

01472

14/1

TIPIFICACION TISULAR EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PARODONTAL

por

C.D. OSCAR RODOLFO DIAZ DE ITA

T E S I S

Presentado como requisito para obtener el Grado de

Maestría en Odontología

(Par o d o n c i a)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

1 9 8 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1.	Introducción.....	3
2.	Historia.....	4
3.	Aspectos generales del Sistema HLA.....	6
3.1.	Genética.....	7
3.2.	Nomenclatura del Sistema HLA.....	10
3.3.	Estructura de las moléculas HLA.....	15
3.4.	Técnicas de estudio del Sistema HLA.....	17
3.5.	Importancia del Sistema en trasplantes, transfusiones y enfermedades.....	18
3.5.1.	Trasplantes.....	18
3.5.2.	Transfusiones.....	20
3.5.3.	Enfermedades.....	20
3.6.	Distribución porcentual de las marcas HLA-A, B, C y DR en diferentes grupos étnicos.....	24
4.	Planteamiento del problema.....	29
5.	Material y métodos.....	30
5.1.	Diseño del estudio.....	30
5.2.	Clasificación de la enfermedad paradontal.....	31
5.3.	Material.....	35
5.4.	Método.....	36
5.4.1.	Principio.....	36

5.4.2.	<u>Preparación de la muestra y separación de linfocitos</u>	37
5.4.3.	Procedimiento de lavado de linfocitos.....	38
5.4.4.	Procedimiento para la prueba de citotoxicidad en placas HLA.....	39
6.	Resultados.....	40
7.	Discusión.....	43
8.	Sumario.....	46
9.	Bibliografía.....	48
10.	Curriculum Vitae.....	56

1. INTRODUCCION

La región HLA ha sido llamada "El Sistema de Mayor Histocompatibilidad en el Hombre" (The Major Histocompatibility Complex, MHC).

Se refiere a la región genética en un cromosoma que juega un papel dominante en la aceptación o rechazo de tejidos u órganos trasplantados; así como también interviene en las interacciones celulares y en el mantenimiento de la homeostasis. (Fritz y col I, Fritz y col II, Fritz y col III, 1976).

En el nombre sistema HLA, la letra H significa Humano y L designa a los Leucocitos, que fueron las primeras células descubiertas portadoras de los Antígenos de este complejo. La letra A fué originalmente la designación de un locus. En resumen HLA significa; The Human Leucocyte Antigens o sea - Antígenos de los Leucocitos Humanos. (HLA-System, International Nomenclature Committee, WHO, 1975 "The Human Leucocyte Antigen").

Los genes del sistema HLA son el punto más importante -- del complejo de histocompatibilidad. Las características estructuras determinadas por la región HLA están presentes en cada célula del cuerpo humano formando las bases del más --- complejo Sistema Genético en Humanos. (Bach y col. 1976).

2. HISTORIA

Los primeros estudios acerca de la identificación del MHC o sea Sistema HLA, fueron elaborados en los años cincuenta cuando anticuerpos leucoaglutinantes fueron descubiertos en el suero de pacientes leucopénicos con transfusiones múltiples, (Dausset, Nenna, 1952).

Aún cuando inicialmente se sospechó que estos anticuerpos eran la causa de la leucopenia, pronto se descubrió que ellos habían sido espontáneos por la transfusión de sangre y que no reaccionaban con las células propias del paciente, -- subsecuentemente similares leucoaglutininas fueron encontradas en el suero de 20 a 30% de mujeres multíparas presumiblemente provocadas por la entrada de células fetales en la circulación materna, (Payne y Rolfs, 1958, Van Rood, 1958). -- Análisis de los antígenos reconocidos por este suero leucoaglutinante indicaron que ellos fueron aloantígenos (presentes solo en algunos individuos de la especie y por lo tanto productos de un sistema genético polimórfico. (Dausset, 1954; Payne, 1957).

Otros estudios demostraron que la exposición de estos antígenos de los leucocitos podrían sensibilizar a un individuo contra un subsecuente injerto tisular.

Estos descubrimientos indicaron que estos antígenos están presentes en otros tejidos además de las células blancas y podrían funcionar como antígenos de trasplante, (Van Rood, 1961; Walford, 1964).

El descubrimiento de que el antisuero leucoaglutinante es citotóxico para linfocitos en la presencia de complemento (Walford, 1965; Engelfriet, 1965), el desarrollo de un micrométodo de citotoxicidad en el cual cada suero podía ser probado con apenas 2000 linfocitos (Terasaki, 1964) y la aplicación de la tecnología computarizada para analizar los patrones de reacción de los diferentes sueros (Van Rood, Van Leeuwen, 1963) aportaron un progreso substancial en la definición de este sistema de antígenos y de las regiones genéticas determinantes de antígenos (Payne, 1964, Bodmer, 1966).

En 1973 el HLA-B27 fue encontrado presente en el 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante (Brewerton, 1973).

Esta asociación permanece como el prototipo e inicio de una nueva era en el estudio del complejo HLA.

3. ASPECTOS GENERALES

La importancia biológica de la región cromosomal llamada HLA radica no solo en su prominente papel en el trasplante de tejidos sino también en el control de un gran número de fenómenos biológicos incluyendo la respuesta inmunológica y el desarrollo y susceptibilidad a enfermedades.- (Bach 1976; Bertrams, 1976; Kratz, 1977).

Existen cinco grupos de antígenos de histocompatibilidad que son: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, y HLA-DR.

Los genes del Sistema HLA, se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 donde están también una serie de genes - que codifican algunos factores del complemento como C_2 , C_4 , C_8 y B_f properdina, y la producción de algunas enzimas como la 21-Hidroxilasa (Payne, R. 1977). Se ha observado que - estos loci se heredan en forma codominante, siguiendo la -- primera ley de Mendel y que por estar los genes muy cerca-- os entre sí, es muy baja la frecuencia de recombinación.

Cada individuo posee diez antígenos HLA, los cuales se heredan en grupos de cinco; uno proveniente de la madre y - otro del padre. Esto no significa que siempre se encontra-- rán los diez antígenos, ya que se puede dar el caso que se tomara el mismo antígeno del padre y de la madre.

El Sistema HLA, dadas sus características, se utiliza actualmente en varios países para determinar la paternidad.

3.1. GENETICA

Los antígenos del Sistema HLA son genéticamente determinados. La base de su disposición se debe al ordenamiento -- por una región autosomal (Dausset, 1967).

En una familia nunca se darán en los hijos más de cuatro combinaciones de los antígenos que portan los padres. Los cromosomas diploides de los padres serán marcados con a/b -- (padre) y c/d (madre), por lo tanto cada hijo portará un cromosoma del padre y uno de la madre, y serán posibles las --- combinaciones ac, ad, bc y bd.

En la representación esquemática de un estudio familiar (Fig. 1) ciertos antígenos como HLA-A1 y HLA-A2 nunca serán codificados por el mismo cromosoma. La posesión en una familia, en una parte de los padres de HLA-A1 como también --- HLA-A2, y en la otra parte de los padres ninguno de estos antígenos, haría imposible que en un hijo ambas señales succedieran o faltaran al mismo tiempo. Los antígenos que se encuentran bilateralmente en un grupo, se excluirán uno contra

el otro, solo un antígeno del primer grupo se heredará junto con un antígeno del segundo grupo. Estos descubrimientos están en las bases de los conceptos formales genéticos acerca de la situación de dos genes vecinos próximos correspondientes a un grupo de alelos (Dausset, 1968; Bodmer, --- 1966).

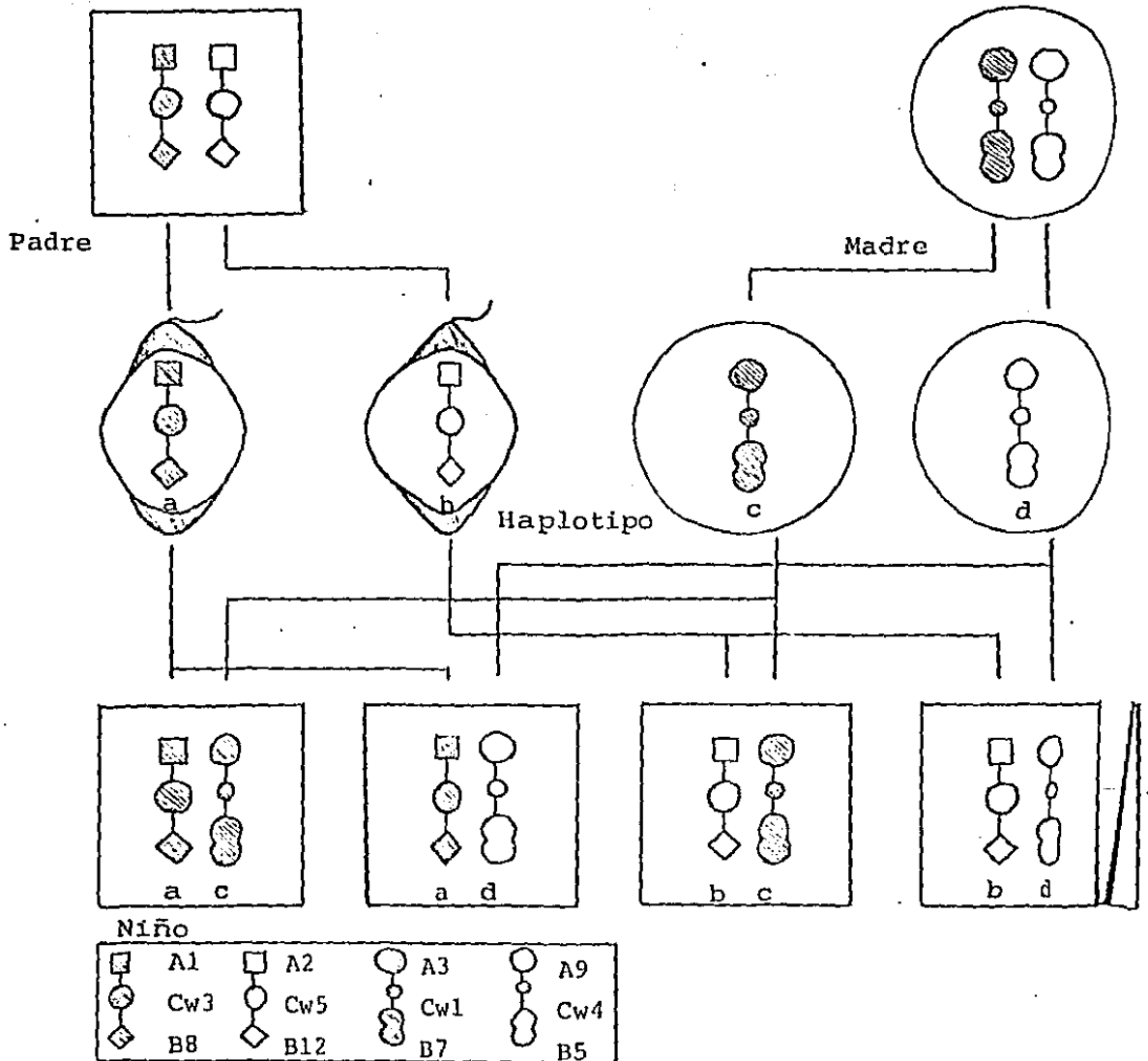
Los haplotipos de los padres (padre a/b, madre c/d) son libremente combinados, así que en los hijos puede haber --- tres grupos diferentes:

- 1.- Hijos quienes entre ellos tienen el mismo haplotipo, son por lo tanto HLA idénticos (por ejemplo: a/c-a/c, a/d-a/d);
- 2.- Hijos que se diferencian en un haplotipo, (a/c-a/d a/c-b/c); y
- 3.- Hijos quienes se diferencian en ambos haplotipos (a/c-b/d y a/d-b/c).

Debido a la posición tan cercana de los loci en el cromosoma, los genes se heredan juntos. Entrecruzamientos -- dentro del Sistema HLA han sido descritos con una ocurrencia del 0% al 1% (Svejgaard, A, 1971).

FIGURA 1

Representación esquemática de las combinaciones de haplotipos en un estudio familiar.



3.2 NOMENCLATURA

Al principio de 1960 cada laboratorio que trabajaba en HLA usaba su propia nomenclatura para varios determinantes antigénicos. Para eliminar esta confusión engendrada por la múltiple nomenclatura en 1967, la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó un "Comité de Nomenclatura", y el Mayor Complejo de Histocompatibilidad en el Hombre ----- (MHC) fue llamado HL/A de los antígenos de los leucocitos humanos del locus A. Los alelos (formas alternativas de un gene que origina un locus) reconocidos por el Comité de Nomenclatura, recibieron números, por ejemplo HL-A1. Cuando fue siendo claro que 2, 3 y 4 distintos loci genéticos estaban contenidos dentro del Sistema HL-A, la nomenclatura aceptada resultó imprecisa y confusa.

En 1975 el Comité de Nomenclatura de la Organización -- Mundial de la Salud reorganizó la terminología (WHO Report, 1975, 1977, 1980). El complejo de histocompatibilidad es comunmente designado como Complejo HLA (sin guión). Los cinco loci genéticos reconocidos o postulados son designados como HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR. La nomenclatura previa para cada uno de estos loci es expresada en la Tabla 1.

TABLA 1

NOMENCLATURA PREVIA Y ACTUAL DE LOS LOCI DEL SISTEMA HLA

NOMENCLATURA ACTUAL	NOMENCLATURA PREVIA
HLA-A	LA, SD1* primer locus, primera serie de segregantes.
HLA-B	CUATRO, SD2*, segundo locus, segunda serie de segregantes.
HLA-C	AJ, SD3*, tercer locus, tercera serie de segregantes.
HLA-D	MLR*, LD1
HLA-DR	W1a

*SD = Definidos serologicamente; LD = Determinación de linfocitos MLR = Reacción mixta de Leucocitos.

El Comité de Nomenclatura de la OMS designa los alelos reconocidos de cada locus por el locus al que pertenecen y un número, por ejemplo: HLA-A1 es el alelo 1 del locus - HLA-A. Si un alelo es tentativamente aceptado en un determinado locus pero necesita ser confirmado y probado --- siendo, por lo tanto, no formalmente reconocido por el Comité de Nomenclatura, una W (workshop) es colocada antes - del número, por ejemplo: HLA-Aw19. Cuando el alelo es oficialmente reconocido la w es desechada quedando HLA-A19.

La "W" en los loci C ha permanecido para diferenciarlo del símbolo que identifica al Complemento (Complemento = C).

Esta designación es usada para referirse al alelo y su producto el antígeno.

El polimorfismo de los loci HLA-A, B, C, D y DR se enumera a continuación en la Tabla 2, según el "International Histocompatibility Testing Workshop UCLA, 1980".

TABLA 2

ANTIGENOS DEL SISTEMA HLA LOCI A, B, C, D, DR.

(NOMENCLATURA 1980)

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
A1	B5	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DR1
A2	B7	HLA-Cw2	Dw2	DR2
A3	B8	Cw3	Dw3	DR3
A9	B12	Cw4	Dw4	DR4
A10	B13	Cw5	Dw5	DR5
A11	B14	Cw6	Dw6	DRw6
Aw19	B15	Cw7	Dw7	DR7
Aw23 (9)	Bw16	Cw8	Dw8	DRw8
Aw24 (9)	B17		Dw9	DRw9
A25 (10)	B18		Dw10	DRw10
A26 (10)	Bw21		Dw11	
A28	Bw22		Dw12	
A29	B27			
Aw30	Bw35			
Aw31	B37			
Aw32	Bw38 (w16)			
Aw33	Bw39 (w16)			
Aw34	B40			
Aw36	Bw41			
Aw43	Bw42			
	Bw44 (12)			
	Bw45			
	Bw46			
	Bw47			
	Bw48			
	Bw49 (w21)			
	Bw50 (w21)			
	Bw51 (5)			
	Bw52 (5)			
	Bw53			
	Bw54 (w22)			
	Bw55 (w22)			
	Bw56 (w22)			
	Bw57 (17)			
	Bw58 (17)			
	Bw59			
	Bw60 (40)			
	Bw61 (40)			
	Bw62 (15)			
	Bw63 (15)			
	Bw4 *			
	Bw6			

Los loci HLA-A, B y C son identificados por pruebas serológicas y los HLA-D y DR por interacción de cultivos celulares mixtos.

El tipo HLA de un individuo puede ser dado de 3 maneras. El haplotipo designa la combinación de alelos en cada locus en un cromosoma simple, por ejemplo, A1, B8, Cw4, Dw3, DRw3. El genotipo es el par de haplotipos, por ejemplo, A1, B8, -- Cw4, Dw3, DRw3, A2, B27, Cw5, Dw3, DRw3.

Como todos los genes HLA son codominantes, ambos alelos de cada locus HLA están expresados en la célula. El fenotipo por tanto designa a todos los antígenos HLA poseídos por el individuo, por ejemplo, A1, A2, B8, B27, Dw3, DRw3, -

El guión es usado para indicar que fenotípicamente solo un antígeno pudo ser tipificado y por lo tanto el individuo es homocigoto, (como en el ejemplo) o posee un antígeno que no pudo ser tipificado por carecer de los reactivos apropiados. Los estudios familiares pueden distinguir con frecuencia entre estas 2 posibilidades.

La frecuencia de un alelo dado en un locus HLA asociado a otro segundo alelo del locus HLA debiera ser simple producto de la frecuencia de estos alelos en la población. Sin embargo, ciertas combinaciones de alelos (ciertos haplotipos) son encontrados más a menudo que lo esperado, este fenómeno es llamado desequilibrio de unión.

3.3 ESTRUCTURA DE LAS MOLECULAS HLA

El análisis bioquímico de las moléculas de HLA solubilizadas y purificadas de tejidos o cultivo de linfocitos, indican ser de naturaleza glicoproteica, de un peso molecular de --- 31000 a 38000 dal, asociados en la membrana celular a micro--globulinas $\beta 2$ (MW 11000) (Grey et al. 1977, Peterson et --- al. 1974, Springer et al. 1974).

La especificidad de los isoantígenos es probablemente por la coordinación de las fracciones péptidas de las glicoprotefnas.

Una cadena lateral de hidratos de carbono (MW 3000) es -- componente de los grupos HLA-A y HLA-B y no participa, o bien solamente en una mínima proporción, en la especificidad antigénica.

El suplemento específico del anticuerpo para células vitales conduce a una agregación de las estructuras de los antígenos distribuidos de forma original y del mismo tamaño sobre -- la superficie de la membrana, para formar "spots" y "caps" -- (spots, sitios, puntos; caps, cima tapa), los cuales después de larga incubación al medio ambiente, completan su disociación.

Los Antígenos de la orientación genética A, B, y C se agregan y se separan de la membrana de manera independiente (Bernoco, 1972).

Anticuerpos contra microglobulinas β_2 alejan todas las demostraciones serológicas de los antígenos HLA (Poulik y col. 1973).

En el suero existen antígenos HLA diluïdos y muy escasos los que como en la membrana se encuentran asociados microglobulinas β_2 (Reisfeld 1976).

3.4 TECNICAS DE ESTUDIO DEL SISTEMA HLA.

Las diferencias en los individuos en base al Sistema HLA son estudiadas por:

- A Métodos serológicos en los cuales diferentes antisueros son usados para detectar antígenos sobre - las superficies celulares.

- B Por reacción de los linfocitos en cultivos mixtos de linfocitos (MLC) en los cuales las diferencias en las superficies de las células son comprobadas por la respuesta proliferativa del linfocito obtenido de sangre periférica, in vitro (Payne, R.--- 1977).

Los loci A, B y C son detectados por reacciones serológicas, usando un antisuero que lisará los linfocitos de la preparación si el antígeno está presente. Los antígenos de los locus D y DR son identificados por reacciones celulares en cultivos mixtos de linfocitos (MLC).

Los determinantes detectados por métodos serológicos y los detectados en cultivo mixto de linfocitos tienen -- probablemente diferente papel en las funciones biológicas.

3.5 IMPORTANCIA DEL SISTEMA HLA EN TRASPLANTES TRANSFUSIONES Y ENFERMEDADES

3.5.1 TRASPLANTES

Para lograr un conocimiento más profundo de los fenómenos inmunológicos fundamentales en el rechazo o falta de respuesta a tejidos alogénicos, es necesario comprender y examinar - muy de cerca la naturaleza de la estructura de las superficies celulares, las cuales poseen importante función como antígenos de los trasplantes.

El destino de los tejidos y órganos trasplantados depende de varios factores, pero la respuesta inmune del receptor hacia los antígenos trasplantados es el evento central.

El sistema antigénico, fuerte barrera para la trasplatación, adquiere a cada momento un mayor interés de ser investigado. Tiene aplicación clínica práctica en los trasplantes y valor teórico para la comprensión del papel natural de los antígenos de histocompatibilidad en la inmunobiología.

Un simple complejo cromosomal de genes unidos codifican - los antígenos de mayor histocompatibilidad en todas las especies de vertebrados investigados.

El ratón es la especie más estudiada debido a la disponibilidad en el número de razas y recombinación de linajes que pueden ser empleados en los estudios para determinar el papel preciso de cada uno de los genes productos del segmento cromosomal de histocompatibilidad.

Excepto por algunos detalles en el ordenamiento de los genes en el segmento cromosomal, el Sistema HLA en humanos es hasta hoy bastante análogo al H2 en ratones. El término H2 en ratones equivalen al complejo de mayor histocompatibilidad (MHC) en el hombre.

Incompatibilidad en los loci antígenos constituye una definitiva barrera para el trasplante de tejidos y órganos, así la experiencia clínica señala que el apareamiento de loci antigénicos proporcionan resultados excelentes para el trasplante, menores disparidades en la compatibilidad son fácilmente eliminadas por drogas supresoras (Carpenter y Strom, 1980).

3.5.2 TRANSFUSIONES

La transferencia de plaquetas y granulocitos permanece sin problemas en tanto que sus receptores no estén sensibilizados. Donde receptores con anticuerpos antiplaquetas o antigranulocitos sean demostrables, entonces la transferencia sanguínea considerando la compatibilidad con el Sistema HLA será una ventaja para la supervivencia (Van Rood, 1974).

3.5.3 ENFERMEDADES

En gran cantidad de enfermedades es probable la participación del MHC, la presencia de ciertos locus específicos del Sistema HLA están asociados a diversas enfermedades, elevándose el riesgo del portador a padecer la enfermedad a la cual se asocia (Fritz y col. 1976; Svejgaard y col. 1977).

En la Tabla 3 se presenta un resumen de enfermedades de interés directo para el odontólogo asociadas a loci del Sistema HLA.

Entre otros, se presentan estudios realizados con herpes labial recurrente en los que Russell (1975) encontró un aumento en los antígenos A1 y B8; en la Enfermedad de Behecet, Dausset encontró elevada la frecuencia del B5; Reunala, por otra parte, asoció un aumento de los antígenos A1, A2 y Dw3 con la dermatitis herpetiforme.

Todas las personas sometidas al estudio eran caucásicos y con edades que fluctuaban entre los 13 y los 30 años.

Comparando con el grupo control, encontró una disminución significativa en la frecuencia del antígeno HLA-A2 en el grupo con parodontitis y una inclinación a reducir su frecuencia en el grupo de pacientes con parodontitis juvenil.

En un grupo combinado de ambos tipos de padecimientos, el antígeno HLA-A2 se redujo a un 25% comparado al 52.2% que se obtuvo del grupo control.

Reinholt en 1977, reporta en un estudio similar al de Kaslick no haber encontrado ningún antígeno en asociación a la parodontitis.

Como puede observarse, en el caso de la parodontitis los resultados aún son contradictorios, sin embargo en otros padecimientos como el cáncer oral, Enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme y herpes labial recurrente, se ha confirmado que se encuentran asociados directamente a uno o más loci del Sistema HLA.

TABLA 3

<u>ENFERMEDAD</u>	<u>LOCUS O LOCI ASOCIADOS</u>	<u>LITERATURA</u>
PARODONTITIS	HLA-A2 ↓	KASLICK (1980)
PARODONTITIS	HLA-A2 ↓	KASLICK (1975)
PARODONTITIS	NEGATIVO	REINHOLT (1977)
PARODONTITIS JUVENIL	HLA-A9 ↑, A28 ↑, Bw15 ↑	REINHOLT (1977)
PARODONTITIS JUVENIL	NEGATIVO	CULLINAN (1979)
ESTOMATITIS AF _T OSA RE CORRENTE	NEGATIVO	DOLBY (1977)
HERPES LABIAL RECURREN TE	A1 ↑, B8 ↑	RUSSELL (1975)
LIQUEN PLANO	NEGATIVO	RISUM (1975)
ENFERMEDAD DE BEHECET	B5 ↑	DAUSSET (1975)
DIABETES MELLITUS	NEGATIVO	FUKUNISHI (1976)
DERMATITIS HERPETIFORME	A1 ↑, A2 ↑, B8 ↑, Dw3 ↑	REUNALA (1976)
CANCER ORAL	A1 ↑	TERASAKI (1975)
CANCER ORAL	A1 ↑	DEL CASTILLO (1981)

3.6 DISTRIBUCION PORCENTUAL DE MARCAS HLA-A, B, C y DR EN DIFERENTES GRUPOS ETNICOS.

Las frecuencias de los antígenos HLA-A, B, C y DR en diferentes grupos étnicos incluyendo mestizos mexicanos, son presentados a continuación en las tablas 4, 5, 6 y 7.

Importantes variaciones son a menudo observadas en la frecuencia de los alelos predominantes en las diferentes poblaciones. (M.P. Baur y J.A. Danilous, 1980).

TABLA 4

FRECUENCIA DE LOS ANTIGENOS PARA EL LOCUS HLA-A

	EUC	NAC	AAC	NEG	JAP	AMI	MEX	ASH
A1	27.5	25.7	33.7	6.5	1.0	2.9	18.8	20.9
A2	45.3	46.6	41.9	27.3	43.2	60.3	44.3	40.3
A3	21.9	26.0	24.4	14.2	1.1	2.9	5.9	16.3
A11	11.5	12.5	12.8	1.1	17.2	1.5	7.1	10.9
Aw23	4.5	5.0	4.7	20.4	1.1	1.5	1.2	7.0
Aw24	18.2	12.8	14.0	5.7	58.5	41.9	25.9	19.4
A25	3.7	4.2	7.0	0.8	0.1	0.0	21.2	1.6
A26	7.2	7.2	5.8	7.4	18.7	0.0	11.8	21.7
A28	7.7	9.9	9.9	16.6	1.1	13.0	5.9	7.0
A29	7.4	8.1	8.7	12.3	0.4	4.4	10.6	7.8
Aw30	4.7	5.1	1.7	28.3	0.3	0.0	3.5	5.4
Aw31	5.4	6.2	5.8	4.4	15.3	39.0	12.9	4.7
Aw32	8.8	7.1	8.1	3.0	0.1	4.4	8.2	4.7
Aw33	3.3	3.4	0.0	9.0	13.1	4.4	8.2	6.2
Aw34	1.2	0.5	1.2	12.5	1.9	0.0	2.4	3.9
Aw36	0.7	0.7	1.2	3.3	0.5	0.0	0.0	0.0
Aw43	0.0	0.2	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
N	2648	1029	172	367	949	69	85	129

FRECUENCIA DE LOS ANTIGENOS PARA EL LOCUS HLA-B

	EUC	NAC	AAC	NEG	JAP	JAP	AMI	MEX	ASH
B7	6.8	18.7	20.9	17.0	11.4	1.4	1.5	6.0	7.8
B8	5.7	17.1	23.8	5.8	0.2	0.2	2.9	6.0	8.5
B13	5.6	5.3	4.7	1.4	4.0	0.0	0.0	4.8	5.4
B14	5.8	9.5	11.6	8.0	0.2	0.2	1.5	4.8	23.3
B18	11.2	9.7	7.0	0.0	7.7	0.7	2.9	0.0	4.7
B27	7.7	7.5	10.0	3.0	0.8	0.8	1.5	4.8	1.6
Bw35	18.2	15.6	12.2	12.1	14.0	0.0	20.3	41.7	27.9
B37	3.0	3.2	2.9	0.8	1.1	1.1	0.0	1.2	4.7
Bw38	5.0	6.2	2.9	0.0	0.4	1.4	1.5	8.3	24.8
Bw39	4.1	3.6	1.7	3.6	5.7	0.7	21.7	7.1	3.9
Bw41	2.0	3.9	1.7	2.5	0.7	0.7	0.0	1.2	8.5
Bw42	0.6	0.6	0.6	14.8	1.2	0.2	0.0	0.0	0.0
Bw44	20.7	26.1	23.3	13.7	12.5	0.5	5.8	34.5	9.3
Bw45	2.2	1.4	1.7	7.7	0.3	0.3	1.5	0.0	0.8
Bw47	0.9	0.4	1.7	0.3	0.4	1.4	0.0	0.0	0.8
Bw48	1.0	1.3	0.6	2.2	4.6	0.6	4.4	7.1	3.1
Bw49	4.5	4.7	2.9	4.9	0.6	0.6	1.5	1.2	0.8
Bw50	2.5	2.6	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	14.3	3.9
Bw51	13.9	9.3	6.4	2.7	15.9	0.9	43.5	13.1	6.2
Bw52	2.9	2.8	1.7	1.9	20.5	0.5	4.4	3.6	10.1
Bw53	1.7	0.9	2.9	12.6	0.2	0.2	1.5	0.0	0.0
Bw54	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.1	0.0	0.8
Bw55	4.4	4.3	5.2	1.6	5.8	0.8	0.0	0.0	4.7
Bw56	1.1	1.1	1.7	0.0	2.2	0.2	0.0	0.0	0.8
Bw57	6.2	7.2	8.1	7.7	0.0	0.0	0.0	1.2	7.0
Bw58	2.2	2.2	1.2	20.3	1.7	0.7	0.0	2.4	6.2
Bw59	0.9	0.8	1.2	1.6	4.2	0.2	0.0	0.0	0.8
Bw60	6.7	11.0	14.5	2.7	12.7	0.7	10.8	7.1	2.3
Bw61	3.3	2.0	2.9	0.8	16.8	0.8	10.1	3.6	1.6
Bw62	10.4	9.5	12.2	1.9	16.7	0.7	40.6	10.7	1.6
Bw63	1.0	1.9	0.0	0.6	0.4	1.4	2.9	7.1	3.1
N	2652	1029	172	365	950	0250	69	84	129

TABLA 6

FRECUENCIA DE LOS ANTIGENOS PARA EL LOCUS HLA-C

	EUC	NAC	AAC	NEG	JAP	AMI	MEX	ASH
Cw1	8.1	6.0	7.0	0.1	32.1	20.3	1.2	7.0
Cw2	10.0	9.1	9.9	22.5	0.7	1.5	7.1	5.4
Cw3	19.1	22.6	29.1	17.5	46.5	62.3	19.1	7.8
Cw4	22.7	20.7	17.4	29.3	9.3	14.5	39.3	31.0
Cw5	11.7	11.9	17.4	5.8	0.2	2.9	13.1	6.2
Cw6	15.1	14.9	16.3	17.3	1.4	2.9	10.7	17.1
Cw7	4.5	6.0	8.1	4.7	2.1	0.0	2.4	3.9
Cw8	3.8	5.1	5.8	0.8	0.2	0.0	3.6	9.3
N	2651	1028	172	365	950	69	84	129

TABLA 7

FRECUENCIA DE LOS ANTIGENOS PARA EL LOCUS HLA-DR

	EUC	NAC	AAC	NEG	JAP	AMI	MEX	ASH
DR1	13.3	20.0	16.8	9.6	12.2	3.0	8.0	15.8
DR2	25.1	25.3	24.0	28.5	36.0	46.3	14.8	17.3
DR3	20.4	22.2	31.7	31.6	3.2	6.0	16.0	13.5
DR4	18.3	27.3	31.1	9.6	41.4	47.8	28.4	24.1
DR5	19.5	19.4	15.0	24.8	4.3	3.0	27.3	39.0
DRw6	4.3	7.2	8.4	10.2	9.1	7.5	5.7	4.5
DR7	23.4	23.6	27.0	18.6	1.0	4.5	22.7	27.1
DRw8	5.4	5.3	3.6	10.8	12.6	37.3	8.0	5.3
DRw9	2.2	3.0	3.0	5.3	23.0	1.5	1.1	3.7
DRw10	1.4	1.2	1.2	3.7	1.2	7.5	1.1	1.5
N	2499	1145	167	323	884	67	88	133

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Sistema de Mayor Histocompatibilidad en el Hombre o Sistema HLA (HLA-System, International Nomenclature Committee, WHO, 1975 "The Human Leucocyte Antigen") se basa una intensa investigación buscando indicios de una probable predisposición genética a padecer la enfermedad parodontal.

El presente estudio plantea la siguiente interrogante:

¿Existe mayor incidencia de algún locus o loci del Sistema HLA en un grupo de pacientes con enfermedad parodontal avanzada que el observado en la población sana?

5. MATERIAL Y METODO

5.1 Diseño del estudio.

Existen principalmente dos puntos de vista para relacionar un sistema genético como el Sistema HLA con alguna enfermedad:

- A) El primero consiste en el estudio de una población en la cual la frecuencia de los loci HLA en un grupo de pacientes son comparados con la frecuencia de los loci en un grupo de personas sanas. Los estudios de poblaciones proporcionan información acerca de asociación estrictamente estadística entre las marcas (loci) utilizadas y la enfermedad. Este modelo es el utilizado en el presente estudio.

- B) El otro método consiste en estudios de familias -- donde varios sujetos padezcan alguna enfermedad y observar si determinado haplotipo HLA está presente en los enfermos más a menudo que lo esperado de acuerdo con las reglas genéticas generales.

5.2 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD PARODONTAL

Con el propósito de que la información obtenida acerca de las condiciones de salud de los pacientes investigados sea -- útil y comparable con los resultados obtenidos por otros investigadores interesados en esta área, el índice parodontal de Russell (1956) -PI- recomendado por la Organización Mundial de la Salud (WHO-1971) para la colección de información detallada acerca de la enfermedad parodontal se usó en el presente estudio.

Los tejidos circundantes a los dientes erupcionados exceptuando restos radiculares son calificacos de acuerdo al siguiente criterio.

El valor de PI se obtiene examinando por separado cada -- diente al cual se le da un valor numérico representativo del estado de su inserción basado en una serie de normas rígidas.

CIFRAS Y NORMAS PARA EL INDICE PARODONTAL

0 Negativa. No existe inflamación evidente de los tejidos de revestimiento ni pérdida de función debido a destrucción de tejidos de soporte.

NOTA: Este resultado es considerado cuando en primera instancia no existen signos obvios de cambio en color o forma de los tejidos gingivales.

1 Gingivitis leve o incipiente. Existe una franca área de inflamación en la encía libre sin circunscribir al diente.

NOTA: Aquí se incluyen los signos crónicos y agudos - de grado inicial. La gingivitis deberá recibir la misma calificación en cada persona sin consideración a edad, sexo o grupo étnico. Cuando una papila interdental está inflamada y no involucra a los demás tejidos, los dientes a cada lado de la papila son calificados.

2 Gingivitis. La inflamación rodea completamente al --- diente sin existir solución de continuidad en la adherencia epitelial.

6 Gingivitis con formación de bolsas. La adherencia epitelial ha sido lesionada y existe una bolsa (no solamente -- una hendidura gingival profundizada por un aumento de volumen de la encía libre). Esta lesión no interfiere con la función masticatoria.

NOTA: Un surco gingival muy profundo debido al proceso de erupción de un diente, no es calificado -- como bolsa. Las características usuales de -- una bolsa son migración apical de la adherencia epitelial, pérdida del tono y alteración en la forma gingival. El sondeo parodontal, o un -- chorro de aire puede ser usado para confirmar -- el diagnóstico de la presencia de una bolsa, pero solo en presencia de inflamación. Resorción y resección gingival con exposición de cemento, no es calificada en ausencia de inflamación.

8 Destrucción avanzada con pérdida de la función masticatoria. El diente puede estar móvil, puede haberse desplazado, puede presentar un sonido opaco a la percusión con un instrumento metálico o puede intruirse en su alveolo.

NOTA: La pérdida de la función es usualmente determinada por palpación digital. Todos los dientes excepto restos radiculares son calificados.

Los valores individuales de cada diente se suman y se dividen entre el total de dientes examinados para obtener el valor promedio. Si existe duda en cuanto al valor correcto de un diente, siempre se elige el valor menor. -- Esto da al índice una característica conservadora.

5.3 MATERIAL

HLA- Testplatte/ Placas HLA (Behring Institut).

Kaninchen-Komplement/ Complemento de conejo (Titer 1:4).
(Behring Institut).

Herapina Sódica 1,000 U.I. (Riker, S.A. de C.V.).

Solución de Hanks.

Eosina Y.

Solución de Formaldehido.

Aceite de Parafina.

Agua Bidestilada.

Hamilton-Spritze/ Jeringas de Hamilton (Hamilton Company,
Reno, Nevada).

Invertoscopio Swift Instrument International.

5.4 METODO

5.4.1 PRINCIPIO

La incubación de linfocitos humanos viables con anti-sueros HLA causa reacciones serológicas con antígenos homólogos de las células. Al añadir complemento se inducen cambios en la estructura de la membrana celular que pueden ser visibles por medio de colorantes.

Las membranas alteradas permiten al colorante penetrar en la célula: Las células alteradas incluyen colorante (reacción positiva) mientras que las no afectadas, no incluyen color (reacción negativa).

Una reacción positiva a un anticuerpo específico demuestra la presencia de antígenos homólogos en los linfocitos examinados.

Los reactivos y soluciones usados deben estar libres de plaquetas, granulocitos, microorganismos y partículas.

5.4.2 PREPARACION DE LA MUESTRA Y SEPARACION DE LINFOCITOS.

De 10 ml. de sangre fresca obtenida por venopunción se aislaron cultivos puros de linfocitos.

La preparación de la muestra se realiza a una temperatura de 18-20°C.

- Se requieren de 2 a 5 ml. de sangre heparinizada o defibrinada.
- Diluir esta sangre en igual volumen de solución de Hanks.
- Depositar 3 ml. de Ficoll-paque (Pharmacia Fine-Chemical, Sweden), en un tubo de ensaye siliconizado.
- Añadir cuidadosamente 4 a 4 ml. de sangre diluida sobre el Ficoll-paque. Las soluciones no deben mezclarse.
- Centrifugar a 400 X g. durante 30-40 minutos a 18-20°C. Se formarán cuatro capas bien definidas. En el fondo del tubo se sedimentarán eritrocitos y granulocitos. Sobre éstos, el Ficoll-paque.

La capa blanquecina corresponde a los linfocitos, la capa superior es plasma esencialmente libre de células.

5.4.3 PROCEDIMIENTO DE LAVADO DE LINFOCITOS

- Usando una pipeta de Pasteur los linfocitos son transferidos a un tubo de ensayo limpio. Se debe tener especial cuidado de, al recolectar los linfocitos, no contaminarlos innecesariamente con plasma que es rico en proteínas o con Ficol-paque que provocaría inclusión de granulocitos en nuestro cultivo.
- Añádase cuando menos tres volúmenes de solución de Hanks al tubo que contiene los linfocitos.
- Con una pipeta de Pasteur mézclense suavemente ambas soluciones.
- Centrifugar a 60-100xg durante 10 minutos a 18-20°C.
- Remover el supernadante.
- Suspender sobre el botón de linfocitos en 6-8 ml. de solución de Hanks, y mezclar suavemente.
- Centrifugar a 60-100xg durante 10 minutos a 18-20°C.
- Remover el supernadante.

Los linfocitos están listos para ser suspendidos en el medio apropiado para su estudio.

La solución obtenida contiene $95 \pm 5\%$ de células monocleadas.

$95 \pm 5\%$ viables

$3 \pm 2\%$ de granulocitos.

$5 \pm 2\%$ de eritrocitos.

0.5% del total de plaquetas de la sangre permanecen en la suspensión (Pharmacia Fine-Chemical AB. Sweden).

5.4.4 PROCEDIMIENTO PARA LA PRUEBA DE CITOTOXICIDAD EN PLACAS HLA.

(De acuerdo a Terasaki, P.J., 1974).

- Ajustar la suspensión de linfocitos en solución de Hanks a 2000 células por microlitro (μ l).
- En cada orificio de las placas depositar con una jeringa de Hamilton 1 μ l de agua destilada. Después de 5 minutos cubrir con una gota de aceite de parafina para prevenir la evaporación.
- Mezclar la suspensión de linfocitos y colocar 1 μ l debajo de la gota de parafina. Incubar por 30 minutos a temperatura ambiente.
- Añadir 5 μ l de complemento de conejo a incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Añadir 3 μ l de eosina Y acuosa al 5%. Dos minutos después añadir 8 μ l de formaldehido (35-40%, pH 7) para detener la reacción.
- Colocar un cubreobjetos de 50 X 70 mm. sobre las preparaciones de la placa. La lectura se deberá efectuar con un invertoscopio con contraste de fase.
- En el control positivo el 100% de las células debe teñirse. El control negativo contiene de 0% a 10% de células teñidas.

6. RESULTADOS

En el grupo de pacientes (n=11) el locus HLA-A2 está -- presente en 6 de los casos (54.5%) y el locus HLA-A28 en - 5 casos (45.4%).

La distribución porcentual de estos loci en la población mexicana es para HLA-A2 de 44.3% y para HLA-A28 de 5.9% --- (M.P. Baur and J. A. Danilous, 1980).

Importante diferencia se observa en el locus HLA-A28, en tre la frecuencia en los enfermos y en la población mexicana (45.4% y 5.9%) respectivamente.

El locus HLA-Cw4 se presentó en 6 pacientes (54.5%) mientras que su frecuencia en la población es de 39.3% ----- (M.P. Baur and J. A. Danilous, 1980).

Los loci HLA-A2 y HLA-A28 se presentaron combinados en - un paciente; los loci A2 y Cw4, en 2 pacientes; y los loci A28 y Cw4 en 4 de los enfermos.

Las edades del grupo de pacientes fluctuaron entre los - 18 y 30 años con un promedio de edad de 24.8 años.

Las edades de los hombres fluctuaron entre los 22 y -- 27 años (Promedio 24.8) y de las mujeres entre 18 y 30 años (Promedio 24.8).

Fueron investigados 5 mujeres y 6 hombres. La distribución de los loci a discusión fué uniforme en hombres y mujeres. HLA-A2 en 3 hombres y 3 mujeres, HLA-A28 en 3 hombres y 2 mujeres, Cw4 en 3 hombres y 3 mujeres, y combinación de HLA-28 y Cw4 dos veces en hombres y dos veces en mujeres.

Los resultados son presentados en la Tabla 8

TABLA 8

DISTRIBUCION DE LOS LOCI HLA-A, B Y C EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD PARODONTAL AVANZADA

PACIENTE	EDAD	SEXO	HLA-A	B	C
ARC	23	M	A2	B12 B14	Cw2 Cw4
LC	30	F	A2 A11	B5 B8	Cw2
GCH	25	F	A28 A11	B12 B8	Cw4
LGG	22	M	A28 Aw30-31	Bw35 B27	Cw4
JLM	27	M	A28 A25	B14 B8	Cw4
AME	26	M	A9 Aw23	B12 B15	---
ENC	30	F	A2	Bw35 Bw6	Cw4
PMM	29	M	A2 A28	B5 Bw4	Cw2
ELS	18	F	A2	B15 Bw6	---
VHR	22	M	A2	B17 Bw16	Cw2
LGG	21	F	A1 A28	Bw35 Bw6	Cw3 Cw4

FRECUENCIA EN PACIENTES

* FRECUENCIA EN LA POBLACION MEXICANA

HLA-A2	(n=6)	54.5%	44.3%
HLA-A28	(n=5)	45.4%	5.9%
HLA-Cw4	(n=6)	54.5%	39.3%

EDADES- 18 a 30 años (x=24.8)

ASOCIACION A2-A28 (1 caso)
A2-Cw4 (2 casos)
A28-Cw4 (4 casos)

* (M.P. Baur and J. A. Danilous, 1980)

7. DISCUSION

El estudio de los antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA participantes en la respuesta inmunológica y otras interacciones celulares, fueron investigados en nuestros jóvenes pacientes con destrucción avanzada de los tejidos parodontales.

En investigaciones realizadas por Kaslick en 1975 y 1980 en pacientes con parodontitis avanzada, el locus HLA-A2 fué detectado con menos frecuencia que en los pacientes sanos, reportando este autor una diferencia estadística significativa en la incidencia. Estos resultados contrastan con los de Reinholt (1977) quien no encuentra asociación alguna en relación al locus HLA-A2 en grupos similares de sujetos investigados.

En nuestro estudio el locus HLA-A2 está presente en 6 de los 11 pacientes examinados, con una incidencia del 54.4%, sin embargo, de los grupos antigénicos investigados HLA-A, B y C, el locus HLA-A2 es el más frecuente en la población mexicana con una incidencia del 44.3% (Baur, 1980).

El locus HLA-A2 se encontró con similar frecuencia tanto en nuestros pacientes jóvenes con enfermedad parodontal avanzada como en la población.

Reinholt tampoco detectó asociación alguna entre HLA-A2 y la parodontitis juvenil. Estos resultados se contradicen con lo reportado por Kaslick en 1975 y reafirmado en 1980, quien inclusive obtiene en su análisis estadístico asociación significativa entre HLA-A2 y la parodontitis avanzada.

Importante asociación reporta Reinholt en 1977 entre pacientes con diagnóstico de parodontitis juvenil y el locus HLA-A28. En nuestro estudio el locus HLA-A28 se detectó en 5 de los 11 pacientes, esto es el 45%, siendo que en la población mexicana este locus tiene una incidencia del 5.9%. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los obtenidos por Reinholt, sin embargo nuestros pacientes no fueron todos diagnosticados como parodontitis juvenil.

La asociación encontrada entre HLA-A2 y nuestros enfermos con lesiones parodontales avanzadas y la concordancia en resultados con los presentados por Reinholt nos inducen a realizar estudios similares tendientes a confirmar o desechar dicha relación.

Los sujetos investigados fueron seleccionados debido al contraste presentado entre la avanzada destrucción de los tejidos parodontales y la juventud de los pacientes.

Para futuros estudios será indispensable establecer con absoluta precisión nuestros diagnósticos considerando las características patognomónicas de los diferentes tipos de parodontitis para así integrar a los pacientes en grupos más definidos.

Este estudio reporta nuestros esfuerzos por conocer a fondo las características y desarrollo de la enfermedad parodontal en la población mexicana. Nuestros resultados deben ser interpretados con reserva. Mayores muestras y verificación de resultados con otros laboratorios son necesarios antes de ser usados en el diagnóstico.

8 SUMARIO

La importancia biológica del Sistema HLA (The Human Leucocyte Antigens) radica en el papel dominante que juega en la supervivencia de trasplantes de tejidos, participando --- también en numerosas interacciones celulares, en la respuesta inmunológica y en el desarrollo y susceptibilidad a enfermedades.

Un grupo de 11 enfermos (6 hombres y 5 mujeres) con parodontitis avanzada (Índice Parodontal PI superior a 6) de edades entre 18 y 30 años (promedio 24.8 ± 3.9) fueron seleccionados. La avanzada destrucción de los tejidos del parodonto contrastando con la juventud de los enfermos, nos condujo a investigar factores sistématicos predisponentes con probable base inmunogenética.

El locus HLA-A2 se repite en 6 de los 11 pacientes examinados (54%), sin embargo, este locus está presente en el --- 44.3% de la población mexicana (Baur, 1980). Kaslick ----- (1975, 1980) reporta una reducción significativa del locus -- HLA-A2 en el grupo de pacientes con parodontitis. ----- Reinholt (1977) no encuentra asociación alguna. La incidencia del locus HLA-A2 en nuestros pacientes concuerda con la

frecuencia existente de este locus en la población.

El locus HLA-A28 se presenta en 5 pacientes (45.4%)--
siendo su frecuencia en la población del 5.9%. Este re-
sultado y la asociación del locus HLA-A28 con parodonti--
tis juvenil (Reinholt, 1977) nos obliga a revisar nues---
tros diagnósticos y las características patognomónicas de
los diferentes tipos de parodontitis para integrar a los
pacientes en grupos mas definidos.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Bach, F. H. and Rood, J. J. van.: The major histocompatibility complex - Genetics and biology. - New Engl. J. Med. 295-806-813. (1976).
2. Baur, M. P. and Danilous, J.A.: Population analysis of HLA-A, B, C, DR and other genetics markers. - in: International Histocompatibility Testing -- Workshop U.C.L.A. Joint Report (1980).
3. Bernoco, D.; Cullen, S.; Scudeller, G.; Trinchieri, G.; Cepellini, R.: Histocompatibility Testing. - ed. Dausset, J.; Colombani, J. pp. 527-537. --- Munksgaard, Copenhagen, (1972).
4. Bertrams, J.: HLA-Antigene and Krankheitsempfindlichkeit. Dtsch. med. Wschr. 101, 178 (1976).
5. Bodmer, W.; Bodmer, J.; Adler, S.; Payne, R.; Bailek, J.: Genetics of 4 and LA human leukocyte ---- groups. Ann. N. Y. Acad. Sci. 129: 473-489 --- (1966).
6. Brewerton, D. A.; Hart, F. D.; Nichols, A. et al.: -- Ankylosing Spondylitis and HL-A27. Lancet --- 1: 904-7. 28 Apr. (1973).
7. Carpenter, C.B.; Strom, T.B.: Cyclic nucleotids in --- immunosuppression-neuroendocrine pharmacologic manipulation and in vivo immunoregulation of --

- immunity acting via second messenger systems. --
Transplant. Proc. Jun, 12(2): 304-10 (1980).
8. Cullinan, M.P.; Sach, J.; Wolf, E.; Seymour, J.: The distribution of HLA-A and B antigens in patients and their families with periodontosis. Journal of Periodontal Research 15: 177-184 (1980).
 9. Dausset, J.; Nenna, A.: Presence d'une leuco-agglutinine dans le serum d'agranulocytose chronique. --- C.R. Soc. Biol. 146: 1539-1544 (1952) --
 10. Dausset, J.: Leuco-agglutinins. IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion. Vox Sang. 4: 190-198 ---- (1954).
 11. Dausset, J.; Jvany, P.; Colombani, J.; Legrand, L.: -- Histocompatibility Testing. eds: Curtoni, E.S.; Mattius, P.L.; Tosi, R. M. pp' 189-201. Munks---gaard, Copenhagen (1967).
 12. Dausset, J.; Colombani, J.; Legrand, L.; Feingold, N.: Nouv. Rev. Franc. Hematol. 8: 841-846 (1968) --- in: Johannsen, R.: HLA-System Behring Institut,-- p 27 (1979).
 13. Dausset, J.; Hors, J.: Some contributions of the HLA - complex to the genetics of human diseases. Transplant Reviews 22:44-74 (1975).
 14. Del Castillo, L. F.; Djawari, D.; Hornstein, O.P.: --- Association between HLA System and Oral Cancer.--

Dent. Res. Special Issue, Abstract. (1981).

15. Dolby, A. E.; Walker, D.M.: A trial of cromoglicic acid in recurrent aphtosus ulceration. Br. J. Oral Surg. 12(3): 292-295, marzo (1975).
16. Dolby, A. E.; Walker, D.M.; Slade, M.; Allan, C.: HL-A Histocompatibility Antigens in Recurrent Aphtosus Ulceration. J. Dent. Res. 105-107 (1977).
17. Engelfriet, C.P.; Britten, A.: The cytotoxic test for leukocyte antibodies. Vox Sang., 10: 660-674 (1965).
18. Fritz, H. Bach, M.D.; Rood, J. J. van, M.D. The Major Histocompatibility Complex - Genetics and Biology. (First of three parts). Vol. 295, 15, pp. 806-813 (1976).
19. Fritz, H.; Bach, M.D.; Rood, J. J. van, M.D.: The Major Histocompatibility Complex - Genetics and Biology. (Second of Three parts). Vol. 295, 16, pp. 872-878 (1976).
20. Fritz, H. Bach, M.D.; Rood, J. J. van, M.D.: The Major Histocompatibility Complex - Genetics and Biology. (Third of Three parts). Vol. 295, 17, pp. 927-936 (1976).
21. Fukunishi, T. (Nishinomiya, Japan) (1976) in Dausset, J. and Svejgaard, A.: HLA and Disease, Munksgaard, Copenhagen. (1976).

22. Grey, H. M.; Kubo, R. T.: Structure and function of beta 2-microglobulin. Tohoku J. Exp. Med. 118 Suppl. 267-295 (1976).
23. International Histocompatibility Testing Workshop. Nomenclature for Factors of the HLA System, UCLA - (1980).
24. Kaslick, R. S.; West, T.L.; Chasens, A.I.; Terasaki, P.I.; Lazzara, R.; Weinberg, S.: Association between HL-A2 antigen and various periodontal diseases in young adults. J. Dent. Res. Vol. 54 (2) - 420-424, (1975).
25. Kaslick, R.S.; West, T.L.; Singh, S.M.; Chasens, A.I.: Serum immunoglobulins in periodontosis patients. J. Periodontol, June, pp. 343-344 (1980).
26. Kaslick, R.S.; Wst, T.L.; Chasens, A.I.: Association - Between ABO Blood Groups, HLA antigens and Periodontal Diseases in young adults: Journal of Periodontol. 51(6) 339-342, (1980).
27. Kratz, S.L.: Histocompatibility antigens and Diseases. Arch. Dermatol. 113, 1715 (1977).
28. Marshall, W. H.; Barnard, J.M.: Antigen A2. Journal - Dent. Res. 295 (1972).
29. Nomenclature for factors of the HLA System.- Nomenclature Committee; Histocompatibility Workshops. Bull World Health Organ, Vol. 52 (1975).

30. Payne, R.: Leukocyte agglutinins in human sera. Arch. Int. Med., 99:587-606 (1957).
31. Payne, R.; Rolfs, M.R.: Fetomaternal leukocyte incompatibility. J. Clin. Invest., 37: 1756-1763 --- (1958).
32. Payne, R.; Tripp, M.; Weigle, J.; Bodmer, W.; Bodmer, J.: A new leukocyte isoantigen system in man. -- In: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 29: 285-295 (1964).
33. Payne, R.: The HLA Complex: Genetics and implications in the immune Response: in Dausset, J. and Sve--jgaard, A.: HLA and Disease. Munksgaard, Copen--hagen (1977).
34. Peterson, P. A.; Rask, L.; Lindblom, J. B.: Highly purified papain - solubilized HL-A antigens con--tain beta 2-microglobulin. Proc. Natl. Acad. --- Sci. USA 71: 35-39, Jan (1974).
35. Poulík, M.D.; Bernoco, D.; Bernoco, M.; Cepellini, R.: Science 182: 1352-1355 (1973) in: Johannsen, R.: HLA-System, Behring Institut, p 31 (1979).
36. Reisfeld, R. A.; Allison, P. A.; Ferrone, S.; Pelle--grino, M. A.; Poulík, M.D.: HL-A antigens in se--rum and urine: Isolation, characterization, and immunogenic properties. Transplant Proc. ----- 8(2): 173-8, Jun (1976).

37. Reinholt, J.; Bay, I.; Svejgaard, A.: Association Between HLA Antigens and Periodontal Disease. *J. Dental Research* 56(10): 1261-1263, October (1977).
38. Reunala, T.; Salo, O. P.; Tiilikainen, A. et al.: Histocompatibility antigens and Dermatitis Herpetiformis with special reference to jejunal abnormalities and acetylator phenotype. *Br. J. Dermatol.* 94(2) 139-43, Feb (1976).
39. Risum, G.; Pauly, H.P.; Svejgaard, A. (Copenhagen/Denmark) p. 59 (1975) in: Dausset, J. and Svejgaard, A.: HLA and Disease, Munksgaard, Copenhagen (1977).
40. Russell, A. L.: El Indice Parodontal. *J. Periodontol.*, 38 (parte II) 585, (1967).
41. Russell, A. S.; Schlaut, J.; Percy, J. S.: HL-A (Transplantation) antigens in anquilosing spondylitis and Cron's Disease. *J. Reumatol.* 1(2): 203-9, Jun (1974).
42. Russell, A.S.; Schlaut, J. Tissue Antigens 6, 257 (1975) in: Dausset, J. and Svejgaard, A.: HLA and Disease. Munksgaard, Copenhagen. (1975).
43. Springer, T. A.; Strominger, J. L.; Mann, D. L.: Partial purification of detergent soluble HL-A antigens and its cleavage by papain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 1539-1543, Apr. (1974).

44. Svejgaard, A.; Ryder, L.P.: Association between HLA -
- and Disease; (46-71) in: Dausset, J. and Svej--
gaard, A.: HLA and Disease; Munksgaard, Copenhag
gen, (1977).
45. Svejgaard, A; Bratlie, A.; Hedin, P.J.; et al.: Ti---
ssue Antigens 1:81-88 (1971) in: Johannsen, R.:
HLA-System, Behring Institut p 27 (1979).
46. Terasaki, P.I.; McClelland, J.D.: Microdotlet assay -
of human serum cytotoxins. Nature, 204-988 ---
(1964).
47. Terasaki, .P.I.; Kaslick, R.S.: Low HL-A2 frequency -
and periodontitis. Tissue Antigens 5(4): 286-8,
(1975).
48. Terasaki, P.I.; Mickey, M.R.: HLA haplotypes of 32 --
diseases. Transplant Rev. 22, 105 (1975).
49. van Rood, J.J.; Eernisse, J.G.; Leeuwen, A. van.: ---
Leucocyte antibodies in sera from pregnant wo--
men. Nature, Lond. 181 (4625) 21, p. 1735-6, --
June (1958).
50. van Rood, J.J.; van Leeuwen, A.; Bosch, L.J.: Leukocy
te antigens and transplantation immunity. In:
Proceedings of the 8th Congress of the European
Society of Haematology, Vienna, (1961). New ----
York: Karger, p 199 (1963).
51. van Rood, J.J.: The HL-A system II. Clinical relevan--

ce. Seminars in hematology 11, (3) 253-262 (1974).

52. Walford, R.L.; Gallagher, R.; Sjaarda, J.R.: Serologic typing of human lymphocytes with immune serum -- obtained after homografting. Science, 144: ---- 868-870 (1964).
53. Walford, R. L.; Gallagher, R.; Troup, G.M.: Human ---- lymphocyte typing with isosologous antisera. --- Technical considerations and a preliminary study of cytotoxic reaction system. Transplantation -- 3:387-401 (1965).

C U R R I C U L U M V I T A E

Nombre: OSCAR RODOLFO DIAZ DE ITA

Lugar y fecha de nacimiento: Puebla, Pue. 5 de noviembre de 1955

Instrucción Primaria: De 1961 a 1967 "Centro Urbano Presidente Alemán"

Instrucción Secundaria: De 1968 a 1970 Escuela Secundaria No. 10 "Prof. Leopoldo Ayala"

Preparatoria: De 1971 a 1973 Escuela Nacional Preparatoria No. 6 "Antonio Caso"

Profesional: De 1974 a 1977 Facultad de Odontología U.N.A.M.

Título de: Cirujano Dentista obtenido el 28 - de abril de 1978 expedido por la - U.N.A.M.

Curso de Especialización en: Parodoncia de 1980 a 1981 en la Facultad de Odontología U.N.A.M.

Diploma de Especialización: Obtenido el 10 de agosto de 1981

Nombramiento Académico: Facultad de Odontología de la ---- U.N.A.M. desde el 1^a de enero de - 1977. Actualmente asignado al -- Departamento de Parodoncia en la - División de Estudios de Posgrado.

Nombre del Padre: Porfirio Díaz Galindo

Nombre de la Madre: María Eugenia de Ita de Díaz