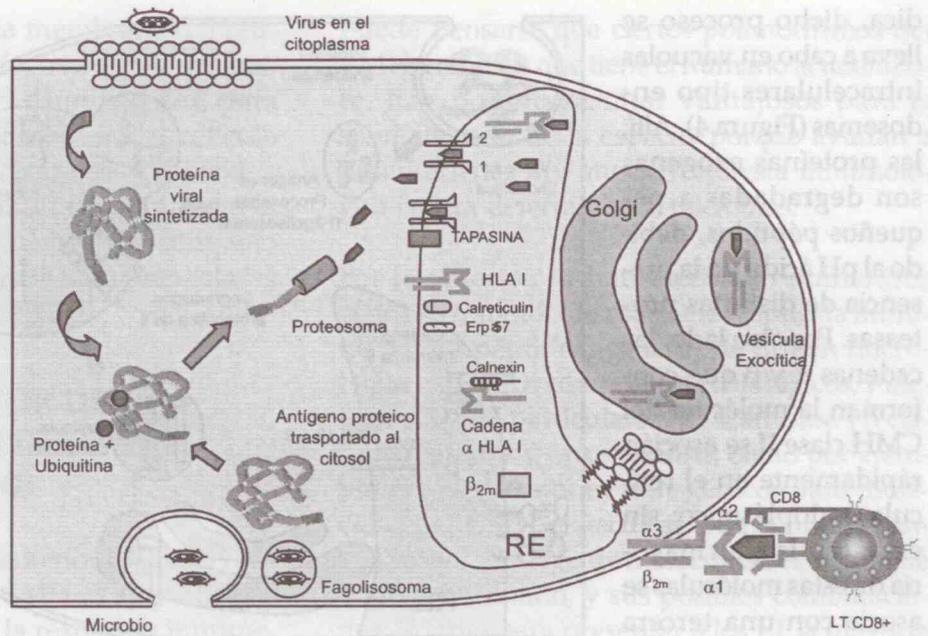


Figura 3. Vía de presentación antigénica en el contexto de las moléculas HLA clase I.

teriormente asociarse con la molécula CMH clase I.

La cadena α de la molécula clase I, antes de asociarse a la β-2-microglobulina, está acompañada de una proteína chaperona, llamada calnexina, que se disocia después que ha ocurrido el ensamblaje del heterodímero clase I. Luego, otras moléculas chaperonas llamadas calreticulina, erp57 y tapasina la acompañan y permite su asociación con el transportador TAP y la posterior carga del péptido en el surco del CMH. El complejo trimolecular (cadena α, β₂-microglobulina y péptido viral) viaja a través de vesículas secretoras hacia la membrana celular en donde el péptido es presentado al LT CD8+ citotóxico (Figura 3).

Vía de procesamiento endosómica

Por esta vía se produce la degradación de antígenos extracelulares y como su nombre lo in-

dica, dicho proceso se lleva a cabo en vacuolas intracelulares tipo endosomas (Figura 4). Allí, las proteínas exógenas son degradadas a pequeños péptidos, debido al pH ácido y a la presencia de distintas proteasas. Por otro lado, las cadenas α y β que conforman la molécula del CMH clase II se asocian rápidamente en el retículo endoplásmico; sin embargo, la gran mayoría de estas moléculas se asocia con una tercera proteína denominada li, que recibe este nombre por no presentar polimorfismos. Esta molécula, impide la unión de otros péptidos que se encuentren en el retículo endoplásmico o en el aparato de Golgi; además, direcciona la molécula del CMH clase II para continuar dentro de la vía endocítica.

El complejo que se forma finalmente en el retículo endoplásmico estará formado por tres dímeros α - β unidos a un trímero de la li, debido a la conformación estructural de esta última. De esta manera, el complejo viaja a través de vesículas hacia un compartimento endosómico denominado compartimento clase II que posee características bioquímicas diferentes a los endosomas. Allí, la proteína li empieza a ser degradada y solamente permanece unido a la molécula clase II un péptido denominado CLIP y que ocupa precisamente el surco de unión al péptido antigénico. Los endosomas en los cuales se ha degradado el antígeno exógeno se fusionan con el compartimento clase II y de esta manera se

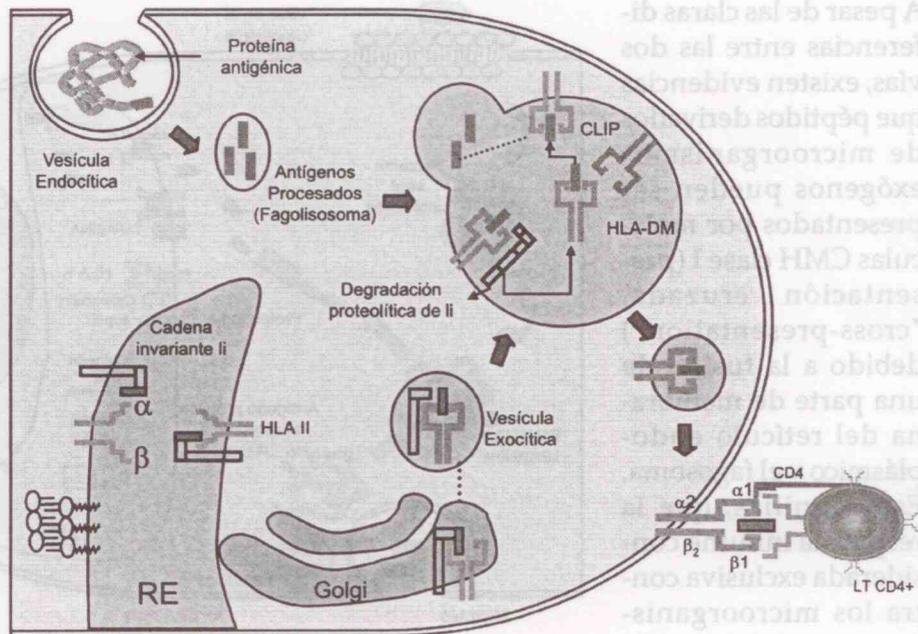


Figura 4. Vía de presentación antigénica en el contexto de las moléculas HLA clase II.

hace el intercambio del fragmento CLIP por el péptido antigénico.

Lo anterior se lleva a cabo por la acción de la molécula CMH-DM, un heterodímero formado también por dos cadenas polipeptídicas, α y β , muy parecidas a las moléculas del CMH clase II clásicas. Una vez se ha cargado el péptido en el surco, las moléculas del CMH clase II son transportadas a la superficie celular para presentarle dichos péptidos al LT CD4+ ayudador (Figura 4).

Vía "cruzada" de procesamiento antigénico

Recientemente se ha demostrado que en macrófagos y en células dendríticas, los endosomas permiten el escape de proteínas exógenas, las cuales son procesadas en el citosol por el proteosoma. Lo anterior ocurre como consecuen-

cia de una fusión entre la membrana del retículo endoplásmico y el fagosoma; de tal manera, que actúan tanto el complejo TAP, para transportar el péptido al interior del retículo endoplásmico, como las chaperonas calnexina y erp57 en el paso de unión del péptido a la molécula del CMH clase I. Luego, el complejo se traslada hacia la superficie para presentar el péptido al LT CD8+ citotóxico.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y LA RESPUESTA INMUNE

Como se ha mencionado anteriormente, la función mejor conocida del CMH es su participación en la generación de la respuesta inmune, lo cual se hace por lo menos en dos niveles: en el timo, durante el período en que se establece la tolerancia central y en el sistema inmune periférico durante el contacto con antígenos ambientales. Es difícil entonces encontrar un aspecto de la respuesta inmune adquirida que no se relacione con el CMH. Aunque los mecanismos mediante los cuales ejerce esta función primordial no están totalmente esclarecidos, actualmente se consideran varias hipótesis sobre su influencia en la evolución de la respuesta inmunológica, así como en la regulación y especificidad de dicha respuesta.

Al ser moléculas polimórficas (es decir que varían en su composición de aminoácidos, lo cual implica un cierto grado de variación estructural del sitio de unión al péptido), el tipo de péptidos que unen dependerá de ese polimorfismo, ya que la unión depende de interacciones entre los aminoácidos del surco y los del péptido. Es lógico pensar entonces, que habrá péptidos que se unen muy bien a ciertas variantes (alelos) del CMH y otros que lo hacen menos eficientemente. Asumiendo que la calidad de la respuesta inmune dependa del grado de unión del péptido,

puede pensarse que ciertos polimorfismos del CMH, como los que tiene el humano actualmente, han podido resultar ventajosos para la sobrevivencia de la especie, porque ayudan a desencadenar una mejor respuesta inmunológica contra determinados microbios.

Por lo anterior, se han efectuado numerosos estudios tratando de asociar la respuesta inmune contra péptidos, ya sean de origen microbiano o de otros componentes biológicos, y alelos del CMH particulares, ya sean clase I o clase II. De estos y otros análisis, como por ejemplo el uso de ratones transgénicos para moléculas del CMH específicas, se ha podido entender que el juego de moléculas del CMH que tiene un humano, y sus posibles combinaciones, le sirve para presentar a los LT la mayoría de los péptidos, casi siempre de manera exitosa en cuanto a la respuesta inmune protectora se refiere. Además, la posibilidad de que un determinado polimorfismo del CMH influya en la selección positiva o negativa de los LT en el timo, condicionando el repertorio de LT circulantes y en consecuencia determinando la amplitud y calidad de la respuesta inmune también se ha explorado y los resultados indican que eso parece ser cierto, al menos para el caso de ciertos virus que infectan al ratón.

EL IMPACTO DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN MEDICINA

La existencia de enfermedades en donde la respuesta inmune resulta nociva para el organismo, como las autoinmunes y las alérgicas, involucra a las moléculas del CMH en un campo de mucha importancia en medicina. Cualquiera que sea el origen de esos trastornos, se manifiestan como una respuesta inmune contra antígenos a los cuales son tolerantes la mayoría de los individuos. Por tratarse de respues-

tas inmunes específicas, se ha pensado que tal vez algún tipo particular de moléculas del CMH esté influyendo en el origen y desarrollo de la alteración, ya sea en el timo, en el momento de establecer la tolerancia central, o en la periferia, durante la inducción de la respuesta inmune o la regulación de ella. En consecuencia, se han efectuado muchos estudios tratando de encontrar asociaciones entre genes y moléculas del CMH con la respuesta inmune contra autoantígenos o contra alérgenos, y de manera más general entre genes del CMH y diferentes enfermedades. Los resultados muestran que, en efecto, hay ciertas asociaciones que indican un posible papel de los polimorfismos del CMH y la presencia de algunas enfermedades, sin que eso signifique que las moléculas del CMH o los genes que las codifican sean necesarios y suficientes para que se produzcan dichas enfermedades.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Abbas A, Lichtman A. The Major Histocompatibility Complex. In Cellular and Molecular Immunology. Fifth Edition; Saunders, Philadelphia. 2003;65-80
2. Abbas A, Lichtman A. Antigen Processing and presentation to T Lymphocytes. In Cellular and Molecular Immunology. Fifth Edition; Saunders, Philadelphia. 2003;81-104
3. Guernonprez P, Saveanu L, Kleijmeer M, Davoust J, van Endert P, Amigorena S. ER-phagosome fusion defines an MHC Class I cross-presentation compartment in dendritic cells. Nature 2003;425:397-402
4. Houde M, Bertholet S, Gagnon E et al. Phagosomes are competent organelles for antigen cross-presentation. Nature 2003;425:402-406
5. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M. Antigen Presentation to T Lymphocytes. In Immunobiology. Fifth Edition; Garland Publishing, NY, 2001;155-184
6. Klein J, Sato A. Advances in Immunology. The HLA System, First of two parts. N Eng J Med 2000;343:702-709
7. Martínez B, Caraballo L, Hernández M, Valle R, Avila M, Iglesias A. HLA-B27 subtypes in patients with ankylosing spondylitis (AS) in Colombia. Rev Invest Clin 1999;51:221-226
8. Martínez B, Caraballo L. Los genes TAP y LMP2 en el asma alérgica. Biomédica 1997;17:213-218
9. Messaoudi I, Guevara J, Dyal R, LeMaout J, Nikolich-Zugich J. Direct Link Between *mhc* Polymorphism, T Cell Avidity, and Diversity in Immune Defense Science 2003; 298: 1797-1800
10. Mungall A, Palmer S, Sims S, et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. Nature 2003;425:805-811