

estudadas no lavado bronco-alveolar, provenientes do tecido linfóide organizado (BALT) localizado ao epitélio ou na parede alveolar, onde têm origem os linfomas, geralmente constituídos por populações de linfócitos intermediários, monocitóides ou do tipo centrócito (que são linfócitos memória ou pré-plasmócitos da zona parafolicular ou marginal sem IgD de superfície) permitindo actualmente a sua inclusão na classificação geral dos linfomas (ganglionares e extraganglionares) (16,17).

BIBLIOGRAFIA

- BIENENSTOCK J, JOHNSON N, PEREY D: Bronchial lymphoid tissue - I Morphological characteristics. *Laboratory Investigation* 1973; 28(6): 686-692.
- ROBALOCORDEIRO A.J.: Atelectasia Pulmonar. Dissertação de doutoramento - Coimbra 1959.
- BIENENSTOCK J, BEFUS D: Gut- and bronchus-associated lymphoid tissue. *The American Journal of Anatomy* 1984; 170: 437-445.
- GOULD S, ISAACSON P: Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung. *Journal of Pathology* 1993; 169: 229-234.
- HELT P: Development of bronchus associated lymphoid tissue (BALT) in human lung disease - a normal host defence mechanism awaiting therapeutic exploitation? *Thorax* 1993; 48: 1097-1098.
- SALTZSTEIN S: Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy and prognosis. *Cancer* 1963; 16: 928-955.
- LHOSTE R, FILIPPA D, LIEBERMAN H, BRETSKY S: Primary pulmonary lymphomas - a clinicopathological analysis of 36 cases. *Cancer* 1984; 54: 1397-1406.
- KENNEDY J, NATHWANY B, BURKE J, HILL L, RAPAPORT H: Pulmonary lymphomas and other pulmonary lymphoid lesions. *Cancer* 1985; 56: 539-552.
- ADDIS B, HYJEK E, ISAACSON P: Primary pulmonary lymphoma - a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudo-lymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1-17.
- SETOGUCHI Y, TAKAHASHI S, NUKIWA T, KIRA S: Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1-related antibodies in patients with lymphotropic interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1361-1365.
- DICICCO B: Lymphocytic interstitial pneumonitis following legionnaire's pneumonia. *Chest* 1994; 105:325.
- LIAW Y, YANG P, SU I, KUO S, WANG C: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the lung with cold-reacting auto-antibody-mediated hemolytic anemia. *Chest* 1994; 105: 288-290.
- HANSMANN G, ZWINGERS T, LENNERT K: Primary lymphomas of the lung-morphological immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990; 16: 519-531.
- BATEMAN A, WRIGHT D: Epitheliotropism in high-grade lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1993; 23: 409-415.
- FRANCHI L, CHIN T, NUSSBAUME E: Familial pulmonary nodular lymphoid hyperplasia. *J. Pediatr* 1992; 121: 89-92.
- AGOSTINI C, CHILOSI M, ZAMBELLO R, TRENTIN L, SEMENZATO G: Pulmonary immune cells in health and disease-lymphocytes. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 1378-1401.
- FOULET A, PETRELLA T, VIARD H, JEANNIN L, DRONOT F: Lésions lympho-épitéliales induites par des plasmocytes dans un lymphome MALT du poumon. *Ann. Pathol.* 1994; 14: 36-40.

III. HLA na resposta imunitária e na doença

HENRIQUETA BREDA

I. O SISTEMA HLA

O sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*) é um sistema genético extremamente complexo e polimórfico que codifica moléculas da membrana celular com papel fulcral no desenvolvimento e regulação da resposta imunitária.

Representa o "Sistema *Major* de Histocompatibilidade" humano já que estas moléculas, dotadas de forte aloantigenicidade, são as principais responsáveis pelos fenómenos de rejeição de enxerto.

1.1 Estrutura bioquímica e espacial

As moléculas HLA são membros da superfamília das imunoglobulinas, constituída por glicoproteínas transmembranares envolvidas em fenómenos de reconhecimento ou adesão celular, embora nem todas

relacionadas com o sistema imunológico. Estas glicoproteínas partilham, entre si, uma sequência de cerca de 100 aa, no domínio justamembranar, sinal de provável origem em gene ancestral comum (1).

As moléculas HLA, heterodímeros formados por duas cadeias polipeptídicas, as cadeias α e β , constituem dois grupos, bioquímica e funcionalmente diferentes: as moléculas de Classe I e as de Classe II.

As moléculas de Classe I, com a cadeia α organizada em três domínios extramembranares (α_1 , α_2 , e α_3) e em que a cadeia β é a β_2 -microglobulina, encontram-se presentes em quase todas as células nucleadas do organismo, embora com diversos níveis de expressão.

As moléculas da Classe II, com as cadeias α e β constituídas apenas por dois domínios extramembranares (α_1 , α_2 , e β_1 , β_2), exprimem-se particularmente nos linfócitos B, monócitos, macrófagos e células dendríticas isto é, nas células apresentadoras de antígenos "profissionais", embora a sua presença possa ser induzida noutras células (Fig. 1).

O extremo polimorfismo que caracteriza estas moléculas resulta, à semelhança do que se passa com

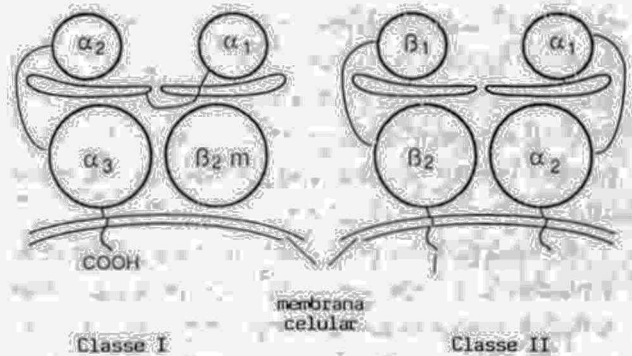


Fig. 1 - Diagrama esquemático das moléculas HLA Classe I e II

as imunoglobulinas, da existência de regiões hipervariáveis localizadas nos domínios distais (α_1 , α_2 nas moléculas de Classe I e α_1 , β_1 nas moléculas de Classe II).

A estrutura tridimensional das moléculas HLA Classe I e Classe II, revelada em análise cristalográfica pelo raio X, é idêntica e assemelha-se a um pedúnculo formado pelos domínios constantes, justamembranares, dos dímeros (α_3 e β_2 -microglobulina na Classe I; α_2 e β_2 , na Classe II), dispostos

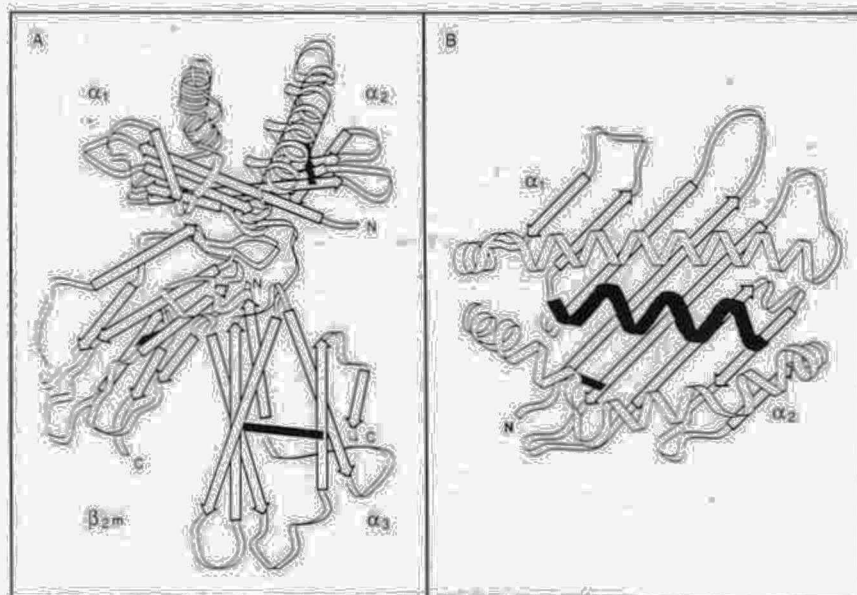


Fig. 2 - A) Estrutura tridimensional de molécula HLA-Classe I - vista lateral
B) Receptáculo com peptídeo - visto de topo

em faixas anti-paralelas, com o seu receptáculo constituído pelos respectivos domínios distais ($\alpha 1$ e $\beta 1$, na Classe II) e em que a base é formada por oito faixas β anti-paralelas (quatro de cada domínio) e as paredes laterais por duas cadeias em hélice α (cada uma do seu domínio) (2) (Fig. 2).

Este receptáculo "peptide-binding-site", destina-se a receber e transportar fragmentos peptídicos dos antígenos processados até à membrana celular, onde deverão ser apresentados aos receptores específicos de antígeno das células T (TCRs).

O receptáculo das moléculas de Classe I é mais fechado e por isso alberga peptídeos menores (5-13 aas), geralmente nonameros, que se fixam nos topos, enquanto que o das moléculas de Classe II, é mais

aberto, fixa peptídeos mais longos, com cerca de 15 meres (10-35 aa) cujos topos, livres, se exteriorizam.

A conformação espacial das moléculas HLA é definida e estabilizada pelo peptídeo que englobam e ao qual se adaptam consoante as cargas eléctricas dos respectivos resíduos aminoácidos (Fig. 2).

1.2 Organização genómica

As moléculas HLA são codificadas por genes situados no braço curto do cromossoma 6, onde ocupam um fragmento com cerca de 4 milhões de pares de bases, designado por Complexo *Major* de Histocompatibilidade (C.M.H.) ou Complexo HLA (Fig. 3).

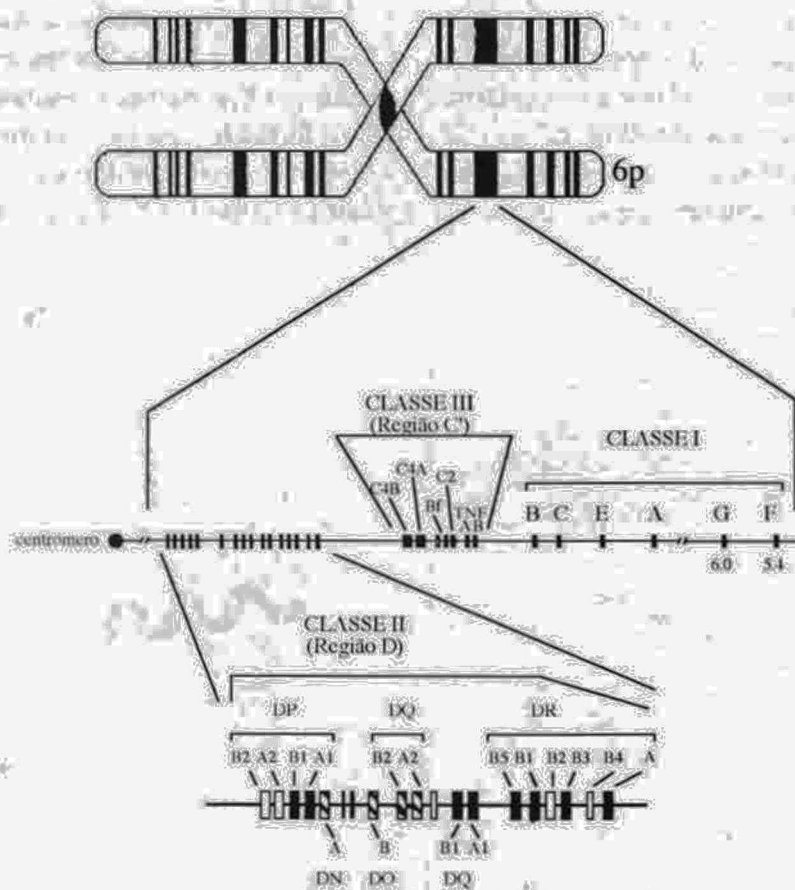


Fig. 3

Cromossoma 6

Localização do Complexo Major de Histocompatibilidade - HLA.

Este complexo génico engloba três classes de genes que, por estarem tão próximos, geralmente se transmitem em bloco: a Classe I, na região mais telomérica, contém os genes HLA-A,B e C, que codificam as cadeias α dos antígenos clássicos de transplantação, e outros genes recentemente identificados (E;F;G;H;J); a Classe II, região D, no topo centromérico, inclui as sub-regiões DQ e DP, cada uma com dois genes funcionais, um A e um B, ambos polimórficos e a sub-região DR com um gene A, não polimórfico e um ou dois genes B funcionais e a Classe III, na região central, mais heterogénea, reúne genes de alguns componentes do complemento (C2,Bf,C4A e C4B), de alguns enzimas (CYP21 A e B), de citocinas (TNF A e B) e os das "Heat Shock Proteins" (HSP), entre outros.

Na Classe I, cada gene codifica apenas uma cadeia α já que a β , é codificada por um gene não HLA do cromossoma 15. Na Classe II, os genes A e B codificam as respectivas cadeias α e β .

O último mapa físico do C.M.H. (1993), elaborado por Campbell e Trowsdale, revela a complexidade deste fragmento cromossómico caracterizado pela diversidade (80 genes conhecidos dos 200 previstos) e extremo polimorfismo dos seus genes cada um dos quais com múltiplos alelos (3).

A descoberta, na região D, de novos genes, como os "Large Multifunctional Protease" (LMP 2 e 7) e os "Transporter of Antigen Peptides" (TAP 1 e 2), intervenientes, respectivamente, no processamento e transporte de peptídeos antigénicos, vem confirmar a previsão de Dausset de que o C.M.H. constituiria uma verdadeira unidade funcional da resposta imunitária (2).

1.3 Polimorfismo HLA

A base molecular do acentuado polimorfismo alélico, geneticamente determinado, reside nos domínios distais das moléculas, envolvendo, principalmente, o interior do receptáculo do peptídeo antigénico. A maior parte dos resíduos aa. polimórficos localizam-se na base e parede interna das hélices (desotopo)

onde, por interligações das suas cadeias laterais, constituem verdadeiras "bolsas" de carga eléctrica positiva ou negativa, nas quais se fixam, à maneira de âncoras, as cadeias laterais do peptídeo antigénico.

Da localização e forma destas "bolsas" depende a especificidade da molécula HLA e do peptídeo que irá fixar, sem, porém, deixar de permitir, por vezes, uma certa promiscuidade, o que se repercute na maior ou menor afinidade deste complexo bimolecular.

Os peptídeos, capazes de se fixarem a determinada molécula HLA exibem resíduos aa. dominantes idênticos e na mesma posição. Os peptídeos que se ligam à molécula B27, por exemplo, têm uma arginina em posição 2 que funciona como resíduo âncora (2).

2. HLA E RESPOSTA IMUNITÁRIA

Nos últimos 20 anos tornou-se evidente que as moléculas do C.M.H. desempenham um papel fundamental nas respostas imunitárias específicas (4).

Tal influência deve-se ao facto de os linfócitos T α β só reconhecerem os antígenos à superfície de outras células quando estes se encontrem ligados a moléculas HLA. Estas moléculas, aliás, às funções de fixação e apresentação de peptídeos, resultantes do processamento antigénico, associam a de selecção do repertório daquelas células T durante a sua diferenciação tímica (2).

2.1. Funções das moléculas HLA

2.1.1. Apresentação de peptídeos antigénicos

As moléculas HLA-Classe I destinam-se à apresentação de peptídeos de origem endógena (self, proteínas virusais) às células T CD8+, enquanto as moléculas HLA-Classe II apresentam, em regra, peptídeos de origem exógena (bactérias, proteicas antigénicas solúveis,...) às células T CD4+.

Esta dicotomia funcional entre as moléculas de Classe I e II é o reflexo dos diferentes modos de

formação dos respectivos complexos HLA-peptídeo e das suas trajectórias intracelulares (2,4).

As cadeias α e β da Classe I associam-se no retículo endoplasmático (R.E.) onde fixam os peptídeos com os quais formam complexos estáveis que migram através do aparelho de Golgi até à superfície celular (4) (Fig. 4).

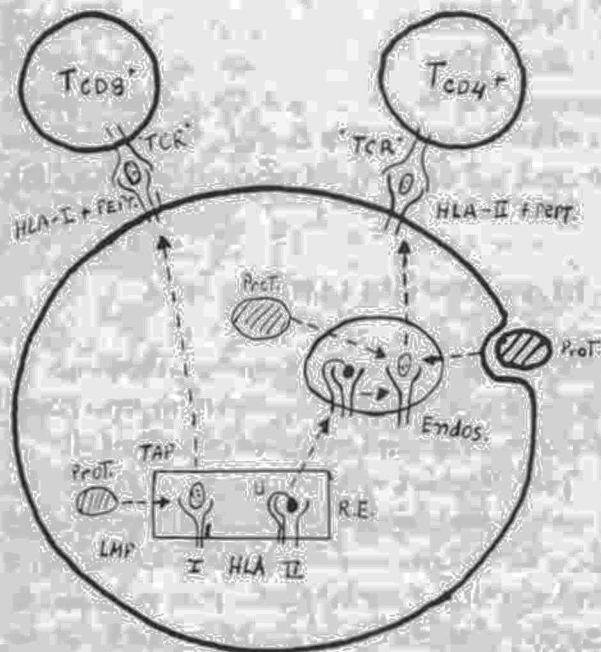


Fig. 4—Processamento de proteínas antigénicas e apresentação de peptídeos por moléculas HLA-classe I e II. "TCR" = receptor de cél. T; Endos = endossoma; Li = cadeia invariável; RE = retículo endoplasmático; TAP = Transportadores de peptídeos antigénicos; LMP = proteases multifuncionais longas

Estes peptídeos resultam da degradação de proteínas citoplasmáticas nos proteasomas (em parte codificados por genes da região da Classe II, os LMP 2 e 7) que as reduzem a nonameros e os conduzem a heterodímeros da membrana do R.E., transportadores de peptídeos (também eles codificados por genes polimórficos da região D, os TAP 1 e 2, localizados próximo dos genes LMP), que os introduzem no lúmen do R.E. onde se fixam às moléculas Classe I.

As moléculas HLA-Classe II também são sintetizadas no R.E. onde se lhes associa uma terceira

cadeia, a cadeia invariante (Ii) que lhes preenche o receptáculo peptídico. O trimero, estável, migra para os endossomas (End) onde a cadeia Ii é destruída por proteólise, deixando o receptáculo disponível para a fixação dum peptídeo. Estes peptídeos derivam de proteínas exógenas, ou endógenas, que atingiram os endossomas e ali foram digeridos. Pensa-se que as HSP 70 possam ter algum papel no transporte de peptídeos endógenos para os endossomas.

O complexo molécula HLA-Classe II-peptídeo, estável, migra, então, para a membrana celular (4).

2.1.2. Modulação do repertório das células T

As células T, durante a sua migração maturativa através do timo, sofrem uma dupla selecção, positiva e negativa, mediada pelas moléculas "self" do C.M.H., da qual vão depender o seu repertório antigénico e a tolerância aos *self* peptídeos (2).

Na selecção positiva, efectuada ao nível da cortical, só passarão as células T capazes de reconhecer peptídeos, "self" ou "não self", apresentados pelas moléculas HLA-Classe I (cél. CD8+) ou Classe II (células CD4+) expressas no epitélio tímico ou outras células (restrição HLA).

Na selecção negativa, efectuada a nível da medular tímica, só serão seleccionadas células T (2% do total proveniente da medula óssea) que revelem afinidade intermédia para as moléculas HLA Classe I, (células CD8+), ou Classe II (células CD4+), sem reconhecer os antígenos *self*; células autorrectivas sofrem delecção clonal, por apoptose, para garantir a *self*-tolerância.

2.2. Resposta Imunitária

É do consenso geral que o primeiro sinal para activação linfocitária, ponto de partida da cascata de fenómenos que constituem a resposta imunitária, é emitido quando, através da formação do complexo trimolecular, molécula HLA-peptídeo antigénico-

TCR, coadjuvado por moléculas co-receptoras (CD4), se dá o reconhecimento do antígeno processado (4).

Mas para que esta estimulação seja produtiva, será necessário que outros sinais, se lhe sucedam resultantes da interacção sequencial de, pelo menos dois sistemas de ligandos-receptores (co-estimuladores): - o CD40L (cél T) - CD40 (APC) e CD28/CTLA-4 (cél T) - B7.2, B7.1 (APC) - dos quais dependerá ou a evolução para a proliferação clonal específica, e/ou produção de linfocinas, ou a anergia (5,6).

Consoante a natureza do peptídeo presente, restrito à molécula HLA e o tipo e concentração de citocinas ambientais, assim a resposta imunitária evoluirá no sentido Th1 ou Th2 (2).

3. HLA - DOENÇA

3.1 Associação HLA-Doença

Com o reconhecimento do papel desempenhado pelas moléculas do C.M.H. na resposta imunitária seria previsível esperar que os seus genes codificantes

pudessem funcionar como genes de susceptibilidade ou resistência (protecção) em doenças do foro imunológico, nomeadamente nas doenças auto-imunes (2).

Efectivamente estudos populacionais e/ou familiares, em um ou vários grupos étnicos, permitiram detectar associações positivas e/ou negativas, por vezes muito fortes, entre HLA e certas doenças, algumas das quais do foro não imunológico ou de patogénese desconhecida, e determinar-lhes o risco relativo (R.R.) (Quadros I e II).

As tipagens HLA efectuadas pelas novas tecnologias de biologia molecular, mais específicas e com grau de resolução que pode ir até à sequenciação alélica, vieram contribuir para a identificação de alguns dos alelos mais responsáveis pelas associações HLA-doença, sobretudo na região D, onde é muito forte o desequilíbrio de ligação (2).

Porém, o estudo destas associações tornou-se algumas vezes decepcionante por elas variarem frequentemente com a etnia do doente ou a sua localização geográfica.

É certo que grande parte das doenças autoimunes são poligénicas e polifactoriais e nem todos os facto-

QUADRO I

Associações HLA-Doença

DOENÇA	ANTIG. ASSOCIADO	HLA	R.R.
Espondilite Anquilosante	?	B27	120.9
Artrite Reumatoide	Fc IgG HSP70 bact.?	DR4 DR1	10.4
Doença Celíaca	α -gliadina	DR3	2-4
Esclerose múltipla	?	DR15,DQ6	2-4
Sind. Goodpasture	Colag. memb. bas.	DR15,DQ6	14
Hemacromatose Idiopática	+	A3	9.2
Narcolepsia	?	DRB1 * 1501/ DQB1 * 0102/ DQB1 * 0602	130-360
Deficit 21-Hidroxilase	+	B47 Del. Cyp21B/C4B	

QUADRO II

Alergias — associações a moléculas HLA-classe II

Alergeno	Moléc. HLA	R.R.
Alternaria	DRB1*04	14.9
	DRB1*14	7.1
Amb-a-5 (erva S. Tiago)	DRB1*15.01	5.2
BetV1	DRB3*01/03	5.2
	DRB1*11	0.2
FelD1	DRB1*15	10
Parietaria Lusitania	DRB1*11	↑ ↓
	DRB1*04(03)	

res intervenientes são conhecidos.

Mas uma das principais causas dessa variação e/ou fraca associação, pode residir na complexidade proteica do antígeno e do grande número de peptídeos formados, cada um com especificidade HLA diferente, embora alguns sejam relativamente promíscuos e se possam ligar a mais de uma molécula, sobretudo na Classe-II, mas sempre com graus de afinidade diferentes. Daí que a probabilidade de encontrar associações muito fortes seja baixa.

O que actualmente se pretende com as novas tecnologias é determinar a base molecular dessa associação, isto é, identificar os resíduos de ligação ao peptídeo e a localização das "bolsas" de fixação no receptáculo antigénico da molécula HLA de forma a possibilitar a identificação dos antígenos específicos, "self" ou "not self" envolvidos na patogénese da doença e caracterizar os receptores específicos de antígeno das células T.

3.2. Mecanismos da associação HLA-Doença

A variabilidade intraindividual das respostas imunitárias aos mesmos antígenos é fundamental-

mente determinada pelo polimorfismo HLA (2) e, como foi posto em evidência em modelos experimentais como a encefalite alérgica experimental (E.A.E.) e a diabetes do rato não obeso (NOD), pode ser explicada por um de três mecanismos:

1.º *Seleção determinante*

As moléculas HLA, consoante as afinidades químicas do seu receptáculo peptídico, assim seleccionam os peptídeos e respectivos epitopos a apresentar aos receptores das células T.

Um exemplo é o da associação HLA-B53 e malária, observada na Zâmbia, onde há grande prevalência desta infecção. É do conhecimento actual que esta molécula apresenta especificamente um nonamero com um resíduo prolina em posição 2 derivado do antígeno I específico do estágio hepático do plasmódio *falciparum* (LSA-1). Este é o exemplo de uma associação positiva com claro efeito na protecção imune de um agente patogénico (7).

2.º *Hiatus no repertório das células T*

As células T podem falhar no reconhecimento de

antígenos estranhos porque, durante a sua passagem pela medular tímica foram eliminadas células que, simultaneamente, manifestavam actividade auto-reactiva.

3.º *Actividade de células T supressoras*

A actividade destas células T, indutoras de tolerância, ou anergia, poderá traduzir apenas o desenvolvimento preponderante de uma subpopulação Th1 ou Th2 em relação à outra e da acção recíproca das respectivas citocinas, ou ainda um estado de anergia clonal determinada pela apresentação de peptídeos antigénicos por células apresentadoras "amadoras" em que a expressão de moléculas HLA-Classe II, por vezes anómala, com formação de híbridos intra ou interisotípicos foi induzida por um processo inflamatório (2).

Mas há outros mecanismos possíveis a considerar:

4.º *Mimetismo molecular*

O exemplo mais notável é o da espondilite anquilosante que, em várias etnias, se associa ao fenótipo B27 m mais de 96% dos casos (vs 4-8% nos controlos) o que leva a crer que este alelo desempenha um papel etiológico directo no desenvolvimento da doença.

Sabe-se hoje que a *Klebsiella* e outras bactérias patogénicas intestinais compartilham um hexámero com a molécula HLA-B27 o que explica as reacções cruzadas verificadas entre si.

Crê-se que as células T sensibilizadas a um peptídeo estranho da *Klebsiella* (da *Shigella* ou da *Yersinia*) passariam a responder a um peptídeo autólogo, derivado da sinovial, que seria apresentado pelas mol. B27 às células T citotóxicas (2).

5.º *Moléculas HLA actuando como receptores para vírus e drogas*

É conhecida a afinidade dos adenovírus tipo 2 para as moléculas de Classe I e, por exemplo, a do levamisol para a molécula B27 de que resulta agranulocitose.

6.º *Genes não HLA do C.M.H.*

Os genes de susceptibilidade à doença, embora sendo não HLA encontram-se em sintonia e forte desequilíbrio de ligação com moléculas HLA que funcionam como meros marcadores genéticos de risco.

Ex.: Hemacromatose idiopática e A3 (2 genes não HLA, ligados à ferritina, situam-se próximos do locus A, nos haplotipos A3).

Também alguns dos novos genes não HLA, referenciados na região D (TAP1 e 2, LMP2 e 7) ou na região central, do C.M.H. (TNF A e B, HSP70) poderão, eventualmente, ser responsáveis por doenças.

3.3. Valor Clínico das associações HLA-Doença

Sendo a maioria das associações HLA-doença fracas, divergentes nas várias etnias e explicáveis por grande diversidade de mecanismos, questiona-se se terá algum valor clínico a sua determinação.

As tipagens génicas, de alta resolução, que permitem a identificação das verdadeiras variantes alélicas em causa, serão provavelmente cada vez mais solicitadas, porquanto:

- permitem determinar populações de risco, facilitando a implementação de medidas preventivas (Diabetes Mel. Ins. Dep., Espondilite Anquilosante, Asma...);

- favorecem o conhecimento da base molecular da doença, contribuindo para a identificação dos autoantígenos e a caracterização dos TCR;

- Contribuem para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

3.4. HLA e novas terapêuticas

Os progressos recentemente alcançados no conhecimento dos princípios que regem a apresentação antigénica às células T, permitiram identificar alguns

dos alvos passíveis de uma imuno intervenção selectiva que impeça a activação das células TCD4+ quando ela for indesejável.

A estratégia que parece ser mais viável no Homem e que tem tido algum sucesso em modelos animais, é a da indução de tolerância a nível periférico, através de um tratamento curto, mas de efeito durável, que impeça o ressurgimento de células T auto-reactivas.

Dentro da área de influência das moléculas do

C.M.H., as principais vias de imunointervenção selectiva, actualmente propostas, visam interferir na acção das células apresentadoras de antígeno, ou das células T autoreactivas, quer por bloqueio de moléculas essenciais (HLA, TCR, CD4, B7, CD40, CD28, CTLA-4), utilizando peptídeos sintéticos de competição, não imunogénicos, ou, simplesmente, anticorpos monoclonais "humanizados", quer por estimulação de células T reguladoras, provocando respostas anti-idiotípicas específicas (8,9).

BIBLIOGRAFIA

1. A.K. ABBAS, A.H. LISCHTMAN, J.S. POBER (1991) – Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
2. ROBERT LECHLER & al (1994) – HLA & Disease – Academic Press Inc. London.
3. R. DUNCAN CAMPBELL AND J. TROWSDALE (1993) – Map of the human MHC – Immunol. Today, 14, 349-352.
4. E. THORSBY (1994) – The HLA Molecules: Function and Role in Allorecognition – Transplantation Proceedings, vol 26, n.º 3, 1699-1701.
5. CARL H. JUNE, J.A. BLUESTOM, L.M. NADLER AND C.B. THOMPSON (1994) – The B7 and CD28 receptor families, Immunol. Today, 15, 321-330.
6. P.R. SCHOLL AND R.S. GEHA (1994) – MHC class II signaling in B-cell activation. Immunol. Today, 15, 418-422.
7. A.V.S. HILL, J. ELVIN, et al (1992) – Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature, 360-434-439.
8. P.J. FAIRCHILD, C.J. THORPE, P.J. TRAVERS & D.C. WRAITH (1994) – Modulation of the immune response with T-cell epitopes: the ultimate goal for specific immunotherapy of autoimmune disease. Immunology, 81, 487-496.
9. L. ADORINI, J. GUERY, G. RODRIGUEZ-TARDIACHY AND S. TREMBLEAU (1993) – Selective immunosuppression – Immunol. Today, 14, 285-289.