

HLA Sistemi

HLA SYSTEM: REVIEW

Dr. Füsün Zeynep AKÇAM^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları AD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

Özet

İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı "İnsan Lökosit Antijenleri-Human Leukocyte Antigens (HLA)" olarak adlandırılan, HLA antijenlerinin oluşması, organizmada "Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)" adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Üç ana gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN) ve MHC Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF- α , β) antijenleri yer almaktadır. MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunur. HLA allelleri ve ürünleri HLA antijeni olarak ifade edilirler. HLA antijenleri mobildirler. HLA antijenini kaybetmiş lenfositler 6 saat içerisinde bunu yeniden sentezleyebilirler. HLA antijenlerinin tayini, antropolojik araştırmalarda kullanılmıştır. En önemli kullanım yeri doku ve organ transplantasyonlarında, doku uygunluğunun araştırılmasıdır. Babalık tayininde, kan grubu antijenleri ile birlikte kullanılabilir. Son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konu HLA antijenlerinin hastalıklarla olan bağlantısıdır. Belirli HLA tipleri bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görülmektedir. Yapılan çalışmalar, insanlarda enfeksiyonlara yatkınlıktan, konağın genetik faktörlerinin sorumlu olduğunu, patojen antijenlere karşı hücrel ve humoral immün cevapta yüksek kalıtım söz konusu olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: HLA antijenleri, transplantasyon, majör histokompatibilite kompleksi, antijen

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:829-834

Abstract

The formation of Human Leukocyte Antigen (HLA), which is named so after it was first defined in leukocytes, is under the control of a gene region, which is called Major Histocompatibility Complex (MHC) Gene Region. This region consists of three main groups which are the MHC Class I (HLA-I, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Class II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, DN) and MHC Class III (C2, C4A, C4B, PF, TNF- α , β) antigens. In each locus of MHC gene region, there are allele genes each of which is responsible for a different antigen. HLA alleles and their products are called HLA antigens. HLA antigens are mobile. Lymphocytes, which have lost their HLA antigens, can reproduce them in 6 hours. Detection of HLA antigens has been used in anthropological investigations. The most important field of use is the histocompatibility examination in tissue and organ transplantation. It may also be used with blood group antigens in paternity determination. Lately, the most studied subject is the association of HLA antigens with diseases. Certain HLA types are more frequent in some diseases. Studies show that genetic factors of the host are responsible for susceptibility to infections, and a high heredity exists in cellular or humoral immune response to pathogen antigens.

Key Words: HLA antigens, transplantation, major histocompatibility complex, antigens

Bilim adamları kişiden kişiye kan transfüzyonu yapılırken bir reaksiyonun olmamasının, alıcı ve verici arasında kan grubu uygunluğunu gerektirmesi düşüncesinden hareketle, doku ve organ transplantasyonları için de hücrelerin yüzey antijenleri bakımından uygun olması

gerektiğini düşünmüşler ve bu konudaki çalışmalar HLA sisteminin temelini oluşturmuştur.¹

1944 yılında araştırmacılar, tavşanlar üzerinde yaptıkları deneylerde, organ transplantasyonunda görülen reaksiyonların immünolojik bir temele dayalı olduğunu göstermişlerdir. Takip eden çalışmalarda, ilk kez insan lökositlerinde doku uygunluk antijenlerini göstermeyi başarmışlardır. Bazı araştırmacılar da kan transfüzyonu yapılmış kişilerin serumlarında lökositlere karşı gelişmiş antikorların bulunduğunu kanıtlamışlar, yapılan gözlemlerle kendilerine karşı antikor gelişen antijenlerin sadece lökositlerde değil, doku hücrelerinde de bulundu-

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2002 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.11.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Füsün Zeynep AKÇAM
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları AD, ISPARTA
fzeynep@med.sdu.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

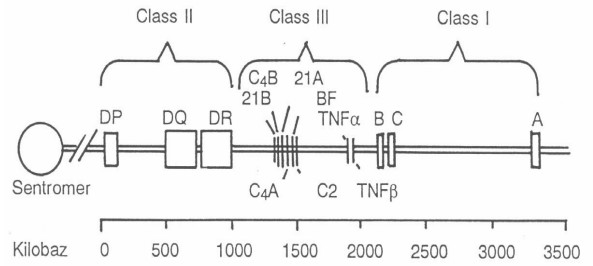
ğunu göstermişlerdir. Bu antijenler “Doku Uygunluk Antijenleri” veya “Transplantasyon Antijenleri” olarak isimlendirilmiştir. 1967’de bu antijenlerin isimlendirilmesinde görüş birliğine varılarak ilk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı “İnsan Lökosit Antijenleri” anlamına gelen “HLA: Human Leukocyte Antigens” kısaltması kullanılmaya başlanmıştır.²

HLA Sisteminin İsimlendirilmesi

HLA antijenlerinin oluşması organizmada “Majör Histokompatibilite kompleksi-Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)” adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Farelerde bu gen bölgesi 17 numaralı kromozomun H-2 bölgesinde bulunur. İnsanlarda ise 6 numaralı kromozomun kısa kolu üzerinde yer almakta ve kromozom haritasında p21 pozisyonunda gösterilmektedir.³

HLA sisteminin nomenklatürü Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün denetiminde HLA- nomenklatür komitesi tarafından düzenlenmektedir. Bu komiteye göre 3 ana gruba ayrılan bu bölgede MHC Sınıf-I (HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G), MHC Sınıf-II (HLA-DR, -DP, -DQ, -DO, -DN) ve MHC Sınıf-III (C2, C4A, C4B, PF, TNF- α , β) antijenleri yer almaktadır.⁴ HLA-A,-B,-C; klasik Sınıf-I antijenleridir, hemen her dokuda eksprese olurlar, fonksiyonları daha iyi bilinmektedir. HLA-E,-F,-G non-klasik Sınıf-I antijenleridir, daha az sayıda dokuda eksprese olurlar. HLA-G’nin sadece plasental dokuda eksprese olduğu ve fonksiyonunun fetüsün canlılığı ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Aynı şekilde MHC Sınıf-II antijenlerinden HLA-DR,-DP ve DQ klasik Sınıf-II antijenleridir. Daha fazla dokuda eksprese olup, fonksiyonları hakkında daha fazla bilgi mevcuttur.¹ MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu Şekil 1’de gösterilmiştir.

MHC gen bölgesinin her lokusunda her biri farklı HLA antijenlerinden sorumlu allel genler bulunur. Her lokustaki bu alleller HLA harflerinden sonra lokus ve numara yazılarak ifade edilirler (HLA-A1 gibi). Bir lokusta henüz tam olarak spesifik edilmiş bir allel, rakamdan önce workshop kelimesinin baş harfi olan “w” yazılarak ifade edilir (HLA-DRw1 gibi). Daha sonraki ça-



Şekil 1. MHC sisteminin 6. kromozomdaki lokalizasyonu.

lışmalarda kesin olarak tanımlanır ise, w harfi elimine edilir (HLA-DR1 gibi).^{5,6}

HLA allelleri ve ürünleri HLA antijeni olarak ifade edilirler. HLA antijenlerinden molekül üzerinde tek bir allel ile tanımlanan antijenlere özel HLA antijenleri denilir. Her biri özel HLA antijeni içeren moleküllerde genel olarak bulunan antijenlere ise genel HLA antijenleri adı verilir. Genel HLA antijenlerine örnek olarak HLA-BW4, HLA-BW6 verilebilir.³

DSÖ Adlandırma Komitesi, Mayıs 2002’de; “13th International Histocompatibility Workshop and Congress” ardından, toplantıda saptanan kurallar doğrultusunda hem moleküler hem de serolojik tekniklerle adlandırmanın ayrıntılarını değerlendirerek, yeni ekler ve değişiklikler belirlemiştir. Mayıs 2002 itibarıyla HLA-A lokusunu oluşturan 250, HLA-B için 490, HLA-C için 119, HLA-DR için 386, HLA-DP için 119, HLA-DQ için 75 antijen varlığı resmi olarak ortaya konulmuştur.⁷ DSÖ HLA Adlandırma Komitesi’nce 2002 yılında açıklanan allellerin sayısı ve tanımlanmış HLA antijenlerinin listesi Tablo 1 ve Tablo 2’de görülmektedir.

HLA antijenlerinin yakın özgülük gösteren antijenik tiplerine “splits” adı verilir. Birbirleri ile yakın ilişkileri olan 2 veya 3 HLA antijeni tek bir genel HLA antijeni olarak düşünülürler. Tablo 3’te HLA antijenlerinin splitleri verilmiştir. Örneğin, HLA-A25 (10) ve HLA-A26 (10), HLA-A10’un splitleri olan A25 ve A26’yı içerirler. HLA-A10, molekül üzerinde HLA-A25 ve HLA-A26 özel antijenlerini içeren genel antijen olarak düşünülebilir. HLA antijenlerinden aynı lokusta olanlar ile

Tablo 1. DSÖ HLA Adlandırma Komitesi'nce 2002'de açıklanan alleller.

Lokus	Allel sayısı	Lokus	Allel sayısı
HLA-A	250	HLA-DRB8	1
HLA-B	490	HLA-DRB9	1
HLA-C	119	HLA-DQA1	22
HLA-E	6	HLA-DQB1	53
HLA-F	1	HLA-DPA1	20
HLA-G	15	HLA-DPB1	99
HLA-DRA	3	HLA-DOA	8
HLA-DRB1	315	HLA-DOB	8
HLA-DRB2	1	HLA-DMA	4
HLA-DRB3	38	HLA-DMB	6
HLA-DRB4	12	TAP1	6
HLA-DRB5	15	TAP2	4
HLA-DRB6	3	MICA	54
HLA-DRB7	2		

HLA antijen splitleri arasında serolojik olarak çapraz reaksiyonlar görülür.²

HLA Sisteminin Yapısı

MHC Sınıf-I bölgesi antijenleri glikoprotein yapısında olup vücutta tüm çekirdekli hücrelerin zarında bulunurlar. Bunların her biri iki polipeptit

zincirden oluşmuştur. Ağır zincir veya α zincir 6. kromozomdaki HLA kompleksinden meydana gelen polimorfik bir glikoproteindir. β 2 mikroglobulin ise α zincire non-kovalent bağlarla bağlanmış, 15. kromozom tarafından regüle edilen küçük bir proteindir. Polimorfik değildir, α zincirinden ayrılırsa ya da konjenital olarak yokluğu söz konusu olursa HLA Sınıf-I molekülü fonksiyonunu kaybeder.⁸ MHC Sınıf-I molekülü, hücre membranına α zinciri ile bağlanır. Bu zincir 3 bölgeden meydana gelmiştir. Ekstrasellüler bölge, hidrofilik olup N terminali ile sonlanır. Transmembran hidrofobik bölge ve intrasellüler hidrofilik bölge hücre içinde yer alır. Ekstrasellüler bölge α 1, α 2 ve α 3 zincirleri olarak bilinen 3 bölümden meydana gelmiştir. Molekülün N ucundaki α 1 ve α 2 birimlerinin aminoasit sıralamalarındaki farklılıklar molekülün polimorfizmini oluşturur. Burası peptid bağlama bölgesi olup, fonksiyonel olarak molekülün en önemli yeridir. T lenfosit tanıma olaylarında T hücresinin CD8 molekülünün bağlandığı α 3 birimi ile transmembran ve intrasellüler bölgeler ise polimorfik olmayıp bütün HLA Sınıf-I tiplerinde aynıdır.^{4,8}

Tablo 2. Tanımlanmış HLA antijenleri.

HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DR		HLA-DQ		HLA-DP	
A1	A68 (28)	B7	B45 (12)	B67	CW1	DR1	DQ1	DPW1			
A2	A69 (28)	B8	B46	B70	CW2	DR103	DQ2	DPW2			
A203	A74 (19)	B12	B47	B71 (70)	CW4	DR2	DQ3	DPW3			
A210	A80	B13	B48	B72 (70)	CW5	DR3	DQ4	DPW4			
A3		B14	B49 (21)	B73	CW6	DR4	DQ5 (1)	DPW5			
A9		B15	B50 (21)	B75 (15)	CW7	DR11(5)	DQ6 (1)	DPW6			
A10		B16	B51 (5)	B76 (15)	CW8	DR12 (5)	DQ7 (3)				
A11		B18	B5102	B77 (15)	CW9 (W3)	DR6	DQ8 (3)				
A23 (9)		B21	B5203	B78	CW10 (W3)	DR7	DQ9 (3)				
A24 (9)		B22	B52 (5)	B81		DR8					
A2403		B27	B53	BW4		DR9					
A25 (10)		B2708	B54 (22)	BW6		DR10					
A26 (10)		B35	B55 (22)			DR15 (2)					
A28		B37	B56 (22)			DR16 (2)					
A29 (19)		B38 (16)	B57 (17)			DR17 (3)					
A30 (19)		B39 (16)	B58 (17)			DR18 (3)					
A31 (19)		B3901	B59			DR13 (6)					
A32 (19)		B3902	B60 (40)			DR14 (6)					
A33 (19)		B40	B61 (40)			DR1403					
A34 (10)		B4005	B62 (15)			DR1404					
A36		B41	B63 (15)			DR51					
A43		B42	B64 (14)			DR52					
A66 (10)		B44 (12)	B65 (14)			DR53					

Tablo 3. HLA antijenlerinin splitleri.

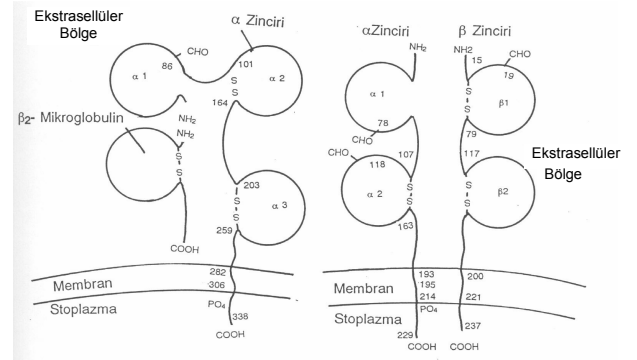
Antijenler	Splitler	Antijenler	Splitler
A9	A23, A24	DR2	DR15, DR16
A10	A25, A26, A34, A66	DR3	DR17, DR18
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74	DR5	DR11, DR12
A28	A68, A69	DR6	DR13, DR14
B5	B51, B52	DQ1	DQ5, DQ6
B12	B44, B45	DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
B14	B64, B65		
B15	B62, B63, B75, B76, B77		
B16	B38, B39		
B17	B57, B58		
B21	B49, B50		
B22	B54, B55, B56		
B40	B60, B61		

MHC Sınıf-II antijenleri özellikle B lenfositleri, makrofaj, dentritik hücre, endotel hücreleri ve bazı aktif T hücrelerinde bulunurlar. Glikoprotein yapısında olup, heterodimerdirler. Birbirlerine non-kovalent bağlarla bağlı α ve β zincirlerinden oluşmuşlardır. Polimorfizm gösteren her iki zincirin $\alpha 1$ ve $\beta 1$ kısımlarındaki aminoasit farklılıklarıdır. Molekülün 2. bölgesi non-polimorfik $\alpha 2$ ve $\beta 2$ kısmıdır. Üçüncü bölge hidrofobik transmembran, 4. bölge yine hidrofilik sitoplazmik bölgedir. Hücreler arası tanıma olaylarında CD4 T lenfosit, immünojen peptidi HLA Sınıf-II antijenleri ile birlikte tanır. Bu antijenler başlangıçta HLA-D olarak adlandırılmış daha sonra farklı antijenler bulununca D ile ilgili anlamına gelen (D related) HLA-DR antijeni denilmiştir. Bu bölgedeki diğer antijenlere de alfabedeki yakınlık nedeni ile HLA-DQ, HLA-DP... şeklinde isimler verilmiştir.⁸ MHC Sınıf-I ve Sınıf-II antijenlerinin şematik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

MHC Sınıf-III antijenleri Sınıf-I ve Sınıf-II antijenleri arasındaki bölgede bulunurlar. Klasik kompleman yolunun C2, C4a ve C4b, alternatif yolun properdin faktörü ile 21-hidroksilaz gibi enzimler ve TNF gibi sitokinlerin sentez edildiği bölgedir. Bu antijenlerin immün sistemde önemli fonksiyonları olmasına karşın transplantasyon için önemi gösterilememiştir.

HLA Antijenlerinin Kullanım Yerleri

En önemli kullanım yeri doku ve organ transplantasyonlarında uygunluğunun araştırılmasıdır.



Şekil 2. MHC Sınıf-I ve Sınıf-II antijenlerinin şematik görünümü.

Genellikle HLA-A, B ve HLA-D, DR tiplendirilmesi yapılarak haploid benzerlikler araştırılır. Babalık tayininde kan grubu antijenleri ile birlikte araştırılabilir. Kan grubu antijenlerinde olduğu gibi, babada bulunan bir antijenin bebekte bulunmasından ziyade, babada bulunmayan HLA tipinin çocukta bulunması, babalığın reddi bakımından önemlidir. Antropolojik araştırmalarda kullanılmıştır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri beyaz popülasyonda HLA B27 %8, ABD siyah popülasyonda %2 oranında bulunurken Afrika siyah popülasyonda HLA B27'ye rastlanmamaktadır. Son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konu HLA antijenlerinin hastalıklarla olan bağlantısıdır. Belirli HLA tipleri bazı hastalıklarda yüksek sıklıkta görülmektedir.^{3,8}

HLA Antijenlerinin Genetiği

Genellikle MHC sistemine özgü olmak üzere kromozom üzerinde bulunan genleri ifade etmek için haplotip terimi kullanılmaktadır. Haplotip terimi, bir kromozom üzerinde çok yakın bağlantı gösteren ve dolayısıyla bir birim halinde kalıtılan bir gen grubuna verilen addır. HLA genleri kodominanttır, hem anne hem de baba 2 haplotip taşır ve bunlardan herhangi birini çocuklarına verebilir. Haplotiplerin kalıtımı Mendel yasalarına göredir.⁹ HLA loküsleri hem kendi aralarında hem de diğer loküslerle bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) göstermektedir. Bağlantı sapması, iki yakın komşu allelin şansa beklenenden daha az veya daha fazla olmak üzere bir arada bulunmalarıdır. Örneğin A1 allelinin sıklığı 0.17 ve B8 allelinin sıklığı da 0.11 ise A1B8 genotipinin sıklığının, bunların çarpımına eşit olması gerekir, yani $0.17 \times 0.11 = \%1.9$ olur. Oysa bu sıklık değişik toplumlarda %13 ile %40 arasında oynamaktadır ve bunun anlamı iki alelin asosiyasyon göstermesidir. HLA genleri polimorfik olup haplotip olasılığı yüksektir.^{1,9}

HLA antijenleri mobildirler. Hücre yüzeyinden kopabilirler. HLA antijenini kaybetmiş lenfositler 6 saat içinde bunu yeniden sentezlerler.

HLA ve Hastalık İlişkileri

Polimorfik sistemlerle hastalıklar arasındaki ilişkiler eskiden beri araştırılı gelmiştir. ABO kan grubu ile çeşitli hastalıklar arasındaki bağlantının gösterilmesi bu konudaki ilk çalışmalardır.

HLA ve hastalık ilişkileri konusunda birçok teori ileri sürülmüş, bunlardan 3 tanesi kabul görmüştür.

İmmün cevap genleri: Hastalık etmenlerine karşı immünolojik cevabın kişinin genetik yapısıyla ilişkili olduğu, immün cevap genlerinin de HLA antijenleri gibi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu ileri sürülmüştür. İmmün cevabı farklı kılan bu gen yapısındaki değişikliklerin yakın komşuluk sebebiyle HLA antijenlerini regüle eden genler ile tanımlanabileceğini savunan teoridir.

Antijenik benzerlik teorisi: HLA antijenleri ile bazı hastalık etmeni antijenlerin arasında ben-

zerlik bulunması sebebiyle immün cevabın tam olmadığını ve bu hastalık etkeninin kronik hastalığa neden olduğunu ileri süren teoridir.

Membran reseptörleri teorisi: Hücreler buldukları ortam ile ilişkilerini yüzeylerindeki reseptörler ile sağlarlar. HLA antijenleri de hücre yüzeyinde bulunan reseptörler olarak kabul edilirse, hücrelerin aynı etken karşısında farklı cevap vermeleri mümkündür.¹⁰

İkiz ve üvey çalışmaları insanlarda enfeksiyona yatkınlıktan konağın genetik faktörlerinin sorumlu olduğunu, patojen antijenlere karşı hücrel ve humoral immün cevapta yüksek kalıtım söz konusu olduğunu göstermiştir. Genetik çalışmalarına göre insan enfeksiyon hastalıklarında immünogenetik polimorfizm söz konusudur.¹¹ HLA varyasyonu ile malaraya, tüberküloza, lepraya, AIDS ve hepatit virüslerine dirençli ya da yatkın olma arasında ilişki gösterilmiştir.^{12,13} MHC kompleksi dışındaki genetik komponentlerden ise TNF gen promoterindeki varyasyonlar, kemokin reseptör polimorfizmi, gama interferon reseptör mutasyonları, vitamin D ve N-RAMP1 adlı bir makrofaj geni enfeksiyonlara yatkınlık ya da direnç ile ilişkilendirilmiştir.¹¹

Tablo 4'te HLA ile ilişkilendirilen hastalıklardan bazı örnekler, rölatif riskleri büyükten küçüğe sıralanmış olarak gösterilmiştir. Rölatif risk, bir antijeni taşıyan bireyin, taşımayanlara göre herhangi bir hastalığa yakalanma şansını gösteren parametre olup iki veya üstü anlamlı kabul edilir. Rölatif risk ne kadar yüksek ise o antijene hasta popülasyonunda o kadar sık rastlanır.¹⁴

Tablo 4. HLA ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıklar.

Hastalık	HLA	Rölatif Risk
Ankilozan spondilit	B27	87.4
Herpetiformik dermatit	DR3	56.4
Reiter hastalığı	B27	37.0
Reaktif artrit	B27	29.7
Üveit	B27	14.6
Subakut tirodit	B35	13.7
Sjögren sendromu	DR3	9.7
Amiloid ve romatoid artrit	B27	8.2
Tüberküloid lepra	DR2	8.1
Multipl sklerozis	DR2	4.8
Myastenia gravis	B8	4.4

KAYNAKLAR

1. Kılıçturgay K. Majör histokompatibilite kompleksi. İmmünolojiye Giriş. 3. Baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Yayınevi; 1994. p.33-40.
2. Schwartz BD. The human major histocompatibility HLA complex. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV, eds. Basic and Clinical Immunology. 6th ed. California: Appleton and Lange; 1987. p.50-64.
3. Kubly J. Major histocompatibility complex. Immunology. 3th ed. New York: Van Hoffman Press; 1997. p.223-48.
4. Oğuz FS, Çarın M. MHC genlerinin organizasyonu. Sendom 1999;11:126-7.
5. Bodmer WF, Albert ED, Bodmer JG. Nomenclature for factors of HLA system. Tissue Antigens 1984;24:73-80.
6. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, et al. Nomenclature for factors of the HLA, system, 1998. Tissue Antigens 1999;53(4 Pt 2):407-6.
7. Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens 2002;60:407-64.
8. Gülmezoğlu E, Ergüven S. Doku uygunluk antijenleri. İmmünoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 1994. p.29-40.
9. Başaran N. Tıbbi Genetik. 6. Baskı. Eskişehir: Bilim Teknik Kitabevi; 1996. p.320-52.
10. Dick HM. HLA and disease. Br Med Bull 1978;34:271-4.
11. Hill AV. The immunogenetics of human infectious diseases. Annu Rev Immunol 1998;16:593-617.
12. Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. J Hepatol 1996;24:658-65.
13. Luscher MA, Choy G, Embree JE, et al. Anti-HLA alloantibody is found in children but does not correlate with a lack of HIV type 1 transmission from infected mothers. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14:99-107.
14. Bender K. Immunogenetics. Experientia 1986;42:1138-47.