



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FUNCIÓN DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y EL
LINFOCITO B EN EL RECHAZO DE ÓRGANOS

BLACIO QUEZADA JANINA MARIUXI
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FUNCIÓN DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD
Y EL LINFOCITO B EN EL RECHAZO DE ÓRGANOS

BLACIO QUEZADA JANINA MARIUXI
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

FUNCIÓN DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y EL
LINFOCITO B EN EL RECHAZO DE ÓRGANOS

BLACIO QUEZADA JANINA MARIUXI
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

LAM VIVANCO ADRIANA MERCEDES

MACHALA, 22 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
22 de agosto de 2022

Función del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y el linfocito B en el rechazo de órganos

por Janina Mariuxi Blacio Quezada

Fecha de entrega: 12-ago-2022 06:28p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1881903885

Nombre del archivo: Histocompatibilidad_y_el_linfocito_B_en_el_rechazo_de_rganos.pdf (127.05K)

Total de palabras: 1979

Total de caracteres: 10921

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, BLACIO QUEZADA JANINA MARIUXI, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Función del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y el linfocito B en el rechazo de órganos, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

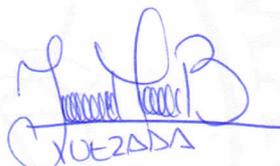
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de agosto de 2022



BLACIO QUEZADA JANINA MARIUXI
2200111330

RESUMEN

Recibir un trasplante nos permite sustituir un órgano afectado, recuperar la salud y prolongar la vida. El HLA y el linfocito B son los protagonistas del rechazo del injerto, debido a que expresan el gen CD30 que les ayuda a efectuar un mejor reconocimiento de los antígenos propios del organismo y ocasionar la muerte del órgano trasplantado. Por lo tanto, nos debemos asegurar que el HLA y linfocitos B no reconozcan al injerto como algo extraño. El objetivo planteado fue Analizar la función del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y el linfocito B para comprender su mecanismo de acción en el rechazo de órganos a través de una revisión bibliográfica de bases de datos y revistas de carácter científico. Conclusión el HLA y el linfocito B, realizan el reconocimiento antigénico, la producción de anticuerpos y diversas funciones inmunitarias que conllevan a un rechazo. El 80% de pérdida de un injerto a hecho de la técnica cruzada o *Crossmatch*-CDC una de las más utilizadas a nivel mundial.

Palabras clave: Antígenos Leucocitarios Humanos, Complejo Mayor de Histocompatibilidad, Linfocito B, Rechazo de órganos.

Abstrac

Receiving a transplant allows us to replace an affected organ, restore health and prolong life. HLA and B lymphocytes are the protagonists of graft rejection, because they express the CD30 gene that helps them better recognize the organism's own antigens and cause the death of the transplanted organ. Therefore, we must ensure that the HLA and B lymphocytes do not recognize the graft as something foreign. The stated objective was to analyze the function of the Major Histocompatibility Complex and the B lymphocyte to understand its mechanism of action in organ rejection through a bibliographic review of databases and scientific journals. Conclusion HLA and B lymphocytes perform antigen recognition, antibody production and various immune functions that lead to rejection. The 80% loss of a graft is due to the crossed technique or *Crossmatch*-CDC, one of the most used worldwide.

Keywords: Human Leukocyte Antigens, Major Histocompatibility Complex, B lymphocyte, Organ rejection.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Abreviaturas	3
INTRODUCCIÓN	3
Objetivo General	4
DESARROLLO	5
Marco Teórico	5
Elementos celulares que participan en el Sistema de Histocompatibilidad	6
Mecanismo del Sistema de Histocompatibilidad	7
Papel del linfocito B frente al rechazo crónico de órganos	7
Factores relacionados con el rechazo de órganos	8
Metodología	9
Discusión	9
CONCLUSIÓN	10
BIBLIOGRAFÍA	11

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 . Elementos celulares de Sistema de Histocompatibilidad	7
Tabla 2. El rol del linfocito B frente al rechazo crónico de órganos	8

Abreviaturas

HLA: Antígenos leucocitarios humanos

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

CD30: Factor de Necrosis tumoral (TNF)

CD30L: Ligando de la proteína CD30

Cross-match: Prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento

Crossmatch-CDC: Prueba cruzada por citotoxicidad dependiente del complemento

CPA: Célula presentadora de antígeno

IL-1: Interleucina uno

IL-2: Interleucina dos

PCR-SSP: Reacción en Cadena de Polimerasa con Iniciadores de Secuencia Específica

PCR-SSO: Reacción en Cadena de Polimerasa con Sondas de Secuencia Específica

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante fue realizado en Boston en 1954 por el Dr. Murray, quien trasplantó un riñón entre hermanos siameses.¹ El éxito obtenido en la intervención trajo consigo nuevas esperanzas en esta práctica ya que se veían pérdidas debido a inconvenientes presentados en estudios con animales. Con el desarrollo de la 6 mercaptopurina primer medicamento inmunosupresor, surgieron avances positivos que encaminaron adecuadamente al trasplante en humanos.²

El HLA y los linfocitos B tienen la función importante de diferenciar células propias de células extrañas en el cuerpo, su respuesta inmunológica es específica, diversa, especializada, tiene memoria, es autolimitada y no autocorrectiva, debido a que tolera lo propio y elimina lo extraño.³ Esta función es llevada a cabo gracias a la presencia de la proteína o gen CD30 (FNT) presente en linfocitos T y B activados, que al unirse con su receptor específico CD30L mejora la presentación antigénica, la coestimulación linfocitaria y además ocasiona la muerte celular por apoptosis del órgano trasplantado al ser reconocido como extraño.⁴

Cuanto mayor es la diferencia inmunológica entre el donador y receptor más intensa será la activación y respuesta de estas células inmunes en contra del injerto trasplantado.⁵ Entonces tenemos que la supervivencia solo se logra evitando el rechazo del órgano por lo que son imprescindibles las pruebas realizadas en el laboratorio de histocompatibilidad las que nos permiten conocer la similitud existente y evaluar la evolución del injerto, para esta labor tenemos pruebas importantes, sencillas y económicas como la tradicional técnica de linfocitotoxicidad de Terasaki y ciertas variantes económicas originadas para obtener mejores resultados en cuanto a sensibilidad.^{6,7}

Objetivo General

Analizar la función del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y el linfocito B mediante una revisión bibliográfica para comprender su mecanismo de acción inmunológica en el rechazo de órganos.

DESARROLLO

Marco Teórico

El Sistema Complejo de Histocompatibilidad (MHC) denominado en humanos como HLA (Sistema de Antígenos Leucocitarios) es una región genética polimórfica, ubicada en el brazo corto del cromosoma 6, consta de uno 3.8 millones de genes heredados de nuestros padres.^{8 9 10} HLA es importante en las reacciones de rechazo a trasplantes ya que actúan reconociendo las moléculas de la superficie celular (antígenos) del donante y lo presenta a los linfocitos para determinar si el tejido es o no compatible inmunológicamente.^{9 11} El HLA consta de tres regiones: Clase I ubicada en el extremo del telómero, abarca los genes HLA clásicos (A, B, C), genes no clásicos (E, F, G), genes similares (MICA, MICB) y los pseudogenes (H, K, J, L).^{12 13} En el extremo centromérico encontramos la región de clase II con los genes HLA (DRA, DRB), (DQA y DQB), (DPA y DPB) y (TAP, LMP, DM, DO). La clase III se encuentra en las regiones de clase I y II contiene gran cantidad de genes relacionados y no con el reconocimiento antigénico.⁹

EL HLA diferencia lo propio de lo ajeno, gracias a los genes de clase I y II.¹⁴ La clase I reconoce moléculas con fragmentos de virus dentro de una célula infectada estos son llevados hacia la superficie celular, atraen a los linfocitos T citotóxicos CD8+ que destruyen a la célula, la clase II da a conocer antígenos extracelulares a los linfocitos T que estimulan la producción de linfocitos T colaboradores CD4+ y que a su vez estimulan a los linfocitos B que producen anticuerpos para ese antígeno.¹⁵ Los HLA incompatibles son el blanco principal que han permitido perfeccionar la caracterización del trasplante, a través de estudios celulares y serológicos, como las técnicas de microlinfocitotoxicidad de Terasaki y

el cultivo mixto de linfocitos que permiten conocer la histocompatibilidad existente entre el receptor y donante para evitar un rechazo, gracias a ello se ha logrado establecer un promedio de 13 años de vida en pacientes con trasplante. ^{9 3}

La función biológica del HLA es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T y establecer la identidad del antígeno para regular la respuesta inmune, cumple un papel importante en el trasplante de órganos para evitar rechazos. ^{16 17} Siempre se mantiene alerta por si algún patógeno no fue detectado por los macrófagos, participa ampliamente en la formación de linfocitos T y realiza un sin número de funciones inmunitarias. ¹⁸ Se aplica en estudios de histocompatibilidad, análisis de paternidad, enfermedades autoinmunes, etc. ⁹

Elementos celulares que participan en el Sistema de Histocompatibilidad

A continuación, nombraremos los elementos celulares más relevantes que participan en el complejo mayor de histocompatibilidad

Tabla 1 . Elementos celulares de Sistema de Histocompatibilidad

Elementos	Descripción	Función
Linfocitos B	Células inmunes, morfológicamente idénticas se diferencian al entrar en contacto con antígenos que los desarrollan	Es CPA, Producen inmunoglobulinas que se unen a un antígeno específico.
Linfocitos T		Reconocen antígenos asociados a moléculas del HLA I (CD8) – II(CD4)
Células Presentadoras Antígeno	Son células linfocitarias CPA comprenden: NK, Células Dendríticas, Macrófagos y linfocitos B.	Presentan antígenos a linfocitos T y B Reconocen y destruyen células infectadas mediante fagocitosis.
Elementos Químicos		

Citocinas	Son secretadas por diversas células inmunes. abarcan los procesos de inflamación, hinchazón, dolor, fiebre. Existen diferentes grupos; hematopoyéticas, antiinflamatorias, proinflamatorias, TNF y quimiocinas, etc.	Activan a CPA, a linfocitos y células circundantes Th1, estimula la producción de anticuerpos Th2.
Inmunoglobulinas	Glicoproteínas que se encuentran en la superficie de la membrana plasmática del linfocito B, existen diferentes: IgE, IgA, IgD, IgM, IgG	Activan el sistema de complemento, opsonificación, reconocen y eliminan patógenos.

Fuente: 19 20

Mecanismo del Sistema de Histocompatibilidad

Está mediado por los linfocitos B y T que son activados en los ganglios linfáticos al entrar en contacto con su antígeno específico, presentado por las CPA (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) que lo combinan con moléculas del sistema de histocompatibilidad (HLA) de clase II. ^{20 21} Los péptidos resultantes de la digestión fagocitaria se presentan en la superficie del macrófago permitiendo que los linfocitos CD4+ los reconozcan, se activen por citoquinas (IL-1) del macrófago y se elabore una respuesta inmunitaria específica para ese antígeno. Simultáneamente los linfocitos CD8+ son activados por las citoquinas del linfocito CD4+ o también se pueden activar mediante la presentación de antígeno dado una CPA que expresa HLA de clase I y tendrán la función de destruir células tumorales e infectadas con virus. La activación de un linfocito B, es directa o puede darse por la activación de linfocitos T, estos iniciaran la respuesta humoral que producirá inmunoglobulinas Ig (A, D, E, I, G, M) que viajaran en la sangre para unirse a un antígeno y eliminarlo. ^{19 5}

Papel del linfocito B frente al rechazo crónico de órganos

El linfocito B es protagonista del rechazo crónico de órganos no solo debido a la elaboración de anticuerpos específicos si no a su diversidad de funciones en la inmunidad, lo describiremos en la siguiente tabla.

Tabla 2. El rol del linfocito B frente al rechazo crónico de órganos

Participa en el rechazo mixto humoral y celular debido a sus diversas funciones de regulación inmunológica.

Interfiere en el rechazo celular ya que puede modular la función de los linfocitos T y células dendríticas

Activan a linfocitos T CD8+ mediante el entrecruzamiento e indirectamente activa a linfocitos T CD4+ a través de su función como CPA.

Coestimulan a los linfocitos T mediante citoquinas CD40/CD40L o CD80/CD28 y CD86/CD28.

Secretan citoquinas -quimiocinas que afectan la migración y la función de las células dendríticas

Las células de memoria y células plasmáticas elaboradas por el linfocito B generan gran cantidad de anticuerpos específicos, que pueden ocasionar el rechazo humoral.

Fuente: ^{16 22 23}

Factores relacionados con el rechazo de órganos

Dentro de los factores para un rechazo de órganos tenemos:

1. Presencia de anticuerpos específicos del donante al momento de la cirugía.
2. Presencia de anticuerpos específicos contra antígenos que no pertenecen al donante.
3. Haberse dado un rechazo temprano de órgano previo.
4. Presentar anticuerpos específicos del donante de un trasplante anterior.
5. Tener niveles elevados de CD30 soluble antes del trasplante.

6. Haber presentado sensibilización previa a células del donante.
7. Presentar pro-inflamación después del trasplante como infecciones o reintervenciones quirúrgicas.
8. Pacientes que fueron desensibilizados anteriormente.^{16 5}

Es importante mencionar que antes de la realización de un trasplante, es necesario conocer ciertos aspectos entre receptor-donante para lograr la supervivencia del injerto.^{6 23 24 25}

- El grupo sanguíneo ABO/Rh
- Tipificar los antígenos HLA de clase I y II
- Realizar pruebas cruzadas linfocitarias.
- Monitorear y detectar anticuerpos anti HLA

Metodología

El siguiente trabajo práctico fue elaborado a través de una revisión bibliográfica de base de datos y revistas científicas como Scielo, Google académico, Scopus, Science Direct entre otras.

Discusión

Las pruebas de laboratorio son imprescindibles para disminuir la pérdida del injerto, tratan de evitar que las moléculas del receptor actúen contra los diferentes antígenos del HLA del trasplante. Las pruebas de tipificación mayoritariamente coinciden, pero difieren en (células diana, métodos y sensibilidad). La elección de la técnica a usarse se fundamenta en la utilización clínica, el costo, equipo y tipo de laboratorio.²⁶

(De Leo Cervantes C, 2005) menciona que el método más utilizado en la tipificación del HLA es la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki (cruzada linfocitaria dependiente del complemento) creada en 1964, que fue estándar internacional en laboratorios por más de

30 años, la modificación de esta ha permitido desarrollar nuevas técnicas más sensibles (Antigammaglobulina AGH, con suero Ditiotretitol y Citometría de flujo).

(Melero L ,2019) alude que la prueba cruzada o *Cross-match* arroja resultados óptimos en la determinación de moléculas HLA. (Ercilla, 2010) en su estudio inmunológico recalca que la prueba cruzada linfocitaria *Crossmatch*-CDC tiene un valor pronóstico positivo de la pérdida de un injerto del 80% convirtiéndola en una de las mejores. (Arrunátegui, A et al,) indica la importancia de la prueba cruzada, que detecta la mayoría de anticuerpos involucrados en el rechazo hiperagudo, aunque no reconoce niveles bajos que conducen a un rechazo acelerado y pérdida temprana del injerto.

Autores como (Álvarez I, 2013), expresa que las técnicas moleculares PCR-SSP, PCR-SSO en la tipificación HLA, son las más importantes debido a la sensibilidad que presentan al momento de elegir un mejor donante y receptor. (Pérez M, 2021) considera que las pruebas moleculares (PCR-SSP) y citometría de flujo son unas de las mejores que permiten obtener resultados rápidos y precisos. (Pérez C,2018) argumenta que estas técnicas son sencillas, necesitan solo termociclador y su resolución es mayor que las técnicas serológicas.

(Pérez C,2018); (Leo De Cervantes, 2005); (Hoyos M, 2021 et al) manifiestan que en la actualidad existen numerosos procedimientos de laboratorio para tipificación del HLA, como técnica de Elisa, citometría de flujo, citometría de imagen, prueba cruzada virtual, técnica de luminex, etc. Que nos brindan mayor sensibilidad y caracterización en los resultados, pero son más costosas y requieren tecnología de punta, recursos que muchos laboratorios no poseen.

CONCLUSIÓN

El Sistema Mayor de histocompatibilidad modulador de la respuesta inmune a través de la presentación antigénica a los linfocitos T, función que se lleva a cabo mediante la presencia de la proteína transmembrana CD30, que se encuentra en linfocitos T y B activados, al unirse la CD30 y CD30L se da activación, proliferación, diferenciación de linfocitos y provocar la muerte celular del injerto que fue reconocido como extraño.

Los linfocitos B interfieren en el rechazo crónico del trasplante debido a la elaboración de anticuerpos de alta afinidad como son las inmunoglobulinas IgM e IgG que se dan ante la activación del linfocito B por antígenos extraños a los del cuerpo y también debido a sus múltiples funciones inmunológicas que realiza que pueden inducir al rechazo del injerto.

Considero que la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki es la más idónea, porque nos permite detectar antígenos de clase I y II diferentes a las del receptor y un 80% de pérdida del órgano, es una prueba fácil y de poca complejidad que puede llevarse a cabo sin ningún inconveniente en el laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Henrique De Freitas Coelho, G.; Bonella, A. E.; Bioética, R. Donación de Órganos y Tejidos Humanos: El Trasplante En España y En Brasil. *Revista Bioética* **2019**, 27 (3), 419–429. <https://doi.org/10.1590/1983-80422019273325>.
- (2) Orozco Zepeda, H. Un Poco de Historia Sobre El Trasplante Hepático. *Revista de Investigacion Clinica* **2005**, 57 (2), 124–128.
- (3) Agudo Dominguez, E. Composición de Los Infiltrados Celulares en Las Biopsias de Órganos Trasplantados y su Relación Con el Rechazo Del Injerto, 2018, Vol. 1.
- (4) Calzado villarreal, L.; Polo Rodriguez, I.; Ortiz Romero, P. Síndrome Linfoproliferativo CD30+ Cutáneo Primario. *Elsevier* **2010**, 101 (2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2009.07.019>.
- (5) Hoyos M; Ruiz J; Segundo D; Calabria E. Inmunobiología Del Trasplante. Estudios Inmunológicos Del Donante y Del Receptor Del Trasplante Renal . *Nefrología al día* **2021**, 5–12.
- (6) De Leo Cervantes, C. Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Revista de Investigación Clínica* **2005**, 57 (2), 142–146.
- (7) Ercilla, M. G.; Martorell, J. Estudio Inmunológico de La Pareja Donante-Receptor. *Nefrologia* **2010**, 30 (SUPPL. 2), 60–70. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10692>.
- (8) Copioli, J. C.; Porporatto, C.; Lazarra Díaz, X. *Inmunología e Inmunopatología : Desde La Complejidad Biomolecular Hasta La Simplificación Conceptual*; Brujas, 2018; Vol. 1.
- (9) Trujillo Alvarez, Y.; Arce Bustabad, S.; Viguera, R.; Motas, M.; Mediaceja, W. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Organización Genética, Estructura, Localización y Función. **2018**, 13 (1), 53–57.
- (10) Toussiro, E.; Semana, G.; Perdriger, A. Región HLA y Patología Osteoarticular: Aspectos Fundamentales y Aplicaciones Clínicas. *EMC - Aparato Locomotor* **2012**, 45 (2), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(12\)61887-5](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(12)61887-5).
- (11) Dimitrios S, Monos, R. J. W. *Inmunología Clínica: Principios Y Práctica*, 5th ed.; Elsevier: España, 2019.

https://doi.org/https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=McrSDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA79&dq=sistema+de+histocompatibilidad&ots=jLi6Fr8f3D&sig=94lca9Y0nMY_bysvUrPCXoPlwvo#v=onepage&q&f=false.

- (12) Bertha, G.; Robledo, V. Complejo Mayor de Histocompatibilidad. *Rev Fac Med UNAM* **2009**, 52 (2), 86–89.
- (13) Pérez, C.; Claudia. Estudios de Histocompatibilidad En Trasplantes. *Universidad de Rosario* **2018**, 1–66.
- (14) Álvarez, I. Estructura y Funcionamiento del Sistema HLA. *Inmunopatología e inmunointervención en riñones nativos y trasplantados* **2013**, 2, 2–22.
- (15) Rodríguez Purata J, C. B. E. Conceptos Básicos En Inmunología de La Reproducción: Revisión Narrativa de La Bibliografía. *Ginecología y Obstetricia de Mexico* **2020**, 88 (2), 127–129. <https://doi.org/10.24245/gom>.
- (16) Ríos, J. F. N.; Barrera, J. D. R.; Álvarez, C. M.; García, L. F. Papel Del Linfocito B En El Rechazo Crónico Del Trasplante. *Medicina & Laboratorio* **2010**, 16, 41–64.
- (17) López-Martínez, A.; Chávez-Muñoz, C.; Granados, J. Función Biológica Del Complejo Principal de Histocompatibilidad. *Revista de Investigación Clínica* **2005**, 57 (2), 132–141.
- (18) Laborda, J. *Inmunología Desinflamada Una Introduccion al Sistema Inmunitario y Sus Patologias.*; Editorial Hélice, 2021; Vol. 1.
- (19) Zenteno-Savín, T.; Reyes-Ramos, C. A.; Symon, T. E.; Ramirez-Jirano, L. J.; Bitzer-Quintero, O. K.; Gaxiola-Robles, R. Bases Del Funcionamiento Del Sistema Inmune. *Recursos Naturales y Sociedad* **2020**, 6 (1), 55–66. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2020.06.06.01.0005>.
- (20) Mamani Cahuata, L. Células del Sistema Inmunitario Adquirido. *Odontología Activa Revista Científica* **2018**, 3 (2), 41-46. <https://doi.org/10.31984/oactiva.v3i2.223>.
- (21) Collado, V. M.; Porras, R.; Cutuli, T.; Gómez-Lucía, E. El Sistema Inmune Innato I: Sus Mecanismos. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* **2008**, 2 (1), 1–16.
- (22) Rafael, D.; González, A. Biomarcadores Celulares, Moleculares y Genéticos de Linfocitos B Para El Rechazo y Tolerancia Del Aloiinjerto Renal, Universidad de Murcia, 2020.

- (23) Melero, L. C. Estudio Del Estado de Maduración Del Linfocito B y Factores Solubles Asociados a Rechazo e Infección En Pacientes Sometidos a Trasplante de Órgano Sólido, 2019.
- (24) Arrunátegui, AM., Ramón DS., Viola LM., Olsen LG., Jaramillo, A. Aspectos Técnicos y Clínicos de La Prueba Cruzada de Histocompatibilidad En El Trasplante de Órganos Sólidos. **2021**, 391–413.
- (25) Pérez, M. P. Medicina de Precisión Para El Trasplante Renal Con Donante Fallecido En El Occidente y Centro de Cuba. **2021**, 37 (1), 1–5.
- (26) Ercilla, M. G.; Martorell, J. Estudio Inmunológico de La Pareja Donante-Receptor. *Nefrologia* **2010**, 30 (SUPPL. 2), 60–70. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10692>.