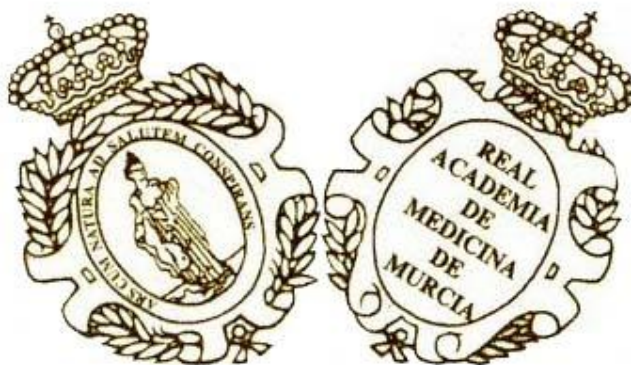




REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE
MURCIA

SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO 2022

LECCIÓN DOCTRINAL

**“ELOGIO DE LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD:
MOLÉCULAS
PARA LA VIDA, MOLÉCULAS PARA EL AMOR”**

EXCMA SRA

María del Rocío Álvarez López
ACADÉMICA DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE
LA REGIÓN DE MURCIA

3 de febrero de 2022
MURCIA

Excelentísima Señora Presidente de la real Academia de Medicina y Cirugía de la
Región de Murcia
Exmos e Ilmos Académicos
Exmos e Ilmas Autoridades
Amigas y amigos
Señoras y señores

*“La ciencia no es solo una disciplina de la razón sino
también del romance y de la pasión”
Stephen Hawkins*

Me dispongo como es preceptivo, a cumplir esta tarde con el ineludible deber de dar lectura a la lección doctrinal que abre las actividades del curso 2022. Un deber que, según los estatutos de esta Real Academia de Medicina y Cirugía de la región de Murcia, me ha correspondido por riguroso orden de antigüedad y que, yo asumo con responsabilidad y agradecimiento por la generosa acogida que en su día me otorgó esta Bicentennial Institución.

Desde que recibí este encargo tuve claro que, mi intervención debía versar sobre el **modelo biológico** que ha ocupado la mayoría de estudios en que me he visto implicada durante mi carrera profesional, el amplio abanico de moléculas inmunogénicas que, por su capacidad para estimular potentes respuestas inmunitarias cuando los tejidos o la sangre de individuos diferentes se ponen en contacto, fueron inicialmente denominados **Antígenos de Histocompatibilidad**.

INTRODUCCIÓN

Los **Antígenos de Histocompatibilidad** cumplen también un papel crítico en diversas otras funciones de carácter inmunitario y no inmunitario y son codificados por un complejo sistema genético, el Complejo Mayor de Histocompatibilidad o MHC (del inglés, *Major Histocompatibility Complex*). En humanos, este complejo se representa con el acrónimo HLA siglas derivadas del inglés, **Human Leucocyte Antigens** o antígenos leucocitarios humanos, debido a que su presencia fue primeramente detectada en los glóbulos blancos de la sangre. Antígenos que, a día de hoy, no deben confundirse con los **antígenos de diferenciación** posteriormente descritos y que, identifican las distintas estirpes de leucocitos. Las siglas MHC se utilizan de modo general para referirse a cualquier Complejo Mayor de Histocompatibilidad presente en todos los vertebrados, mientras que el termino HLA se reserva para referirse a ese complejo genético en humanos^{1,2} y así lo haré yo en esta intervención.

En ambos casos, se trata de un sistema genético complejo y diverso, cuyos productos proteicos se expresan en la mayoría de células nucleadas del organismo y son esenciales para el reconocimiento específico y distinción entre los agentes ajenos y los propios de cada individuo por parte del Sistema Inmunitario (SI), mecanismos distintivos que evitan que la acción del SI de un organismo dañe a sus propias células y determinan la histocompatibilidad³. Por estas razones, el MHC se considera eje mágico y primordial del Sistema Inmunitario que, como la palabra en el lenguaje, es ese hilo

de seda suave que entreteje la compleja urdimbre de procesos que dan como resultado el milagro de la respuesta inmunitaria adaptativa que estimula los mecanismos defensivos específicos. Y desde luego, un modelo trascendente para la definición de la propia identidad, la distinción de elementos nocivos extraños que pueden poner en peligro la vida de todo individuo, la comprensión de la diversidad biológica impuesta por los dictados de la evolución en las distintas poblaciones y hasta para la selección de pareja reproductora.

Consciente de esa complejidad y de que, ocuparse de ello en profundidad sería tanto como hacerlo de toda la Inmunología, ya les anticipo que, aunque para facilitar la interpretación de cuanto luego diga, deba transmitirles algunos conceptos bioquímico-moleculares, no es mi propósito abundar en detalles técnicos que agotarían innecesariamente al auditorio. Muy al contrario, intentaré hilvanar un mensaje lo más sencillo posible, en el que me limitaré a dar un breve paseo por la todavía corta, pero fructífera historia del HLA y, a sobrevolar una panorámica de su organización genómica y diversidad estructural, para después emprender un corto viaje exploratorio sobre el discurrir de su fascinante comportamiento. Durante ese viaje espero que tengamos la oportunidad de apreciar, cuanta vida debemos a su arbitraje en procesos esenciales para la identificación individual, la supervivencia frente a la adversidad y, cuanto amor puede habernos regalado, con su potencial mágica mediación en una atracción ciega, pero eficaz para la selección instintiva de la pareja con mejores perspectivas para un encuentro afectivo satisfactorio que, dé como fruto una progenie dotada de la mayor diversidad biológica y, por ende, la más apta para superar las variopintas agresiones a que queda expuesta en un medio inundado de patógenos de distinta índole (bacteria, virus o parásitos).

Se que no es un camino fácil, pero abrigo la esperanza de que después de lo mucho que, por desgracia, durante la pandemia COVID-19, se ha hablado sobre el comportamiento del Sistema Inmunitario, algunos conceptos de cuanto ahora diga, sobre su participación en la generación de inmunidad específica (humoral y celular) y en otros procesos de interés científico-sanitario, puedan resultar más familiares.

UN BREVE PASEO POR LA HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DEL HLA

Aunque el conocimiento del HLA es relativamente reciente, pues no se conoció hasta la segunda mitad del pasado siglo pasado, la idea de las ventajas de la compatibilidad tisular, ya se exploró rudimentariamente durante la Guerra de Crimea en 1874, pues entonces cuando un paciente trasfundido no moría se pensaba que el donante sería bueno para utilizarlo en otros casos⁴.

No obstante, para buscar sus bases científicas hay que posicionarse en los albores del siglo XX, una época fuertemente marcada por un pasado reciente desalentador y una crispación social que fomentaba fuertes emociones y ansias de progreso, propicias para una renovación humanista y científica.

1. En **humanidades**, florecía el modernismo surgido en los últimos años de la anterior centuria y el **arte** se hacía activo y participativo, con una tendencia a la unificación de las bellas artes y las aplicadas en *“una obra de arte total”*, símbolo de la libertad que rompía con los estilos imperantes. Ese cambio rompedor también se hace notar en una **literatura** que mezcla el optimismo y la nostalgia del pasado. En España se percibe la influencia de autores como Rubén Darío y Manuel Machado que, ya se

habían revelado líderes de esa tendencia modernista renovadora que da auge a las tertulias, círculos académicos y críticas literarias, a la sombra de los cuales surgen los diversos movimientos vanguardistas. Por otra parte, el desastre por la pérdida de las últimas colonias, provoca un movimiento que confluye en la Generación del 98, liderada por autores con estilos diferentes pero que compartían el sentimiento de frustración por aquella España que languidecía.



Figura 1. Fotografías de Paul Ehrlich, Max Planck y Karl Landsteiner

2. En **ciencia**, la entrada del nuevo siglo también promete y en Europa, esas inquietudes, se traducen en importantes cambios culturales y aportaciones tecnológicas que empujan la industrialización y hacen germinar la semilla de la inquietud en una pléyade de investigadores de portentosa inteligencia e interesados en la belleza de la ciencia que, con escasos medios y microscopios poco resolutivos, logran resultados espectaculares. En **Inmunología**, en el año 1900, Paul Ehrlich ya había propuesto su teoría de las cadenas laterales y, en **Química**, este mismo investigador iniciaba experimentos con diversos colorantes que mejoraban la resolución visual al microscopio de los componentes celulares sanguíneos. Experimentos que le llevarían a descubrir la *arsfenamina* (compuesto 606) que, luego bajo el nombre comercial de **Salvarsán**, sería empleada con éxito en el tratamiento de la sífilis y daría origen a las denominadas “balas mágicas”, con las que se proponía dañar al patógeno sin afectar a los tejidos del huésped. En ese año 1900 que, da comienzo al siglo, Max Planck revoluciona la **Física** al establecer que, la energía no se transmite de forma continua, sino en unidades que llama *cuantos*, y formular su “*Teoría cuántica*”⁵. Teoría desarrollada en los años siguientes, por físicos tan representativos como Niels Bohr y Paul Dirac, entre otros y que, serviría de base para que Einstein formulara su “*Teoría de la Relatividad*”

Corría el año 1901, cuando Karl Landsteiner (Figura 1), observo que los **glóbulos rojos** de la sangre se aglutinaban, formando grumos visibles, al ser mezclados con el suero de individuos distintos al de la procedencia de esos glóbulos rojos. Hallazgo que le llevó a comunicar la existencia de tres grupos de hematíes que denominó A, B y C (luego denominado O) en una nota breve en una revista alemana⁶. Los dos primeros, caracterizados por expresar en la superficie de los eritrocitos unas estructuras, hoy conocidas como antígenos, que eran reconocidas por antisueros procedentes de los otros tres tipos, mientras que los del tipo O, no se aglutinaban, pero sus sueros si ejercían ese efecto tanto en los del grupo A como en los del B. Dos años después se descubrió el grupo AB que carecía de poder aglutinante.

Había nacido así el primer sistema de histocompatibilidad humano que, dio paso a la práctica de la transfusión sanguínea con garantías, perfeccionada tras su posterior hallazgo del factor Rh en 1940, junto a su discípulo Alexander S. Wiener⁷. Factor que como es bien conocido es responsable de la sensibilización de la madre frente al feto y de la enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal que, se produce tras un primer embarazo sensibilizante lo que, después se pudo solventar en el recién nacido, con la exanguinotransfusión o prevenir con la vacunación de la madre con la inmunoglobulina humana anti-D o Rh⁸

Igualmente, a principios del siglo XX, desde otra perspectiva y sobre la base de experimentos previos de Arthur Hanau en Alemania y Moreau en Francia, Leo Loeb y Karl Jensen, establecieron que la mayoría de tumores trasplantados en ratones eran rechazados y sólo crecían en algunos de esos animales. Crecimiento que atribuyeron a la proliferación de células del tumor primario⁹⁻¹¹.



Peter A Gorer



George D Snell

Figura 2. Fotografías de Peter A. Gorer y George D. Snell

A la vista de estas informaciones, otro avezado investigador, Peter A. Gorer, en Londres, comenzó a usar criterios serológicos y de hemaglutinación, para estudiar la respuesta inducida por tumores en modelos murinos, logrando inducir el desarrollo de un sarcoma. Después, con el fin de evaluar el carácter genético de la susceptibilidad o resistencia al tumor, lo trasplanto en diferentes cepas de ratón, consiguiendo demostrar la presencia de una proteína heredada de las cepas parentales (A y CBA) que, era determinante para el rechazo del tumor y también que, en los sueros de ratones que rechazaban el tumor se podían detectar una sustancia (luego denominada anticuerpo) reactiva frente a dicha proteína. Después continuó investigando con la pretensión de conocer la naturaleza de dicha proteína, a la que denominó antígeno II, hasta que, en 1936, logro probar y publicar su existencia¹²⁻¹⁴.

Interesado por el trabajo de Gorer, George D. Snell en Estados Unidos, realizó múltiples entrecruzamientos en ratones hasta que obtuvo una cepa que difería de la parental original, en un único locus del haplotipo que mediaba la resistencia a los tumores^{15,16} (Figura 2).

1. Antígenos de histocompatibilidad murinos

A partir de aquí, ambos investigadores iniciaron una estrecha colaboración para probar los sueros de Gorer en las cepas de Snell y, como si del movimiento cubista

imperante por entonces en la pintura, hubieran aprendido a dominar la técnica del *collage* (Figura 3), empezaron intercambiar trasplantes de tumores primero y luego de tejidos entre las distintas cepas murinas, hasta demostrar que el locus que codificaba el **antígeno II** era hereditario y codificaba también más antígenos¹⁷. Para seguir avanzando Gorer se centró en los estudios serológicos, mientras Snell se ocupó de los de Inmunología celular, con lo que probó la existencia de proliferación en cultivos de células genéticamente no compatibles, logro básico para el posterior desarrollo de la técnica de cultivo mixto linfocitario¹⁸. En virtud de estos resultados, postularon la existencia de al menos dos genes que controlaban el crecimiento del tumor trasplantado y Snell acuñó el término "histocompatibilidad" para describir la relación entre las proteínas antigénicas de donante y receptor con la aceptación de trasplantes en ratón. Todas estas investigaciones proporcionaron las bases genéticas para el trasplante en ratones y para la descripción existencia del primer Sistema de Histocompatibilidad de ratón al que, en honor al antígeno II de Gorer le llamaron H-2, que incluía varios genes estrechamente vinculados que influenciaban el rechazo por lo que fue luego definido como Complejo Mayor de Histocompatibilidad murino (CMH)^{16,19}. Posteriormente se conocería su localización en el cromosoma 17 murino.



Figura 3. Múltiples injertos en cepas de ratón

En los años posteriores, se fueron identificando otros complejos genéticos similares en distintas especies: aves, rata y animales domésticos y, por supuesto, en el hombre (Figura 4). Actualmente se sabe que en todos los vertebrados existe un determinismo genético MHC de compatibilidad tisular²⁰



Figura 4. Muestra la denominación de los complejos de histocompatibilidad en distintos vertebrados

2. Antígenos leucocitarios humanos: El Sistema HLA

En humanos, el primer antígeno de histocompatibilidad, fue descubierto ya entrada la segunda mitad del siglo pasado en París por Jean Dausset (Figura 5). Un

médico bien entrenado en la práctica de la transfusión durante la Segunda Guerra Mundial, tras la cual comenzó a aplicar esta terapia en mujeres que habían sufrido un aborto séptico, en las que observó una de leucopenia y trombocitopenia que se acompañaba de leucoaglutinación. Hecho que atribuyó a la existencia en sangre de un factor que aglutinaba los glóbulos blancos y que, denominó “aglutinina”.

MHC 6 HLA EN HUMANOS

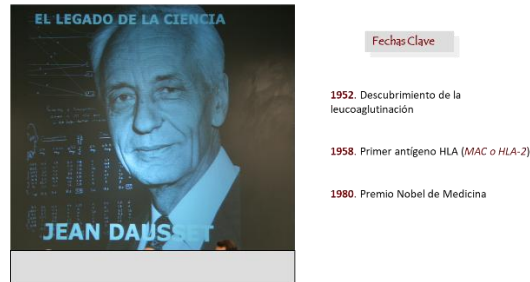


Figura 5. Profesor Jean Dausset, descubridor del Sistema HLA

Intrigado por el descenso de glóbulos blancos en estas pacientes, en 1952, puso en marcha un experimento clave, en el que al mezclar la sangre de una enferma aplásica prácticamente sin glóbulos blancos con la de un paciente que poseía muchos leucocitos, pudo visualizar enormes aglutinados leucocitarios²¹ (Figura 6). Luego tras repetidos experimentos confirmatorios, dedujo que las personas receptoras de sangre de otra persona, aglutinaban los leucocitos del donante, pero no los propios y postuló que en el ser humano podían existir anticuerpos contra los glóbulos blancos de otros individuos que identificaran grupos leucocitarios, en modo similar a lo descrito para los grupos ABO de hematíes. Este fue el primer paso para poder comunicar en 1958, la presencia sobre la superficie de los leucocitos de unas estructuras en forma de antena que, consideró responsables de la inducción de un anticuerpo que se fijaba sobre ellas de forma específica. ¡Eureka! había descubierto el primer Antígeno Leucocitario Humano que denominó MAC²², luego denominado HLA-A2 y precursor de la posterior descripción de la gran variedad de antígenos de histocompatibilidad que actualmente se conocen en humanos.

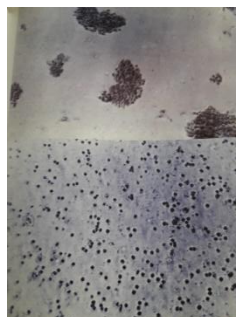


Figura 6. imagen de la leucoaglutinación observada por J. Dausset en 1952

Resultados ratificados poco más tarde por Rose Payne (una mujer a la que la historia le ha hecho poca justicia) en EEUU y Jon Van Rood en Holanda, quienes

demonstraron respectivamente que, las leucoaglutininas eran también inducidas en mujeres multíparas después de una primera transfusión y durante el embarazo, ya que la madre se podía inmunizar contra los antígenos que el feto portaba heredados del padre^{23,24}. Al antígeno MAC de Dausset, Van Rood le denominó 4a/4b, mientras Rose Payne describió ya tres alelos L1, L2 y un blanco o no expresado.

Dausset prosiguió estudios mediante serología y cultivo mixto linfocitario en poblaciones amplias, lo que le permitió proponer que la mayoría de antígenos leucocitarios humanos se encontraban también controlados por un sistema genético único que denominó HU-1 y que daría lugar al Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano o HLA²⁵. La posterior demostración de que las moléculas codificadas por genes HLA tenían capacidad para distinguir entre constituyentes propios y ajenos, le sirvió para relacionarlas con la defensa inmunitaria frente a toda agresión y para validar su hipótesis inicial de que, las moléculas HLA de un donante distintas de las del receptor, son las que se perciben como extrañas e inducen la respuesta que conduce al rechazo del trasplante de órganos y a las reacciones transfusionales.

Sin embargo, hubo que esperar a 1969 para que, se diera a conocer la localización de los genes HLA en el cromosoma 6 humano, por el grupo de Flemming Kissmeyer-Nielsen²⁶, lugar donde en 1970 ya se habían identificado los tres loci antigénicos A, B y C conocidos hoy como de clase I clásicos. En 1972, transcurridos 14 años desde la descripción del primer antígeno leucocitario humano por Jean Dausset, ya se habían determinado las líneas generales de la importancia de los antígenos HLA en el control de la respuesta inmunitaria y, se establecieron los primeros programas de trasplante. Sólo un año más tarde, Baruf Benacerraf, documentó el papel de los antígenos de clase II en las interacciones celulares en modelos murinos²⁷, interpretando que eran mediadas por un nuevo gen, el **gen Ir** o gen de la Respuesta Inmunitaria (Luego conocido como **Ia** en ratón y **DR** en humanos).

Por su contribución respectiva al conocimiento de los genes y moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad en humanos y ratones a Jean Dausset, George Snell y Baruf Benacerraf se les otorgó conjuntamente el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1980.

Como “ser agradecidos es de bien nacidos”, no quiero cerrar este capítulo, sin antes detenerme un momento para, desde esta tribuna, rendir mi humilde homenaje al Profesor Jean Dausset, un gran científico y mejor persona que el destino puso en mi camino. De él recibí todo el apoyo en lo profesional, pero lo que más agradezco es su cercanía personal y el regalo de su amistad. Una relación consolidada con los años en los que me hizo partícipe de cuantas celebraciones familiares organizó.

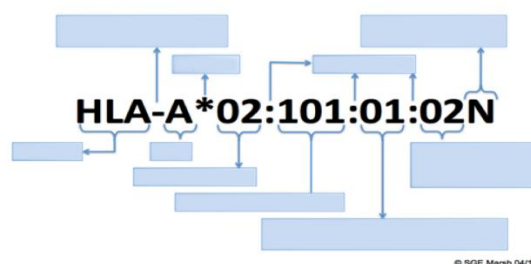


Figura 7. Esquema de nomenclatura HLA.

Con el tiempo y a medida que se descubrían nuevos antígenos, se hizo necesaria la colaboración mediante la creación de talleres internacionales para la unificación de criterios, confirmación de la reactividad específica de los sueros identificados individualmente en distintos laboratorios y el intercambio de los mismos para constituir baterías de antisueros aprovechables en la tipificación de donantes y receptores trasplante. Una actividad minuciosa en la que tuve el privilegio de colaborar.

En estos talleres, por indicación del comité de expertos de la OMS, se decidió también adoptar una terminología racional que compartieran todos los investigadores y que consistiría en el uso del prefijo HLA seguido por un número para definir cada antígeno. Nomenclatura, implementada después con la inclusión de las letras de cada locus y otras recomendaciones, hasta que en 2010 se sistematizó una nueva nomenclatura del Sistema HLA²⁸ que facilita la inclusión de las múltiples variantes alélicas que la biología molecular permite seguir describiendo, en cuyo detalle no entraré porque excede al espacio y tiempo disponible (Figura 7).

Igualmente, en estas reuniones internacionales, surgió la idea de crear un mapa que recogiera la organización genómica del complejo HLA para facilitar su comprensión y estudio que, intentaré resumir a continuación.

ORGANIZACIÓN GENÓMICA, ESTRUCTURA MOLECULAR y CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL COMPLEJO HLA.

Desde el principio se tuvo la idea de que el sistema HLA era el más complejo del organismo humano sus genes presentan múltiples variantes, extremo confirmado con la primera secuencia del mismo publicada en 1999 y otras secuencias posteriores con lo que el mapa de su organización genómica ha podido ir actualizando^{29,30}.

1. Organización Genómica del sistema HLA

Actualmente es bien conocido que el complejo HLA se ubica en la región p21.1 a p21.3 del brazo corto de del cromosoma 6 humano, donde ocupa un espacio de cerca de 4 megabases que, a día de hoy, alberga más de 400 genes con distintos loci codificantes de múltiples variantes denominadas alelos y también loci no codificantes o pseudogenes^{2-29,30}. De acuerdo a sus características y funciones estos loci se agrupan en cuatro subregiones, genes de Clase I, clase II, clase III y las regiones extendidas de las clases I y II. A su vez los genes de las clases I y II, se subdividen en dos subtipos, genes clásicos y no clásicos (Figura 8).

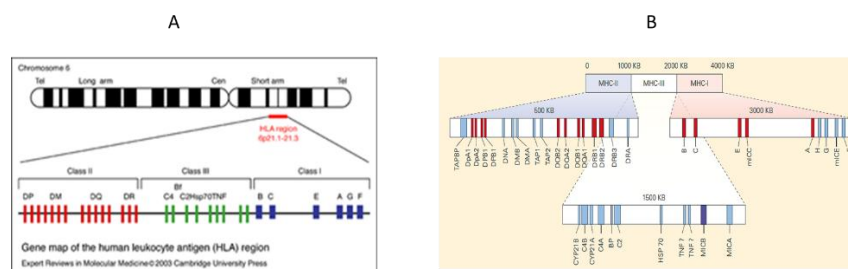


Figura 8. A. Muestra el mapa simplificado de HLA y un resumen de la estructura de las moléculas de clase I y clase II y B. Un detalle de los genes que mapean en cada clase.

Subregión de Clase I, se sitúa en posición telomérica y alberga:

- a. *Genes clásicos*, con un extraordinario polimorfismo. Incluyen el locus A primero en descubrirse y de posición más telomérica, el locus B más cercano al centrómero, con el mayor grado de polimorfismo y locus C, de más reciente descubrimiento que ocupa una posición intermedia entre los loci B y A.
- b. *Genes no clásicos*, incluyen los loci HLA-E, -F y -G, menos polimórficos que los clásicos y pseudogenes como el J³¹, con posible actividad funcional.

Subregión de Clase II, más próxima al centrómero que la de clase I que, cuentan también con:

- a. *Genes clásicos*, HLA-DPA, DPB, DQA, DQB, DRA y DRB muy polimórficos.
- b. *Genes no clásicos*, DMA, DMB, DOB poco polimórficos envueltos en la carga de péptidos antigénicos sobre las moléculas de clase II clásicas y algunos genes involucrados en el procesamiento y transporte intracelular de antígenos como LMP1, LMP, TAP1 y TAP2 y otros codificantes de proteínas catalíticas del inmunoproteasoma generador de péptidos como LMP.

En ambas clases se han añadido regiones extendidas donde se posicionan nuevos genes y pseudogenes como los genes MIC, relacionados con la clase I y, un pseudogen de clase I, HLA-Z que mapea en la subregión de clase II (ver figura 8B).

Subregión de Clase III, ubicados entre las clases I y II y codificantes de proteínas que ejercen funciones diferentes de los de las otras dos clases, pero que participan en el control inmunitario. Presentan escaso polimorfismo.

En fin, un complejo sistema HLA que posee las siguientes características:

- **Poligenia:** contienen gran número de genes
 - Son responsable del rechazo celular y humoral mediado por anticuerpos HLA-específicos
 - Presentan péptidos antigénicos a los linfocitos T.
 - Identifican **lo propio y lo diferencian de lo extraño**
- **Codominancia:** Sus genes se heredan de forma codominante y conjuntamente en forma de haplotipos completos (desequilibrio de ligamiento), por lo que en individuos heterocigotos pueden expresar las dos variantes alélicas paternas.
- **Polimorfismo:** posee miles de versiones o formas alélicas distintas.

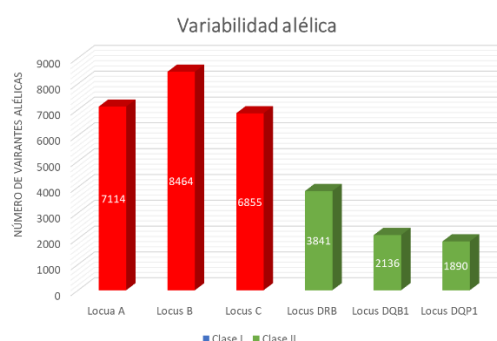


Figura 9. Resume el número de variantes alélicas en los loci de clase I y I clásicos

Sirva de ejemplo para conocer su alta variabilidad, que según recoge la base de datos “The IPD/HLA” para registro de polimorfismos³², hasta el cierre de este discurso se habían descrito un total de 32.330 variantes alélicas HLA. De ellas, un total de 23.002 en clase I, respectivamente 7.114 en el locus A, 8.464 en el B (el más polimórfico) y 6855 en el C en genes clásicos, mientras que en los no clásicos ese número era mucho más reducido, con 278 en el locus E, 47 en el F y 92 en el G. En el caso de los genes de clase II, el número total de variantes era de 8.673, de las que 3841 correspondían al locus DRB, 2.136 al DQB1 y 1.890 al DPB, mientras que solo se daba cuenta de 655 variantes entre los genes no HLA (Figura 9).

Tan amplia variabilidad permite muchas combinaciones, por lo que algunos autores han calificado al sistema HLA de hiperpolimórfico^{29,30}, cuyas variantes se traducen en proteínas en la mayoría de casos, pero en algunos no o, no se desconoce la proteína codificada. En todo caso, se trata de combinaciones únicas para cada individuo que Jean Dausset definió como “el sello de la individualidad”.

2. Estructura molecular y función biológica de las moléculas codificadas por genes HLA

Lo hasta aquí expuesto, ofrece una idea somera de la gran complejidad genética del Sistema HLA, pero debo aun dedicar unos minutos para destacar con una breve pincelada los principales rasgos estructurales de las moléculas clásicas de clase I y clase II que gobiernan su funcionalidad.

2.1. Estructura molecular de los antígenos HLA

Ambos tipos de moléculas antigénicas son glicoproteínas heterodiméricas resultantes del ensamblaje de dos cadenas proteicas, pero mientras las moléculas de clase I están conformadas por la unión de una cadena pesada alfa codificada por genes HLA con la beta-2 microglobulina (no codificada por HLA, sino por un gen del cromosoma 15), las de clase II, resultan de la unión de dos cadenas pesadas similares (alfa y beta) codificadas por genes HLA³³. En los dos casos esa conformación deja un espacio abierto, **hueco o bolsillo** en su zona terminal (Figura 10A), funcionalmente fundamental porque sirve para dar acogida a los péptidos antigénicos que procedentes de la degradación de elementos nocivos en las células fagocíticas, festonean específicamente cada bolsillo, con puntadas de 7-9 aminoácidos en la clase I y algo más numerosas (15-16 aminoácidos) en clase II, lo que confiere a esta clase una cierta flexibilidad en la acomodación de péptidos (Figura 10B). Diferencias espaciales que condicionan la posibilidad de acoplar mayor o menor variabilidad de péptidos reconocibles por el receptor de linfocitos T (TCR) para iniciar su consiguiente activación específica^{34,35}.

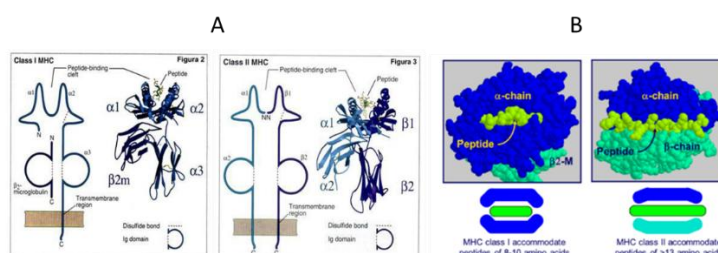


Figura 10. A, Esquema de las estructuras de moléculas de clase y II. B, Perspectiva espacial de sus respectivos bolsillos donde se aloja el péptido.

2.2. Función fisiológica de las moléculas HLA

Con el tiempo de vio que las glicoproteínas de clase I se expresaban en la superficie de la mayoría de células del organismo, mientras que la expresión de clase II se circunscribe principalmente a células presentadoras de antígeno, células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y T activados. Tal extensión celular y complejidad estructural, hizo que, muchas mentes privilegiadas empezaron a pensar que, además de papel inicial asociado a la aceptación de injertos, debían cumplir una función fisiológica crítica, pues no parecía asumible consumir tanta energía para sostener un sistema tan complejo, si solo iba a ser utilizado en circunstancias tan excepcionales como las provocadas por un trasplante.



Figura 11. Fotografías de Rolf Zinkernagel y Peter C. Doherty

Bajo esta hipótesis, Rolf Zinkernagel y Peter C. Doherty (Figura 11), buscando como el organismo animal se defiende frente a las infecciones virales, tuvieron la fortuna de encontrar que esa importante función del MHC existía y se correspondía con su capacidad para unir a su bolsillo péptidos antigénicos del patógeno y presentarlos específicamente al receptor de linfocitos T^{36-39} .

A raíz de este hallazgo, elaboraron la “Teoría de la restricción HLA” que sirvió para explicar cómo los péptidos de un virus, presentados en el contexto de HLA propio, podían estimular eficazmente la defensa específica antiviral⁴⁰, extensiva luego a otros patógenos. Teoría que ha servido también para explicar, como el organismo aprende a tolerar antígenos propios en el timo y como cada individuo distingue lo propio de lo ajeno, evitando así el ataque a células del propio organismo.

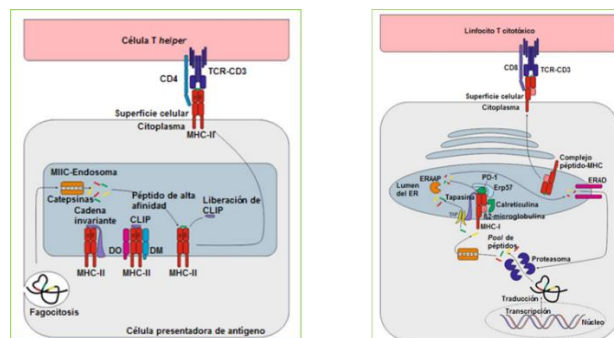


Figura 12. Procesamiento y presentación de péptidos a los linfocitos T CD4+ y TCD8+

Después se supo que esta restricción es diferente para las dos estirpes de clásicas de linfocitos T, pues mientras los portadores del correceptor $CD4^+$ reconocen péptidos antigénico resultantes de la endocitosis de un invasor exógeno expuesto sobre el bolsillo de las moléculas de clase II expresadas en células especializadas (dendríticas y macrófagos) y se activan para cooperar con otros linfocitos, los portadores del correceptor $CD8^+$ reconocen péptidos procedentes de células infectadas o alteradas en el contexto de HLA de clase I, lo que les convierte en efectores citotóxicos capaces de lisis, destruir y eliminar las células infectadas por virus o bacterias e incluso células cancerosas que originen fragmentos peptídicos tumorales⁴¹⁻⁴⁴.

Una discriminación crucial para activar una respuesta adaptativa específica dependiente del perfecto engranaje **HLA-péptido** que, da sentido al alto grado de diversidad de las moléculas HLA clásicas y, les capacita para ligar el amplio abanico de péptidos derivados de la también amplia diversidad de patógenos del medio⁴⁵. Es decir que, si los patógenos evolutivamente mutan para eludir su captura por las moléculas HLA que, aunque no cambian a lo largo de la vida, con sus variantes disponen de suficientes recursos para seguir identificándolos y eliminarlos.

Pero para que ese acoplamiento suceda, es necesario que las moléculas HLA emergentes del ribosoma, tras la lectura del RNA mensajero de cada gen codificante y su traducción en proteína mediante el pertinente ensamblaje de aminoácidos que dirigido por el RNA de transferencia da lugar a cada proteína concreta, emprendan un buceo exploratorio a través del citosol avanzando en dirección a la superficie celular, en busca del péptido más apropiado^{46,47}. Durante ese recorrido establecen productivos contactos sociales con otras moléculas que les prestan ayuda en la captura y transporte de su presa, el péptido antigénico, que exhiben cuando afloran al exterior de la membrana de las células presentadoras de antígeno (Figura 12).

Una vez anclados en la superficie celular, estos **dímeros HLA-péptido** quedan expuestos a modo de banderolas que, reclaman la atenta mirada de los linfocitos T poseedores del receptor más apropiado para reconocer el péptido exhibido⁴⁸⁻⁵⁰. De manera que de la extensa gama de péptidos que ofrecen en bandeja las células presentadoras, los linfocitos $CD4^+$ cooperadores o en su caso los $CD8^+$ efectores citotóxicos, puedan escoger el más específico para un selectivo y perfecto acoplamiento con el que puedan formar un **trímero HLA-péptido-TCR**. Un complejo trimolecular que, a modo del acorde perfecto *do-mi sol* de la escala pitagórica musical, dará la orden de inicio de activación del linfocito T. A partir de ese momento, comienza un mágico y vibrante espectáculo, donde el linfocito protagonista emprende un baile defensivo que da como resultados una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz para consumir la eliminación del patógeno concreto que engendró el péptido elegido⁵¹⁻⁵².

Es preciso remarcar que, el dímero HLA-péptido, se puede conformar no solo con un péptido de un antígeno extraño, sino también con un autoantígeno que, en términos de afinidad, especificidad y eficacia de transducción de señales, interactúa, para optimizar la unión con los receptores de linfocitos T. Al fin, tras esta interacción, las moléculas HLA permiten el autorreconocimiento para que los linfocitos T aprendan a tolerar el autoantígeno, pero también a activarse si lo que exponen es un antígeno extraño. Un principio que, si se interrumpe, puede ocasionar la enfermedad.

Todo lo anterior deja claro que, funcionalmente los antígenos HLA, además de poder ser reconocidas *per se* cómo antígenos extraños (**aloantígenos**), cuando los tejidos de individuos de la misma especie con diferente repertorio molecular entran en contacto inducen la respuesta conocida como **alogénica o aloinmunitaria** que media en los trasplantes, ejercen otra función biológica principal, ligando péptidos antigénicos de distinta procedencia para estimular una respuesta inmunitaria adaptativa específica o bien inducir tolerancia a los propios tejidos.

Esta peculiar especificidad de las moléculas HLA para distinguir lo propio, ha llevado a considerar que el sistema HLA nos identifica, nos protege y se comporta en cada individuo como un código de barras o carnet de identidad biológica. Propiedades por las J. Dausset dijo que “cada hombre es único” y se distingue de otro por el contenido génico y polimorfismo de su HLA que, para él símbolo biológico de la libertad individual que da cuenta de que, el respeto a la diferencia no es solo una reivindicación humanista, sino que está inscrito en nuestros HLA⁵³.

MOLÉCULAS HLA PARA LA VIDA

Después de estas nociones biológicas ¿podemos imaginar cuantos beneficios y cuanta vida nos han regalado y nos pueden regalar estas moléculas? Yo sí lo imagino y veo muchos beneficios y mucha vida.

Basta volver la mirada al trasplante en todas sus modalidades, para ver la cantidad de vidas salvadas desde que hace ya más de medio siglo se iniciara esta nueva práctica terapéutica quirúrgico-médica. **Vida artificial** quizás, pero vida, más y mejor vida, debida también a la introducción en la práctica clínica de métodos de serológicos primero y luego moleculares para el estudio de los antígenos de histocompatibilidad aplicados a la selección de donantes idóneos en cada caso⁵⁴.

Pero si esa mirada la dirigimos a la principal función fisiológica de estas moléculas, encontramos que, por su poder estimular la activación inmunitaria para evitar enfermedades, ahora por **Vía natural fisiológica**, brindan también mucha y proporcionalmente más abundante vida.

1. Vida aportada por el trasplante o vida artificial

Como manifestación conceptual, la idea de reemplazar un órgano enfermo por uno sano para garantizar la vida, fue desde tiempo inmemorial una aspiración vinculada al desarrollo cultural de la humanidad, aunque el término **trasplante** no se estableció hasta 1778 por J. Hunter, a propósito de autoinjertos de ovario y testículo.



Minotauro de Picasso



Milagro de San Cosme y San Damián

Figura 13. Representación de una quimera el Minotauro de Picasso y Milagro de San Cosme y San Damián.

La **quimera** profusamente recogida en la obra de Picasso, ya era simbólicamente introducida por la Mitología como don para resaltar virtudes de los dioses. En la Era Cristiana, la mística transforma los mitos en milagros como el de San Cosme y San Damián que, el arte sacro recoge en la representación de la sustitución de una pierna enferma de Justiniano por la sana de un esclavo, como un primer antecedente de injerto de donante cadáver realizado con éxito^{55,56} (Figura 13).

En los años 70 del pasado siglo, precisamente etapa coincidente con la del inicio del desarrollo del *Body Art*, un movimiento revolucionario que aparece con la pretensión de transformar la estética corporal externa, la ciencia abrió igualmente la puerta a cambios revolucionarios con el comienzo del desarrollo del trasplante, que iban a producir también importantes transformaciones corporales, pero en este caso internas que, por la Gracia de Dios guiando la mano del cirujano y la compatibilidad HLA dan como fruto una simbiosis en la que una vida se funde con otra vida. No en vano, con la posibilidad de analizar la compatibilidad HLA, el trasplante se convirtió en una terapia entonces pionera y ahora consolidada como altamente eficaz para tratar patologías orgánicas o celulares que, de otro modo serían irreversibles y terminales (Figura 14).



Figura 14. Ejemplos del *Body Art*

Tal es así que, tanto por lo que supone de hazaña terapéutica como por su repercusión en el conocimiento y control del universo inmunológico que lo circunda, puede considerarse la epopeya más apasionante de la medicina del siglo XX. Hazaña que no hubiera sido posible sin que en los experimentos pioneros, se descubrieran los **Antígenos de Histocompatibilidad**¹⁵⁻¹⁷ y sin el esfuerzo de grandes científicos de la primera mitad del siglo XX que impulsó su desarrollo desde el último tercio de ese siglo^{21,22,27}.

1.1. Vida aportada por el Trasplante de Órganos

La principal limitación para un el trasplante viene impuesta por la potente reacción inmunitaria que un injerto desencadena en el huésped, cuando existe incompatibilidad HLA entre donante y receptor. Hecho que conduce a la activación de linfocitos T que directamente o indirectamente reconocen aloantígenos HLA del tejido injertado que promueve el ataque humoral y celular que lleva a la aparición secundaria de rechazo que tiende a destruir el órgano. Por eso, cuanto más similares sean el donante y el receptor de un órgano, menos extenso será el mosaico de aloantígenos a reconocer y, en consecuencia, menor será la probabilidad de rechazo y mejor la supervivencia del injerto y del paciente.

En principio, el rechazo, principal resistencia a vencer para generalizar el trasplante de órganos, se pudo minimizar con la introducción de protocolos rutinarios de tipificación serológica de antígenos HLA, después de que Paul Terasaki implementara la técnica de microlinfocitotoxicidad⁵⁴, posteriormente mejorada por la ventaja que supone disponer de técnicas de biología molecular⁵⁷⁻⁵⁹. Actualmente, la conjugación de ambas metodologías permite disponer en poco tiempo de información suficiente para recomendar desde los Servicios de Inmunología, la pareja donante-receptor más adecuada en términos de compatibilidad mediante el despistaje de anticuerpos anti-HLA preformados específicos presentes en el huésped que dañarían el injerto y el apoyo de las pruebas cruzadas pretrasplante.

El número de compatibilidades a considerar fluctúa según el tipo de trasplante, pues la exigencia de compatibilidad es mayor para el de riñón, corazón, pulmones u otros órganos que en el hígado. En cualquier caso, el ya largo camino recorrido ha demostrado que la compatibilidad en antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-DR mejora los resultados en el trasplante de órganos completos y que su efecto es medible, pues un mayor número de compatibilidades en estos loci, se traduce en una menor tasa de rechazo y en un aumento de la esperanza de vida tanto del paciente como del órgano injertado.

Vida mucha vida ganada a la enfermedad, representada por el creciente número de trasplantes de órganos anuales que, en 2018, alcanzó casi 147.000 trasplantes (concretamente 146.840) y que, si bien se ha visto reducida por la COVID a 122.341 en 2020, sigue y seguirá proporcionando cada vez más vida (Figura 15A). Un aporte de Vida que España lideró en Europa en 2020, con una tasa de 94.6 donantes por millón de habitantes y, a la que Murcia contribuye ocupando un lugar destacado en España, siendo líder de donaciones en 2019 (Figura 15B).



Figura 15. A. Aumento progresivo del trasplante de órganos hasta 2018 y B. Número y tasa anual de donantes de órganos en España. Como se puede ver la pandemia ha tenido un efecto reductor en 2020.

1.2. Vida con los Trasplante de Médula

Pero aún hay más vida, la dispensada por mediación de la compatibilidad HLA en el trasplante alogénico de médula ósea y progenitores hematopoyéticos, donde se exige un mayor grado de compatibilidad porque, aquí también las células del donante reconocen los antígenos HLA del receptor y generan una potente respuesta que produce la **enfermedad de injerto contra huésped**.

a. Vida con los trasplantes alogénicos emparentados.

En estos trasplantes, es más fácil encontrar donantes HLA idénticos entre los miembros de la familia porque debido a que los genes HLA se heredan agrupados en haplotipos, la probabilidad de que más de un hermano haya recibido los mismos haplotipos de ambos padres asciende al 25% (Figura 16). En la práctica, se considera que dos hermanos son compatibles cuando se puede demostrar identidad en 6 antígenos correspondientes a los loci A, B y DRB1 (2 A, 2 B y 2 DRB1), porque se entiende que los restantes se heredan conjuntamente.

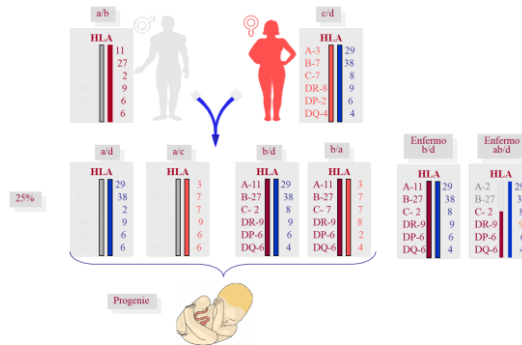


Figura 16. Herencia intrafamiliar codominante en haplotipos, donde la probabilidad de identidad

En cuanto a los beneficios vitales que ofrecen, basta saber que, en España, el número total registrado desde el inicio del registro 1990, ascendía a 61.000 al cierre de esta edición, según informe hecho público por la ONT y la Fundación Carreras en septiembre de 2021 con ocasión de la celebración del día Mundial de Donantes de Médula Ósea y su crecimiento era progresivo hasta 2018 (Figura 17A).

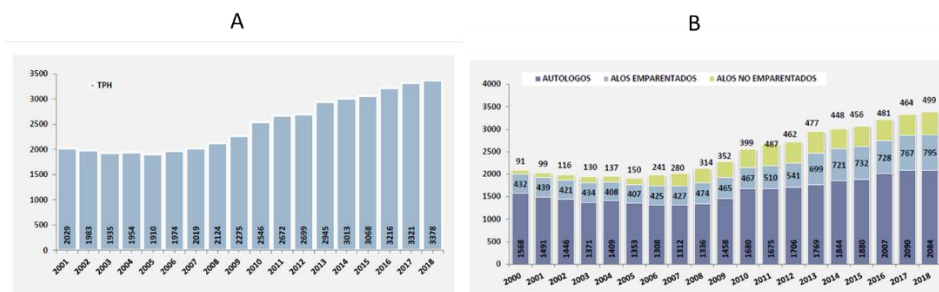


Figura 17. A, Evolución de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos hasta 2018 y B, crecimiento de autólogos, emparentados y no emparentados hasta la misma fecha (Fuente ONT- REDMO).

b. Vida con los trasplantes alogénicos no emparentados.

En ausencia de familiar idéntico se puede recurrir a la búsqueda de un donante no emparentado en los registros internacionales, pero en este caso lo ideal es la coincidencia en 10 de 10 antígenos HLA de los loci A, B, C, DRB1 y DQB1 o, en su defecto como mínimo en 9 de esos 10 antígenos.

Esta modalidad de trasplante ha venido a reforzar el aporte de vida, gracias a la generosidad de los muchos donantes voluntarios inscritos en el Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO) que, coordina Fundación Carreras y que, según el informe anterior en septiembre de 2021 contaba con un total de 434.000 donantes tipificados en HLA. Este registro tiene, además, la ventaja de su conexión con la Red

Mundial de Registros de Donantes de Médula Ósea, con más de 37 millones de donantes y 800.000 unidades de sangre de cordón umbilical y de ser garante de las búsquedas internacionales para que todos los pacientes que lo requieran tengan las mismas posibilidades de encontrar un donante, vivan donde vivan y procedan del país que procedan. Para ello, previo a la inclusión, es preceptivo un análisis de antígenos HLA y en caso de encontrar un posible receptor, realizar un segundo análisis de verificación del grado de identidad donante-receptor, a fin de contrastar la ausencia de posibles errores en la tipificación previa y/o en la transcripción de datos.

Murcia se unió a este registro en 1991, por un acuerdo tripartito con la Fundación Carreras suscrito con el Centro Regional de Hemodonación, el Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca, reconocido para llevar a cabo la tipificación HLA y la Fundación Española de Lucha contra la Leucemia, con sede en Caravaca de la Cruz, encargada del reclutamiento de donantes. El acuerdo ha dado sus frutos y, a esa fecha, Murcia había registrado 24.726 donantes tipados en HLA y al menos 70 pacientes del mundo habían sido trasplantados con donantes murcianos, que han dado con su médula vida a pacientes de distinta procedencia, pero también muchos de nuestros paisanos se han beneficiado de la donación de otras poblaciones mundiales.

En conjunto una gran oportunidad para **seguir dando vida**, propiciado en España por el crecimiento paulatino tanto de los trasplantes alogénicos emparentados como de los no emparentados, vida que se suma a la aportada por los autólogos (Figura 17B)

c. Vida que ofrece el trasplante haploidéntico.

Los avances en el conocimiento de las funciones de moléculas HLA han evidenciado su capacidad para modular la actividad de células NK, a través de sus interacciones con receptores de inhibición/activación que favorecen la acción antitumoral de primera línea de defensa ejercida por estas células, una activación que puede contribuir a evitar la reaparición de la enfermedad tras el trasplante.

Con esta finalidad, actualmente se efectúa también una tipificación de genes HLA y KIR (receptores de inhibición de NK) que sirve para indicar la posibilidad de realizar un trasplante haploidéntico, cuando no se consiguen donantes con compatibilidad HLA adecuada^{60,61}. Así que cada día, el progreso en el conocimiento de funciones **HLA ofrece más posibilidades de dar vida**.

Conviene remarcar que a la hora de elegir donantes para trasplante de órganos y de progenitores hematopoyéticos, el estudio de HLA es esencial para vencer los problemas derivados de la incompatibilidad tisular y **prolongar una vida** de mejor calidad. Una prolongación de vida que, nos faculta para decir que no es justo ignorar que este sistema genético haya sido y siga siendo artífice de la sólida cimentación sobre la que se asienta sin tambalear el magno edificio que hoy constituye el trasplante clínico que, sin ese sólido basamento hubiera sido derruido. Ciertamente es así, a pesar de que durante años su aportación haya quedado ensombrecida, en parte, porque como buen soporte quedaba oculto en los sótanos de tan ingente construcción de nueva vida. Vida a la que, por provenir de un hecho interferido por la mano del hombre,

los avances biotecnológicos y la experimentación médica, podríamos **llamar vida artificial**, pero vida con enorme trascendencia para revertir o aplazar el fatal desenlace de enfermedades terminales.

Antes de abandonar este apartado debo añadir que, actualmente se conocen la existencia de otros sistemas de histocompatibilidad que mapean fuera del complejo HLA, pero que también representan barreras a franquear en el intercambio de tejidos o células entre individuos. Sus productos constituyen los denominados antígenos menores, por su menor potencial reactivo, pero que pueden también generar alorreactividad como el sistema X/Y, el formado por la proteína Glutación S-Transferasa T1 (GSTT1)⁶² y el más estudiado, el sistema mHA. Lo interesante es que este último sistema, no se ejerce su acción sin la contribución de los antígenos HLA, pues, aunque es generador de péptidos de proteínas con una variabilidad discreta en distintos individuos con varios tipos de polimorfismos genéticos⁶¹ que, pueden inducir respuestas alogénicas en trasplante y en el embarazo, respuestas requieren que esos péptidos sean presentados de manera indirecta y restrictiva a los linfocitos T por moléculas HLA^{63,64}.

2. Vida fisiológica natural, más vida

El trasplante, es un proceso “*contra natura*”, trasgresor de la inflexible ley natural que garantiza el mantenimiento de la identidad y diversidad individual del ser humano, por lo que implica de modificación de la naturaleza biológica para hacerle admitir un órgano extraño, susceptible de aportarle vida. Por eso y máxime, después de conocer la verdadera función del HLA no tiene sentido pensar que, su intermediación en el trasplante sea el único camino que las moléculas de histocompatibilidad para dar vida.

Todo lo contrario, porque las moléculas HLA por su especial habilidad para capturar y presentar péptidos de origen patogénico, aportan fortaleza fisiológica al Sistema Inmunitario para deshacerse de tantos invasores nocivos que le visitan con frecuencia⁶⁵. Así que, gracias a esta facultad fisiológica principal podemos también imaginar la **ingente cantidad de vida** que han podido prestar al propiciar la lucha eficaz frente a la abundancia de microorganismos patógenos que permanentemente intentan atentar contra el organismo, eliminándoles directamente y/o destruyendo las células que infectan para evitar la propagación del invasor.

Desgraciadamente ha tenido que ocurrir una gran pandemia para que la población tenga la oportunidad de conocer, que todo individuo posee un Sistema Inmunitario que les salvaguarda de agente intrusos dañinos, cuyo equilibrio y potencia es controlado por la alta especificidad fisiológica con que operan las moléculas HLA clásicas donadoras de vida.

Pero hay más intervención en favor de la vida, pues el sistema HLA contiene también un juego de genes no clásicos (ver Figura 8) que también **contribuyen a dar vida**. En particular, los pertenecientes a la clase I: HLA-G, -E y -F en la relación materno-fetal durante el embarazo, pues sus proteínas se expresan especialmente en el citotrofoblasto desde donde propician la inhibición de la actividad lítica de las células NK de la decidua y también de las T citotóxicas, dando lugar a un estado especial de tolerancia que evita que estas células maternas puedan dañar al feto. Gracias ello el feto, se preserva de posibles reacciones de rechazo por parte de la madre y se evita una eventual posibilidad de aborto inducida por la incompatibilidad con los genes HLA

clásicos heredados del padre. Un efecto protector o tolerogénico que ha sido más estudiado para las moléculas HLA-G y HLA-E⁶⁶⁻⁶⁸, pero también HLA-C y HLA-F puede ejercer efectos parecidos⁶⁹

De nuevo, HLA dando vida, al favorecer la buena marcha de embarazos que llegados a término traigan al mundo descendientes que, con el arrebol de su sonrosada cara den una **imagen plena de vida**. Deduzcan pues, la enorme importancia que desde el punto de vista fisiológico tiene todo el conjunto de moléculas HLA en la preservación de la vida.

3. Vida a lo largo de la historia: Evolución, Genética de poblaciones, Antropología y Medicina Predictiva

Con todo y hablando de vida, hay que señalar que HLA ha sido, por otro lado, útil para importantes estudios sobre Evolución y en Antropología que, han contribuido a determinar el origen de las distintas poblaciones y, suministrado información para establecer hipótesis sobre el origen de los seres humanos y su relación con los patrones migratorios de sus ancestros⁷⁰. Igualmente, en razón a la posible asociación de determinados alelos o haplotipos con la protección o susceptibilidad a la enfermedad HLA es importante en Medicina predictiva.

3.1. HLA y evolución

La historia de la evolución humana es inseparable de la influencia de patógenos, pues las enfermedades infecciosas son posiblemente los mayores condicionantes de presión selectiva natural a la que se ha venido enfrentando la humanidad.

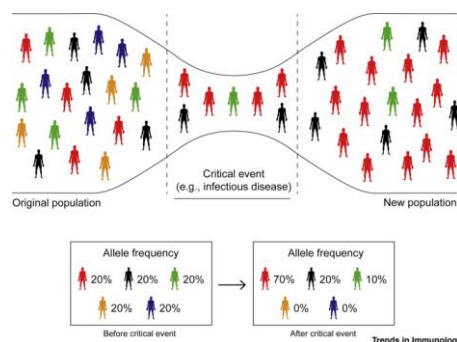


Figura 18. Ilustra la hipótesis del “cuello de botella” para el cambio poblacional

En virtud de ese proceso selectivo han ido sobreviviendo aquellos individuos con el mejor juego de variantes antigénicas HLA para defenderse de la agresión con una correcta activación de su sistema Inmunitario⁷¹. Por ejemplo, si en una población el antígeno HLA predominante era X, y no podía responder frente al patógeno toda la población se extinguía, pero si predominaba un antígeno Y, útil en la defensa, la población lograba sobrevivir, mientras que en poblaciones con una mezcla de ambos antígenos sólo desaparecían los que heredaban un juego no respondedor.

Esta selección natural puede conferir ventaja adaptativa en un ambiente determinado y si, el componente genético que proporciona esa ventaja es heredable, puede volverse el más común en esa población, siempre que la reproducción entre los ancestros más capacitados para la supervivencia logre transmitir esas variantes alélicas protectoras a generaciones venideras. Para explicar estos cambios se ha formulado la

hipótesis del efecto de "cuello de botella poblacional" por donde sólo pasarían esos herederos con la dotación HLA más capaz de adaptarse al nuevo ambiente (Figura 18). Dicho de otro modo, la selección natural es un proceso clave en la selección de genes HLA de una población y del linaje humano más apto para soportar los rigores y amenazas de su entorna^{72,73}. **Al fin y al cabo, el HLA también dando más vida y vida saludable a lo largo de la evolución.**

3.2. HLA y Genética de poblaciones

Esta idea participación evolutiva del HLA, ha sido aprovechada científicamente para conocer los polimorfismos HLA predominantes en las distintas poblaciones, donde su diversidad se ha ido ampliando como resultado de posibles mestizajes originados por las migraciones humanas⁷¹. No olvidemos que, como concepto del darwinismo, toda la diversidad biológica se crea a partir de la variación de las poblaciones cuya adaptación depende de que aumente la frecuencia de determinados alelos en cada contexto ecológico.

Con el estudio de HLA se ha podido calcular la **distancia genética** que mide la divergencia entre poblaciones dentro una misma especie es útil para reconstruir la historia de esas poblaciones. Esta distancia es corta en aquellas poblaciones con muchos alelos similares e indica que provienen de un ancestro común reciente; por el contrario, cuando la distancia genética es amplia, las raíces ancestrales son más antiguas. Siguiendo estos criterios se han podido establecer 4 grupos de humanos: africanos, indoeuropeos, norasiáticos / amerindios y asiáticos del su/australianos y que la mayor divergencia en la distribución de alelos HLA, se ha encontrado en poblaciones del África subsahariana, donde la más fuerte incidencia de enfermedades infecciosas ha seleccionado las variantes más ventajas para resistir a la gran abundancia de patógenos de esa zona geográfica.

Es también reseñable que en poblaciones aisladas que han permanecido sin mezclarse con otros pueblos con el análisis de HLA se han podido identificar genes autóctonos diferentes de los de la población general. Buen ejemplo de ello, es que la población de gitanos europeos comparte más características HLA con los indígenas caucásicos que con la población general o que, en la población judía europea se conserven haplotipos de sus ancestros con una mayor homogeneidad HLA que en los europeos no judíos. También ha demostrado que, consecuencia del aislamiento geográfico, en Australia se conservan alelos propios de los aborígenes autóctonos, y que en Nueva Guinea hay confluencia de dos poblaciones con amplia divergencia alélica HLA. Por el contrario, cuando el mestizaje ha sido habitual como en Croacia⁷⁴ y poblaciones americanas con grandes flujos de inmigración la heterogeneidad en HLA es mucho mayor.

Adicionalmente, estos análisis de HLA también nos hablan de relaciones entre poblaciones a veces alejadas entre sí, pero que comparten determinados alelos HLA que, como se ha descrito para vascos y bereberes, explican ciertas conexiones genético-lingüísticas⁷⁵.

3.3. HLA y Antropología

Desde Darwin los estudios de variaciones genéticas han nutrido a la Historia acerca de los primeros asentamientos humanos y los intercambios migratorios, han ayudado a entender las relaciones biológicas entre los distintos los grupos humanos.

En Antropología, los estudios de HLA han servido para analizar restos arqueológicos que, junto a las comparaciones de distribución poblacional, han ayudado a demostrar la procedencia africana de las primeras migraciones históricas que han incidido en la expansión del ser humano más allá del África y en el origen africano del *Homo sapiens*. Igualmente, han hecho posible confrontar hipótesis sobre esos distintos oleajes migratorios, que han llevado a pensar que entre el 1% y el 6% del genoma de las poblaciones modernas de Europa y Asia deriva de linajes de homínidos ahora extinguidos como los Denisovanos y Neandertales⁷¹.

Conocimientos evolutivos que adquieren especial importancia ante el escenario de globalización mundial del momento, en el que los flujos migratorios y la mezcla de diferentes poblaciones está alcanzando niveles sin precedentes. Cada día, un mayor número de personas abandonan sus asentamientos locales, quedando sujetas a condiciones ambientales radicalmente diferentes y expuestas a nuevas patologías. Unos cambios notables que en sentido positivo pueden contribuir a una expansión más rápida de adaptaciones genéticas ventajosas, pero en sentido negativo, pueden acelerar la transmisión de enfermedades propias de sus orígenes.

Esto es lo que ha sucedido con la propagación de nuevas epidemias, como ocurrió con el rápido aumento de infección por el virus del SIDA en los años 80 del siglo pasado, más recientemente con los virus Ébola y ahora con SARS-COV-2, pero también con ciertas infecciones bacterianas o fúngicas multirresistentes, como las causadas por *Staphylococcus aureus* o *Candida auris*. Situaciones que pueden tener consecuencias sobre la inmunidad, en cuyo contexto, ya hay evidencia de aportes a los dos brazos de la respuesta inmunitaria con cambios selectivos en receptores de la inmunidad innata como los receptores Toll (TLRs, de *Toll Like Receptors*) y también en algunos alelos HLA de clase I de relevancia en la respuesta inmunitaria adaptativa^{76,77}. Hechos biológicos que, sumados al mestizaje, van a marcar el devenir de una nueva era de adaptaciones evolutivas y un cambio en la genética de poblaciones que incida en la capacidad defensiva individual.

A fin de cuentas, variaciones que en Medicina pueden dar pistas acerca del diseño de terapias más eficaces adaptadas a cada población que, **vengan dando nueva vida**. Queda por ver, si en las poblaciones con una asistencia médica eficaz, las presiones selectivas continúan actuando de forma perceptible o los tratamientos modernos consiguen alterar el proceso evolutivo.

4. HLA y Medicina predictiva

Desde esta perspectiva y a tenor de su relación con la vida, quizás lo más interesante de los estudios poblacionales, sea que la caracterización de huellas que deja la variación de genes HLA, al identificar variantes que juegan un rol en la salud de las poblaciones, resulte de aplicación en Medicina Predictiva y Preventiva.

Sirva de ejemplo que, la prevalencia en población africana subsahariana de algunos alelos como HLA-B*53 o el haplotipo de clase II DRB1*13:02-DQB1*05, representa una ventaja evolutiva que confieren sustancial protección frente a la malaria severa endémica en esa población⁷⁸⁻⁸¹. Con frecuencia también en algunas regiones europeas, algunos haplotipos HLA que se han podido relacionar con ciertas enfermedades, aparecen más representados que lo esperado según predicción probabilística como ocurre con HLA-A1 + HLA-B8 y HLA-A3 + HLA-B7. Curiosamente, parece que algunos genes implicados en la respuesta inflamatoria podrían proceder de

una selección hecha en nuestros ancestros para protegerse frente a los patógenos más agresivos, cuya mayor resistencia podría ahora incidir en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias. Por estas razones, es interesante dilucidar diferencias alélicas o haplotípicas HLA que, orienten sobre las posibilidades de protección o susceptibilidad frente a distintas enfermedades⁸¹ y en su caso intentar desentrañar sus causas.

Hasta ahora, se han encontrados asociaciones de ciertos alelos e incluso haplotipos HLA con diversas patologías, particularmente infecciosas, parasitarias, autoinmunitarias e incluso con distintos tipos de cáncer⁸²⁻⁸⁴

4.1. Enfermedades infecciosas y parasitarias

En cuanto a las infecciones, estas asociaciones han sido especialmente documentadas para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hepatitis B y C, tuberculosis, lepra y malaria. En el caso del SIDA, se sugirió que la progresión de la enfermedad era mayor en individuos homocigotos para HLA Clase I y en los portadores de los alelos HLA- B*35 y HLA-C*04. Más recientemente que, HLA- B*57: 01 protegía frente a la progresión en población europea, precisamente un alelo que confiere hipersensibilidad frente al **abacavir**, un antiviral utilizado para el tratamiento de esta enfermedad, por eso, se recomienda la tipificación HLA antes de aplicar tal tratamiento.

Sugerencias parecidas han sido también hechas acerca de la importancia de la homocigosis y ciertos alelos de clase II en la Hepatitis B y la persistencia de la hepatitis C. Igualmente, hay marcadores de la clase II asociados a la susceptibilidad a tuberculosis, que pueden ser de notable interés en prevención de la reinfección latente de la que, alrededor de un tercio de la población mundial es portadora, frente a la que HLA-DRB1 podría ser protector, mientras HLA-DQA1*03 sería un factor de susceptibilidad para esa reactivación, porque parece tener menor capacidad de presentación de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Algo parecido sucedería con la lepra y otros alelos de clase II.

Por último, recordar lo ya dicho para la malaria y HLA-A B53 y que se siguen describiendo cada día nuevas asociaciones, tanto con alelos como con variantes polimórficas de nucleótidos simples (SNPs) que no es posible enumerar aquí. En todo caso, para manejar estas asociaciones siempre hay que tener presente la población a que pertenecen los individuos estudiados, por el efecto selectivo que pueda ejercer⁸³. Un efecto que es menor en enfermedades de reciente aparición como el SIDA que en las que ya existían en el entorno del Neolítico como la tuberculosis, la lepra o la malaria.

4.2. Sensibilidad a drogas

En los años precedentes varias reacciones a drogas se han asociado con marcadores HLA específicos^{84,85}, tales como la ya citada para HLA-B57:01 con **abacavir** o HLA-B15:02 con la **carbamazepina** inductora del Síndrome de Steven-Johnson en China. Para explicar estas reacciones se ha propuesto como hipótesis una modificación covalente de una proteína haptenada para que pueda ser presentada a las células T CD8⁺ sobre la molécula HLA⁸⁶.

4.3. Enfermedades autoinmunitarias

Si hay todavía un lado oscuro sobre la función de las moléculas HLA, es el de su rol en las enfermedades autoinmunitarias y de hipersensibilidad. En referencia a las mismas, hay evidencia de que algunas como, el debut de diabetes en niños, el asma o las alergias comunes han aumentado sensiblemente su frecuencia, por lo que se ha sugerido que son “**enfermedades de la civilización**”, dependientes de los cambios en el estilo de vida, tasa de infecciones y la dieta.

En general la autoinmunidad se ve como una desafortunada consecuencia de una respuesta inmunitaria particularmente activa, pues, aunque existen algunas asociaciones que indican protección de HLA, la mayoría, ya sean con clase I o clase II, indican susceptibilidad. Esta predisposición a padecer enfermedades autoinmunitarias, no se ha conseguido explicar de modo convincente, pues la “teoría de la restricción” que, si bien podría explicar el efecto protector, resulta claramente insuficiente para explicar la susceptibilidad o el impacto de la dosis de alelos⁸⁷.

En pocos casos, los péptidos causativos del daño tisular autoinmunitario han sido claramente identificados, con la excepción de la enfermedad celiaca con **gliadina** y la diabetes tipo I, donde un péptido **preproinsulina** parece ser un importante autoantígeno para los linfocitos TCD8⁺. En general, se piensa que las modificaciones en diferentes péptidos pueden vincularse a estas asociaciones, tal como ocurre con los **péptidos citrulinados** en relación con la artritis.

4.3. Otras enfermedades

Hay también ejemplos relacionados con otras etiologías como el asma, para la que se han descrito diversas asociaciones alélicas, aunque la más reciente en una amplia cohorte apunta a un papel de HLA-DQ. Llama por otro lado la atención que, la asociación HLA más significativa se haya encontrado con la narcolepsia, que en principio no parece relacionada con la presentación de péptidos, aunque una hipótesis plausible, para explicar su asociación sería la destrucción de un pequeño número de neuronas hipotalámicas que contienen el péptido del sueño *hypocretina/orexina*⁸⁸.

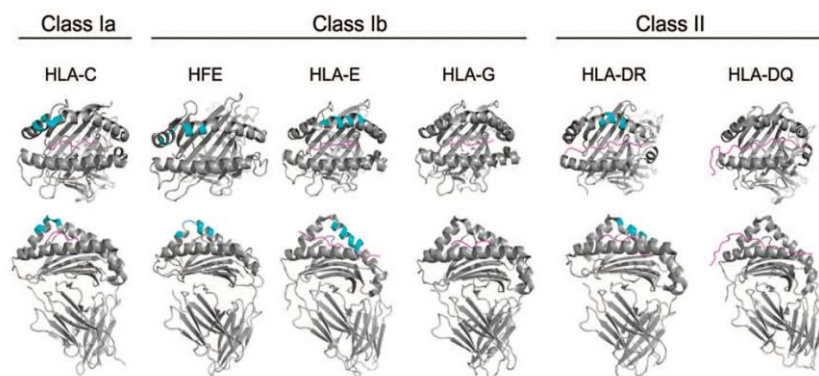


Figura 19. La cuspide MHC. La primera línea de la figura ofrece una vista perpendicular de la estructura del bolsillo vista desde arriba y la segunda línea de imágenes, una vista lateral de las posiciones de la cuspide en las distintas moléculas HLA de clase I y clase II. Los residuos de la cuspide se muestran en azul y el péptido unido en color rosa

La falta de explicaciones convincentes sobre la relación con estas enfermedades, ha llevado a pensar que HLA podría realizar otras funciones relacionadas con la variación en la estructura particular del bolsillo que aloja el péptido⁸⁷, variación que si es excesiva o aberrante podrían predisponer a la

enfermedad. Como paradigma de estos cambios se ha propuesto una teoría funcional alternativa a la “Teoría de la restricción HLA”, “la Teoría de la cúspide”, que pone el foco en una prominencia o “pliegue” situada en medio de la hélice alfa, conformado por un motivo tridimensional semejante a una cúspide, evolucionariamente conservado y compartido por todas las moléculas de histocompatibilidad de vertebrados que, por tanto, podría dar respuesta a las muchas cuestiones que aún quedan por resolver, sobre cómo HLA media en la salud y la enfermedad (Figura 19). Dicha teoría establece que esa cúspide estructural codifica alelos específicos para determinados ligandos que interactúan con receptores leucocitarios no vinculados a linfocitos T, sino implicados en la traducción de señales que activan la inmunidad innata mediadas por la aparición epítomos polimórficos inductores de episodios inflamatorios *inter-especie* o *trans-especie*⁸⁹. Al respecto, se ha descrito que secuencias motivo presentes en la cúspide de la cadena beta de alelos HLA-DRB1 que portan la mayoría de pacientes con artritis reumatoide, son también un factor de susceptibilidad para la artritis inflamatoria en ratones y perros, por lo que tales secuencias podrían provenir de un ancestro evolutivamente conservado.

La propuesta tiene su base en consideraciones de tipo estructural, funcional y evolucionario, ya que:

1. La estructura cristalina de las moléculas HLA, ha revelado que a pesar de la distancia evolutiva existen importantes similitudes en la mencionada zona del bolsillo de las distintas especies⁹⁰.
2. Funcionalmente, la conservación de la cúspide en los antígenos de histocompatibilidad, sugiere que pueden cumplir funciones independientes de la presentación de antígenos.
3. Evolutivamente, la conservación de la cúspide indica que probablemente sea descendiente de sistemas arcaicos de discriminación de lo propio y no propio⁸⁷.

Efectivamente, en las últimas décadas se ha conocido que las moléculas HLA pueden realizar funciones distintas a la presentación de antígenos que, no dependen de la vinculación de péptidos al bolsillo molecular. En esta nueva línea funcional, se ha demostrado que tanto las moléculas HLA de clase I clásicas como las no clásicas, pueden ligar receptores NK, mediar en el metabolismo del hierro, en procesos epítomo compartido como la artritis, donde la cúspide HLA-DR β parece actuar como ligando de la *calreticulina*, un receptor de la inmunidad innata que induce la inhibición de las células T reguladoras, la promoción de las inflamatorias TH17 con su correspondiente panel de citoquinas, pero también en la transmisión de señales olfatorias.

5. HLA y Medicina forense. Aplicación al estudio de paternidad

Antes de entrar en la parte final y para mí la más novedosa, no quiero dejar de citar la aplicación que HLA ha tenido en Medicina Forense, donde la posibilidad de analizar las frecuencias alélicas de poblaciones, ha alcanzado a la investigación de la criminalidad y a los estudios de paternidad. Particularmente, los estudios de paternidad, al favorecer que los hijos puedan conocer la identidad de sus progenitores, han contribuido también a la vida, **sino a dar más vida si a dar mejor vida**, por la tranquilidad que supone para todo ser humano conocer quién es su padre biológico.

HLA Y EL AMOR

Cuando creíamos que ya sabíamos todo lo que las moléculas HLA pueden ofrecer en favor de la vida, todavía nos aguardaba una sorpresa, pues como la lluvia del poema de García Lorca, albergaban un secreto de ternura, que les lleva a revestirse de un aroma capaz despertar una inconsciente, pero complaciente atracción que hace vibrar el alma dormida de dos individuos de distinto sexo que se encuentran, para a través del amor continuar dando vida a una descendencia, siempre mejorada en cuanto a diversidad. Una peculiar propiedad quedamente seductora que, parece dirigir instintivamente la elección de un compañero reproductivo con el mayor grado de incompatibilidad HLA, cuyo influjo ha ido tomando cuerpo en los últimos tiempos.

1. MHC y preferencias de emparejamiento animal

Científicamente, hay cada vez mayor evidencia de que las moléculas de histocompatibilidad están involucradas en funciones de auto/no auto reconocimiento a través de señales olfatorias que intervienen en una elección de pareja que viene determinada por la variación individual de dichas moléculas^{2,91-93}. Experimentos recientes en ratones y peces espinosos, han mostrado que ambos tipos vertebrados prefieren emparejarse con individuos que posean moléculas de histocompatibilidad distintas de las propias^{91,92}. Una elección que, desde el punto de vista evolutivo, puede ser ventajosa para la descendencia, pues la de parejas disimilares en MHC, reúne mayor diversidad que la de parejas con mayor similitud. Una expansión de diversidad HLA que, se puede traducir en aumento de la resiliencia frente a una mayor variedad de patógenos que impulse la necesaria armonía inmunitaria de un organismo⁹⁴. Diríase que la naturaleza busca y sigue la doctrina preconizada por Heráclito sobre la bella armonía que engendra la tensión de los contrarios. Una irreprimible ilusión por el antagonismo que trasciende a la procreación.

Preferencias de este tipo, fueron ya sugeridas al poco tiempo de conocer la función de las moléculas de histocompatibilidad, por experimentos en líneas consanguíneas de ratón demostrativos de que, tanto la elección de pareja como el comportamiento reproductivo venían condicionados por la disimilitud de genes del complejo H2. Específicamente, cuando a un macho le daban elegir entre una hembra similar o diferente en H2, mostraba clara preferencia por las hembras de diferente dotación genética, preferencia que se relacionaba con rastros olfatorios presentes principalmente en orina². Rastros que, entre machos portadores de genes H2 diferentes, provocaban una tendencia al desafío, mientras entre machos y hembras estimulaba la atracción sexual.

Aun así, después de años de estudio, los mecanismos por los que los **Antígenos de Histocompatibilidad** pueden dar forma a esos rastros olfatorios siguen siendo objeto de debate, aunque se piensa que pueden contribuir a la percepción instintiva del olor que exhala la pareja seleccionada, bien sea porque puedan presentar péptidos de feromonas hapténicas o, porque ellos mismos actúen como tales⁹⁵.

En conjunto se acepta que, las feromonas son compuestos heterogéneos no volátiles o volátiles que, pueden estimular una percepción de olores que regula el comportamiento social innato, por activación restrictiva de las neuronas sensoriales y que la transmisión de sus señales tiene un sentido intrínseco. En animales, la percepción de los compuestos no volátiles se asocia a la estimulación de las neuronas de un órgano conocido como órgano vomeronasal (OVN), pero últimamente, parece

que la estimulación por feromonas no volátiles MHC dependientes, podría no ser tan restrictiva ya que podrán activar las neuronas asociadas a la mucosa del epitelio olfatorio principal (MEO) que, de forma no estrictamente innata, median la percepción de odorantes volátiles^{96,97}.

En cuanto al olor, en principio, los perfumes al ser volátiles pueden estimular el sentido del olfato, mientras las feromonas no volátiles en principio, no producen este estímulo, porque para actuar parecen requerir un contacto físico directo. Pese a ello, ciertas proteínas urinarias mayores y péptidos MHC dependientes detectados en la orina de ratones podrían estimular neuronas situadas fuera del órgano vomeronasal como las asociadas al órgano olfatorio y condicionar el reconocimiento individual en estos animales^{97,98}. Alternativamente, algunos compuestos volátiles que pueden activar las neuronas del órgano vomeronasal *in vitro*, podrían ser considerados feromonas candidatas⁹². Por tanto, aunque la relevancia biológica de la evolución de estos dos órganos todavía se desconoce, la evidencia anatómica y funcional indica que ambos cumplen funciones olfatorias diferentes, radicadas en que la maquinaria de transducción de señales olfatoria de sus neuronas sea distinta, pero la cuestión puede no ser tan simple ya que ambos órganos parecen tener también comportamientos inversos^{99,100}.

En suma, parece que no existe un efecto olfatorio universal y que las neuronas sensoriales pueden ser específicamente activadas, tanto por los componentes volátiles como no volátiles detectados en la orina de ratones macho¹⁰¹, de donde han aislado nuevos compuestos como el metiltiometanotiol (MTMT) ausente en las hembras, pero que activa su comportamiento por lo que puede considerarse una feromona⁹⁸. Según esto, una segunda clase de moléculas no volátiles que activan los órganos olfatorios y alteran la reproducción son **los péptidos que se asocian a moléculas de clase I** que, dentro de una misma especie, se comportan como quimiosensores olfatorios activos que comparten propiedades de las feromonas, pero, si realmente se pueden considerar feromonas y transmitir información intrínseca es una cuestión a resolver⁹⁷.

Como balance de los diversos estudios se cree que la variación de genes MHC podrían servir como un indicador general de cercanía (parentesco) dentro de una población en la que la elección de una pareja MHC diferente, sería vital para evitar la consanguinidad y seleccionar los alelos más “exitosos” que puedan proveer a sus herederos de una diversidad alélica que favorezca un mejor estado de inmunidad⁹¹.

Para intentar explicar cómo el MHC asociado a las preferencias de apareamiento en animales puede ser un condicionante esencial para mantener esa enorme diversidad alélica, se han propuesto varias hipótesis^{91,102,103}. Entre ellas:

1. Hipótesis de **disimilitud** MHC asociado al olor para evitar la endogamia
2. Hipótesis de la **heterocigosis** para conseguir una descendencia provista de una diversidad con más poder desafiante que la de los homocigotos.
3. Hipótesis del **alelo raro**, para proteger frente a parásitos que hayan evolucionado rápidamente para escapar al reconocimiento por alelos comunes: Implica también disimilitud MHC
4. Hipótesis de **genes diversos**, que apunta a preferencias de obtención de descendencia con alelos distintos a los de los padres. Apoyada por los experimentos en el pez espinoso, donde las hembras prefieren a los machos con muchos alelos sobre los que tienen menos alelos.

2. HLA y selección de pareja en humanos

Una cuestión importante, es si estas relaciones se dan también en humanos, donde no se tiene constancia de que exista un órgano vomeronasal convencional^{104,105} y desde el punto de vista biológico, durante largo tiempo, tampoco ha quedado claro si los mecanismos relacionados con la elección de pareja estaban evolucionariamente conservados en el caso de moléculas HLA, pero varias líneas de evidencia actual indican que las feromonas pueden también jugar un papel principal en la selección sexual mediada por HLA en humanos^{95, 106-108}. Un hecho que puede tener lugar por diferentes vías, aunque parece que los receptores del epitelio olfatorio están envueltos en esta comunicación quimiosensora.

Desde el punto de vista de las relaciones sociales entre humanos, es suficientemente conocido que el olor corporal puede crear una atracción sexual inmediata por eso, hombres y mujeres de las distintas culturas tratan de localizar perfumes que lo exalten en la vía deseada, hasta el punto que hay empresas tratan de hacer perfumes con olores corporales que consigan un éxtasis de los usuarios. Biológicamente hablando, estudios en adultos humanos de ambos sexos indican que el olor de los otros afecta significativamente a su interés sexual, con un mayor efecto en mujeres que en hombres y que el interés sexual de las mujeres por el olor del hombre adquiere mayor importancia en el entorno del ciclo menstrual^{87,91,95}. En esta línea, la sensibilidad olfatoria de las mujeres para el androstenol, un precursor de la androsterona, parece aumentar antes de la ovulación, justo en las proximidades del pico de fertilidad, cuando también aumenta el deseo por hombres distintos de la pareja habitual. Este precursor hormonal parece contribuir especialmente al olor corporal masculino, ya que el hombre excreta tres veces más en la orina que la mujer.

En cuanto a la influencia del HLA, un experimento reciente ha demostrado que las mujeres pueden diferenciar por el olfato ligandos de péptidos HLA propios, pero no se han definido los mecanismos que intervienen en tal distinción¹⁰⁷. En todo caso, se abre la puerta a un nuevo debate, donde quizás la cuestión más interesante sea si lo que se percibe son los péptidos HLA relacionados o las propias moléculas HLA, pero también si la selección de hombres por la mujer envuelve un componente olfatorio y, si, en humanos, el vínculo entre el olor y las moléculas HLA también puede mediar en la selección del compañero más adecuado para la procreación.

A este respecto, un experimento pionero, ya demostró en 1995 que la disimilitud HLA entre hombres y mujeres afectaba a las preferencias de olor corporal en humanos¹⁰⁹. El diseño de dicho experimento incluía un grupo de mujeres con ovulaciones normales que no consumían contraceptivos orales y otro de hombres numéricamente equivalente. A los hombres se les repartieron camisetas etiquetadas que debían portar ininterrumpidamente durante dos días seguidos y, pasado ese tiempo, a las mujeres se les ofreció la posibilidad de elegir entre las camisetas, aquella cuyo olor les resultara más atractivo. Tras la elección hechas por las mujeres se identificaron los portadores de cada camiseta y se analizaron los genotipos HLA de las parejas resultantes, verificando que el portador de la camiseta elegida por cada mujer, presentaba un genotipo diferente al suyo propio. Dos años más tarde el mismo grupo demostró que los hombres también preferían el olor de mujeres más diferentes en HLA. Adicionalmente, otro estudio con parejas de una comunidad tan cerrada la de los Hutteritas, reveló igualmente una tendencia a la disparidad HLA mayor de la esperada por azar¹¹⁰.

Sin embargo, en esa primera etapa, estas preferencias de disimilitud por el olor no fueron confirmadas en otras poblaciones como la japonesa y la indiana de Sudamérica, donde la prevalencia alélica poblacional era diferente, indicando que la frecuencia alélica de cada población puede condicionar el resultado. Por eso, para nuevos estudios se recomendó homogenizar diseños, poblaciones y utilizar un análisis de HLA alta resolución. Siguiendo estos criterios, trabajos recientes en cohortes y parejas bien controladas han obtenido resultados confirmatorios sobre la importancia de las diferencias en HLA en la elección de pareja en humanos. Uno de ellos pudo establecer que los hombres prefieren el olor de mujeres incompatibles hacia la mitad del periodo menstrual donde hay mayor riesgo de concepción, mientras las mujeres mostraban preferencias por la heterocigosis masculina⁹¹.

Por último en un elegante trabajo, donde en lugar de individuos independientes, examinaron parejas con función olfatoria normal y mujeres que no consumieran contraceptivos ni fueran gestantes, realizó un estudio más completo que valoró la incompatibilidad HLA total, pero también de modo independiente la de clase I, clase II y la heterocigosis, tanto en relación con las preferencias de olor y atractivo del compañero, como con la satisfacción con la colaboración de la pareja, la sexualidad y el deseo de tener hijos¹⁰⁸. Los datos resultantes de comparar las diferencias en HLA total, confirmaron las preferencias por la disimilitud HLA en todas las situaciones de análisis consideradas, pero curiosamente la evaluación independientemente de alelos de clase I y clase II, precisó que la incompatibilidad en clase I, era la más decisiva, especialmente para los alelos del locus B y con menor potencia para los del locus C, pero no afectaba al locus A. Tampoco se pudo demostrar influencia de la incompatibilidad en clase II, en ninguno de los parámetros analizados. En cuanto al efecto de la heterocigosis, su influencia se mantenía en la elección de pareja y, particularmente las mujeres preferían hombres heterocigotos, pero esta variable no se pudo asociar con ninguno de los otros ítems de satisfacción investigados.

Claramente, después de aplicar las mejoras de diseño recomendadas, los estudios más recientes soportan que los humanos pueden discriminar por el olfato péptidos HLA relacionados con el olor corporal de individuos de distinto sexo^{91,107} y que la incompatibilidad HLA ejerce una influencia selectiva en la atracción de la pareja e incluso en la satisfacción con la misma¹⁰⁸. No obstante, un meta análisis reciente recomienda proseguir estudios en series amplias, donde se consideren las frecuencias alélicas de la población donde se realice cada estudio, así como otras circunstancias culturales que puedan intervenir en tal selección^{111,112}.

Ante estos interesantes resultados sobre el nuevo rol de HLA, uno no deja de asombrarse y se tiene la tentación de echar a volar la imaginación para elucubrar sobre si, en los grandes amores de la historia, lo que verdaderamente subyacía no era el encanto del atractivo externo, sino el de esa belleza interior que los ojos no ven, pero que se alimenta de tentadores efluvios atómicos extraídos del interior por su HLA, para exhibirlos al olfato de un posible compañero afectivo con diferente dotación de alelos HLA. Y puestos a elucubrar es plausible pensar que, si en su momento hubiera habido posibilidad de comparar el HLA en parejas con un aura tan romántica como la de Eduardo VIII y Wallis Simpson, quizás la respuesta a tan gran historia de amor la habría dado la incompatibilidad HLA o, quizás, también hubiera servido para justificar el fuerte atractivo entre Elizabeth Taylor y Richard Burton. Incluso fabular sobre si irresistibles atracciones, plenas de sensibilidad y delicadeza, como las que nos ha dibujado, a veces,

la gran pantalla de las que es buen ejemplo la historia que se cuenta en *Los Puentes de Madison*, de haber ocurrido en la realidad, hubieran estado guiadas por los perfiles HLA de sus protagonistas. Y, por qué no preguntarnos si es que acaso la eterna atracción y fidelidad de Jean Paul Sartre a Simone de Beauvoir, a pesar de sus desdenes, no era sostenida por sus diferencias en HLA, o, desde un ejemplo más cercano, si el imperturbable y casi inverosímil amor de ese amartelamiento prolongado que Miguel Espinosa manifestaba por Mercedes, no habría sido igualmente inspirado por el olor de péptidos HLA dependientes en su amada, a quien, en una de sus cartas, manifiesta: “No te huelo, no te percibo”..., “¿dónde hallo mi contacto?”

Por fabular que no quede, pero sería un éxito sin precedentes poder constatar con las modernas metodologías que, lo que sucede en el ámbito de los sentimientos tiene realmente un sustrato biológico tan verificable como el que concede un análisis del HLA, pues facilitaría la elección de parejas con mayores posibilidades de satisfacción y definitiva de estabilidad. De modo que, en el futuro a la hora de elegir emparejamientos se pudiera proceder siguiendo la recomendación de Antonio Machado en uno de sus proverbios y cantares, “Busca a tu complementario que marcha siempre contigo y suele ser tu contrario”, pero eso si contrario en HLA.

EPÍLOGO

Después de este rato compartido con todos ustedes en el que solo he podido planear ligeramente el ya inmenso paisaje en que habitan y operan los **antígenos de histocompatibilidad**, debo resaltar que como bien dejó dicho mi maestro el profesor Dausset, el descubrimiento del HLA ha supuesto una de las más grandes revoluciones que la ciencia ha puesto al servicio de la medicina, facilitando el trasplante, controlando la inmunidad celular y la respuesta inmunitaria adaptativa con incursiones en la genética de poblaciones y la antropología y proveyendo de nuevas expectativas a la medicina predictiva y preventiva.

Profundizar en este último aspecto, es una necesidad que podría dar muchas satisfacciones, pues, resolver la relación de HLA con enfermedades distintas, podría repercutir positivamente en diversas parcelas de la Medicina. Ciertamente es que todavía se ignora mucho sobre la causalidad de la multitud de asociaciones descriptas sobre protección o susceptibilidad frente a la enfermedad y que sus mecanismos, aún con el ingente aporte que ha traído el advenimiento de los métodos de Biología Molecular, son pobremente comprendidos. No en vano, como ha sugerido recientemente Daniel E. de Almeida, tomando prestada una frase de Sir Wiston Churchill, la autoinmunidad se puede calificar de “un **rompecabezas** dentro de un enigma envuelto en misterio”⁸⁷. Aclarar este enigma, puede abrir nuevas vías diagnósticas en autoinmunidad y ser básica para el desarrollo de nuevas terapias y, de un uso preventivo racional de las ya existentes que, para en la medida de lo posible, evitar la instauración de enfermedades que degradan la calidad de vida o acortan la misma.

Obviamente, el grado y tipo de variación génica del complejo HLA o sus perfiles de expresión en los distintos procesos de fisiología celular y tisular normales no está completamente dilucidado y, menos, en aquellos responsables de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias e incluso infecciosas. Cuestión que hace inmensamente atractiva esta parcela para el científico, sobre todo porque hay razones para pensar que la acción de HLA no se limita al conocido control de la respuesta adaptativa específica, sino que media otras funciones relacionadas con la activación de

la inmunidad innata. Y por si fuera poco su intervención la narcolepsia y en el reconocimiento olfatorio, provee de una nueva herramienta para poder delinear los procesos que subyacen en temas tan excitantes como los que le conectan con la neurología o la neuroanatomía que dan impulso a nuevas rutas de investigación.

Finalmente, en favor de un arbitraje de los genes HLA en la percepción de quimioseñales olfatorias que condicionan la atracción sexual, habla el hecho de que las moléculas de clase I, puedan ser detectadas, en distintos fluidos biológicos como la saliva, la orina o el sudor de vertebrados y que su presencia puede condicionar la presencia de microorganismos comensales de la piel y la conformación del microbiota en general. Microorganismos que, estarían involucrados en la formación del olor corporal^{96,98}, indicando que la elección de pareja podría ser guiada más que por una sugestión visual por un estímulo placentero del sentido del olfato ⁹⁶⁻⁹⁹, haciendo cierto el viejo proverbio de que el amor es ciego.

Si se consigue demostrar fehacientemente esta mediación, las moléculas HLA serían como flechas de cupido salpicadas de atómicos perfumes que, prenden la llama de la atracción por una potencial pareja de distinto sexo, dispar en HLA, para como dice Emilia Pardo Bazán en su poema *Almas Gemelas*, fundir sus seres como mitades de una gota rocío en una vida común. Si esto se logra estaríamos ante la maravillosa revolución científica del siglo XXI, en la que el HLA habría escrito el más bello poema de amor de la Biología que, da crédito a la afirmación de Stephen Hawkins de que la *“La ciencia no es solo una disciplina de la razón sino también del romance y de la pasión”*.

REFERENCIAS

1. **Klein J.** Natural History of the Histocompatibility complex. *Willey interscience* 1986; 1-23.
2. **Trujillo-Alvarez Y, Bustamante-Arce S, Viguera R, Martinez-Motas I y White-Mediaceja V.** El complejo Mayor de Histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Panorama, Cuba y Salud* 2018; 13 (1): 53-57.
3. **Janeway C.** *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York, 2001
4. **Dausset J and Tomás-Salva M.** Hacia el hombre responsable diálogos sobre evolución genética y cultural. Universitat de Barcelona ed. 2006
5. **Serra P.** *Física cuántica para principiantes*. 2020.
6. **Landsteiner K.** Über agglutinationsercheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien KlinWchenschr* 1901; 14: 11320-11341.
7. **Landsteiner K and Wiener AS.** An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1940; 49: 223.
8. **Owen R.** Karl Landsteiner and the First Human Marker Locus. *Genetics* 2000; 155:995-998.
9. **Loeb L.** On Transplantation of Tumors. *J Med Res* 1901; 6:28-38.
10. **Loeb L.** On the Growth of Epithelium. *J.A.M.A*; 1901; 37:1024-1025.
11. **Triolo VA.** Nineteenth Century Foundations of Cancer Research Origins of Experimental Research, (McArdle Memorial Laboratory, University of Wisconsin, The Medical School, Madison, Wis), 1964.

12. **Iglesias A, Egea E, de Egea M y cols.** La Inmunogética e medicina clínica. *Acta Med Colom* 1989; 14 (1).24-31.
13. **Gorer P.A.** The detection of an hereditary antigenic difference in the blood of mice by means of group A serum. *J Gen* 1936; 32: 17-31.
14. **Gorer P.A.** The detection of antigen differences in mouse erythrocytes by the employment of immune serum. *Br J Exp Pathol* 1936; 17: 42-51
15. **Gorer PA, Lyman S, Snell GD.** Studies on the genetic basis of tumor transplantation. Linkage between histocompatibility gene and fuse in mice. *PRSLB* 1947; 135: 499-505.
16. **Snell GD.** Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genetics* 1948; 49: 87-103.
17. **Snell GD.** The genetic of transplantation. *J Nat Can Inst* 1953; 14: 691-700.
18. **Schereck R, Donelley WJ.** Histocompatibility of leukemic and non-leukemic patients. With respect morphologic features, motility and sensitivity to guinea pig serum. *Blood* 1961; 18: 561-571.
19. **Amos DB, Gorer PA, Mikulska ZB.** An analysis of an system in the mouse (the H-2 System). *PRSLB*; 1956; 144: 369-386.
20. **Klein J and Sato A.** Birth of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol* 1998; 47: 199.
21. **Dausset J, Nena A.** Presence d'une leucoaglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique. *París Compt Rend Soc Biol*, 1952, 146: 1539-1541.
22. **Dausset J. Iso-leucoanticorps.** *Acta Haematol* 1958; 20: 1156-166.
23. **Payne R and Rolfs MR.** Development en persistence of leucoaglutinins in parous women. *Blood* 1962; 19: 411-424.
24. **Van Van Rood JJ, Eernisee JG, Van Leewen A.** Leucocyte antibodies in serum from pregnant women. *Nature* 1958, 181:1735-1736 39.
25. **Ivanyi D, Sasportes M, Ivanyi P, Dausset J.** Leucocyte antigens and the mixed lymphocyte culture reaction. *Vox Sang* 1967; 12: 116-198.
26. **Kissmeyer-Nielsen, Sveigaard A Nielsen LS.** Crossing over within the HLA-system. In different genetics combinations. *Nature* 1969; 224-75-76.
27. **Kats DH, Ilamaoka T, Benaceraf B.** Cell interaction between histocompatible T and B lymphocytes. Failure of physiologic cooperative interaction between T and B Lymphocytes from allogenic donors strains in humoral response to hapten-protein conjugates. *J Exp Med* 1973; 134: 1405.
28. **Tait BD.** The ever-expanding list of HLA alleles: changing HLA nomenclature and its relevance to clinical transplantation. *Transplant Rev* 2010; 25 (1): 1-8.
29. **Shiina T, Inoko H, Kulski JK.** An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004 Tissue Antigens 2004; 64: 631-649.
30. **Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK.** The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009;54(1):15-39.
31. **Messer G, Zemmour J, Orr HT, Parham P, Weiss EH, Girdlestone J.** HLA-J, a second inactivated class I HLA gene related to HLA-G and HLA-A. Implications for the evolution of the HLA-A-related genes. *J Immunol* 1992, 148 (12) 4043-4053.
32. **Maccari G, Robinson J, Hammond JA and Marsh GE.** The IPD Project: a centralised resource for the study of polymorphism in genes of the immune system. *Immunogenetics* 2020; 72: 49-55.
33. **Jones EY.** MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:75-79.

34. **Trowsdale J.** Genomic structure and function in the MHC. *Trends Genet* 1993; 9(4):117-122.
35. **Michaela S. Panter MS, Jain A, Leonhardt RM, Taekjip Ha and Cresswell P.** Dynamics of Major Histocompatibility Complex Class I Association with the Human Peptide-loading Complex. *J Biol Chem* 2012 7; 287(37): 31172–31184.
36. **Zinkernagel RM and Doherty PC.** Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974; 248: 701–702
37. **Doherty PC and Zinkernagel RM.** Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at the H-2 gene complex. *Nature* 1975; 256: 50-52.
38. **Zinkernagel RM and Doherty PC.** H-2 compatibility requirement for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T-cell specificities are associated with structures coded for in H-2K or H-2D. *J Exp Med* 1975; 141 (6): 1427–1436.
39. **Doherty PC and Zinkernagel RM.** A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet* 1975; 305 (7922): 1406-1409
40. **Zinkernagel RM and Doherty PC.** The discovery of MHC restriction. *Immunol Today* 1997; 18(1): 14-17.
41. **Engelhard VA.** Structure of peptides associated with class I and Class II MHC molecules. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 181.
42. **Jackson MR, Peterson PA.** Assembly and intracellular transport of MHC class I molecules. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 207.
43. **Cresswell P.** Assembly, transport, and function of MHC class II molecules. *Ann Rev Immunol* 1994; 12: 259.
44. **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; 201: 109.
45. **Wieczorek M Abualrous ET, Sticht J et al.** Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*; 2017; 8. doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292
46. **Unanue ER.** Antigen-presenting function of the macrophage. *Ann Rev Immunol* 1984; 2:395-428.
47. **Vidard L., Rock KL., Benacerraf B.** Heterogeneity in antigen processing by different types of antigen-presenting cells. *J Immunol* 1992; 149 (6): 1905-1911
48. **Germain UN.** The ins and outs of antigen processing and presentation. *Nature* 1986; 322 (6081):687-689.
49. **Marrack P.** New insights into antigen recognition. *Science* 1987; 235 (4794):1311-1313.
50. **Gerlier D, Rabourdin-Combe C.** Antigen processing from cell biology to molecular interactions. *Immunol Today* 1989; 10 (1):3-5.
51. **Delovitch TL, Semple JW, Phillips ML.** Influence of antigen processing on immune responsiveness. *Immunol Today* 1988; 9 (7-8):216-218.
52. **Mills KHG.** Recognition of foreign antigen by T cells and their role in immune protection. *Curr. Opin. Infect. Dis* 1989, 2: 804–814.
53. **Dausset J and Tomás-Salva M.** Hacia el hombre responsable diálogos sobre evolución genética y cultural. Universitat de Barcelona ed. 2006.

54. **Terasaki PI.** History of HLA: Ten collection ed. Los Angeles: UCLA Tissue Typing laboratory Press, 1990.
55. **Tilney NL.** Transplantation and transplantation biology: from legend to reality, en Transplantation and transplantation biology. Cellular and molecular aspecto. Lippincott-Raven Philadelphia. New York, 1996
56. **Alvarez-López MR.** Inmunología y trasplante: ámbito histórico y proyección en la investigación científica, en Inmunología del Trasplante Hepático ed. Síntesis, Madrid 1997.
57. **ASHI Laboratory Manual,** American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (4a. ed.). Lenexa, KS; 2000.
58. **Choo SY.** The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* 2007; 48 (1):11–23.
59. **Bunce M, Young NT.** Molecular HLA typing—the brave New World. *Transplantation* 1997; 64: 1505–1513.
60. **Bashey A, Solomon SR.** T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (8): 999-1008.
61. **Handgretinger R.** Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood* 2014; 124(6): 827-828.
62. **Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, Bernardos A, Franco E, García-Lozano JR and Núñez-Roldán A.** Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2001; 126 (3): 535-539.
63. **Bleakley M and Riddell SR.** Exploiting T Cells Specific for Human Minor Histocompatibility Antigens For Therapy of Leukemia. *Immunol Cell Biol* 2011; 89 (3): 396–407.
64. **Spierings Eric.** Minor histocompatibility antigens: past, present, and future». *Tissue Antigens* 2014; 84: 347-360.
65. **Rammensee HG, Friede T, Stevanovic S.** MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immunogenetics* 1995; 41: 178–228.
66. **Rouas-Freiss N, Goncalves RN, Menier C, Dausset J, Carosella ED.** Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:11520-11525.
67. **Carosella ED, Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J.** Cómo escapa el feto a las defensas de su madre. *Mundo Científico* 1998; 190: 24 -26.
68. **Ashley King, Bowen AM, Powis SJ, et al.** HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94 / NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1623–1631.
69. **Hackmon R, Pinnaduwa L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE.** Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77(6) doi.org/10.1111/aji.12643.
70. **Wood B.** Ecce Homo-behold mankind. *Nature* 1997; 390: 120-121

71. **Dominguez-Andrés** and **Netea MG**. Impact of Historic Migrations and Evolutionary Processes on Human Immunity. *Trends in Immunol* 2019; 40 (12): 1105-1119.
72. **Sabetis PC, Schaffnerb FS, Fry B et al**. Positive Natural Selection in the Human Lineage, *Science* 2006; 312: (5780): 1614-1620.
73. **Thomson MDG**. How the selection shapes variation on human major histocompatibility complex: A review. *Ann Hum Genet* 2001; 65 (Pt1):1-26.
74. **Crnić-Martinović M, Vujaklija-Stipanović K, Ristić S et al**. HLA class I and class II polymorphism in the population of Rijeka, Croatia. *Coll Antropol* 2002; 26(1):69-75.
75. **Arnaiz-Villena A y Alonso-García J**. Egipcios, bereberes, guanches y vascos. Ed Complutense, Madrid 2000.
76. **Deschamps M, Laval G, Fagny M et al**. Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes. *AJHG* 2016; 98(1): 5-21.
77. **Abi-Rached L, Jobinsubhash MJ, Mcwhinniek KA et al**. The Shaping of Modern Human Immune Systems by Multiregional Admixture with Archaic Humans. *Science* 2011, 334 (6052): 89-94
78. **Sabetis PC, Schaffnerb FS, Fry B et al**. Positive Natural Selection in the Human Lineage, *Science* 2006; 312: (5780): 1614-1620.
79. **Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D et al**. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991, 352: 595–600.
80. **Garamszegi LZ**. Global distribution of malaria-resistant MHC-HLA alleles: the number and frequencies of alleles and malaria risk. *Malar J* 2014; 13 (349): 1-9.
81. **Sánchez-Mazas A , Cerny V, Di D et al**. The HLA-B landscape of Africa: Signatures of pathogen-driven selection and molecular identification of candidate alleles to malaria protection. *Molecular Ecol* 2017; 26 (22): 62-38.
82. **Sánchez-Mazas A**. A review of HLA allele and SNP associations with highly prevalent infectious diseases in human populations. *Swiss Medical Weekly* 2020;150: 1-14.
83. **Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK**. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54(1):15–39.
84. **Trowsdale J**. The MHC, disease and selection. *Immunology Letters* 2011; 137: 1-8.
85. **Uetrecht J**. Idiosyncratic drug reaction: past, present and future. *Chem Res toxicol* 2008; 21: 84-92.
86. **Chessman D, Kostenko I, Letborg T et al**. Humn leucocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity, *Immunity* 2008; 28-822-832
87. **de Almeida DE and Holoshitz J**. MHC molecules in health and disease: At the cups of a paradigm shift. *Self/Nonself* 2011; 1: 43-48.
88. **Hor H, Kutalik Z, Tafti M**. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010; 42: 786-789.

89. Klein J. Origin of major histocompatibility complex polymorphism: the trans-species hypothesis. *Hum immunol* 1987; 19: 155-162.
90. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen DR1. *Nature* 1993; 364: 33-39.
91. Thornhill R, Steven WG, Miller R, Scheyd G, McCollough JK and Franklin M. Major histocompatibility complex genes symmetry, and body scent attractiveness in men and women. *Behavioral Ecology* 2002; 14(5): 668-678.
92. Bhoem T and Zufall F. MHC peptides and the sensory evolution of genotype. *Trends in neurosciences* 2005; 29:100-107.
93. Yamazaki K, Boyse EA, Miké V et al. Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. *J Exp Med* 1976; 144:1324-1335.
94. McClelland EE, Penn DJ, and Potts WK. Major histocompatibility complex heterozygote superior during coinfection. *Infect Immun* 2003; 71: 669-702.
95. Stowers L and Marton TE. What is a pheromone?. Mammalian pheromone reconsidered. *Neuron* 2005 46: 669-702.
96. Wobst B, Zavazava N, Luszyk D, et al. Molecular forms of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues. *Genetica*; 1998-1999; 104 (3): 275-283.
97. Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P et al. MHC Class I Peptides as Chemosensory Signals in the té Organ. *Science* 2004; 306 (5698): 1033-1037.
98. Hurst JL, Payne CE, Nevison CM et al. Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature*, 2001; 414: 631-634.
99. Dulac C and Torello AT. Molecular detection of pheromone signals in mammals: from genes to behaviour *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 551-562.
100. Brennan PA, and Keverne EB. Something in the Air? New Insights into Mammalian Pheromones. *Curr Biol* 2004; 14 (2): R81-R89
101. Lin DY, Zhang SZ, Block E and Katz LC. Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb. *Nature* 2005; 434: 470-477.
102. Jordan W, and Bruford M. New perspective on mate choice and the MHC. *Heredity* 1998; 81:127-133.
103. Hansen T, Balendiran G, Sholgen J, Ostrov D, Nathenson S. Structure features of MHC class I molecules that might facilitate alternative pathways of presentation. *Immunol Today* 2000; 21: 83-88.
104. Zbar RI, Zbar LI, Dudley C, Throt SA, Rhosrich RJ and Moss RL. A classification schema for the vomeronasal organ in human. *Plast Reconstr Surg*, 2000; 105: 1284-1288.
105. Witt M and Hummel T. Vomeronasal versus olfactory epithelium: is there a cellular basis for human vomeronasal perception?. *Int Rev Cytol* 2006; 248: 209-259.
106. Liman ER and Innan H. Relaxed selective pressure on an essential component of pheromone transduction in primate evolution. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100 (6): 3328-333.
107. Milinski M, Croy I, Hummel T and Bhoem T. Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment. *Proc R Soc B* 2012; 280: 2889.

108. **Kromer J, Hummel D, Pietrowki AS et al.** Influence of HLA partnership and sexual satisfaction. *Nat Scientific Reports* 2016; 6:32550.
109. **Wedekind C, Seebeck T, Bettens F and Paepke AJ.** MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc Biol Sci* 1995; 260: 245-249.
110. **Ober C, Weitkamp LR, COX N, , Kostyu D, Sherman E.** HLA and mate choice in humans. *AJHG* 1997; 61(3): 497-504.
111. **Havlicek J and Roberts SC.** MHC-correlated mate choice in humans: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (4):497-512.
112. **Havlíček J, Winternitz J, Roberts SC.** Major histocompatibility complex-associated odour preferences and human mate choice: near and far horizons. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2020; 8: 375 (1800)