

SUIS

GENÉTICA RESISTENCIA A ENFERMEDADES

**Eliminación de la
disentería porcina**

**Detección de
sarcosporidiosis
en matadero**

Genética y perspectivas emergentes en la selección de cerdos para resistencia a enfermedades

Erin S. Luetkemeier¹,
Federico A. Zuckermann²,
Lawrence B. Schook^{1,2,3,4}

Imágenes cedidas por los autores



► Resumen

La selección natural ha desempeñado, indudablemente, un papel fundamental en la reducción de la sensibilidad a patógenos endémicos. En animales domésticos, las prácticas de selección se han dirigido durante mucho tiempo a incrementar los rendimientos productivos, y se ha hecho poco énfasis sobre la resistencia a enfermedades. De hecho, hay pruebas crecientes de que mediante la intensa selección genética llevada a cabo para aumentar los parámetros productivos los animales se han vuelto más sensibles a enfermedades. Esto puede ser el resultado bien de una selección no intencionada de una menor resistencia, o bien de la inducción de estrés metabólico que afecta de forma indirecta la capacidad de un animal para responder adecuadamente. En la actualidad, la genómica y el acceso a la secuenciación del genoma porcino proporcionan una oportunidad de evaluar directamente cuestiones relativas a la resistencia a enfermedades. Esta información permitirá la selección y el manejo de animales que conllevará la reducción del uso de antibióticos a la vez que se mejorará la sanidad. La selección de cerdos resistentes a enfermedades puede ser un objetivo a largo plazo, pero a corto término, gracias a la comprensión de la genética porcina, los productores y veterinarios pueden gestionar la nutrición y el medio para optimizar la resistencia a enfermedades.

Palabras clave: genómica, resistencia a enfermedades, entorno

► Summary

Genetics and emerging perspectives on pig breeding for disease resistance

Natural selection has undoubtedly played a major role in reducing susceptibility to endemic pathogens. In domesticated animals, breeding practices have been largely directed at increasing production yields with little emphasis on disease resistance. Indeed, there is increasing evidence that through intense genetic selection for increased production traits, animals have become more susceptible to disease. This can result from either unintended selection of lower resistance or inducing metabolic stress that indirectly affects the ability of an animal to adequately respond. Genomics and access to the pig genome sequence now affords an opportunity to directly assess questions regarding disease resistance. This information will permit the selection and management of animals that will lead to the reduction of antibiotic while improving animal health. The selection of pigs resistant to disease may be a long-term goal but on the short-term it will be through understanding the pig's genetics, producers and veterinarians can manage the nutrition and environment to maximize resistance to infectious diseases.

Key words: genomics, disease resistance, environment

Contacto con los autores: ¹Department of Animal Sciences - ²Department of Pathobiology - ³Institute for Genomic Biology
⁴Correspondencia: 1206 W. Gregory Drive, Room 2109 - University of Illinois - Urbana-Champaign - Urbana - IL 61801

Las amenazas emergentes más importantes para la industria de producción de carne de cerdo son la economía y la eficiencia de la producción, así como la actual dependencia de los antimicrobianos como promotores del crecimiento que se mantiene en algunos países y su efectividad, que va en disminución a causa de las resistencias frente a estos productos. Actualmente el 50% de la infecciones humanas se transmiten a partir de animales, y hay una importante preocupación social sobre el uso de antibióticos en la producción ganadera (OMS). Por ello, es esencial que mejoremos la selección genética para manejar la eficiencia productiva y la resistencia a enfermedades.

La Iniciativa Genoma Humano ha servido para proporcionar no sólo la secuencia del ADN de las personas, sino también para fomentar la secuenciación del genoma porcino. De este modo, ahora somos capaces de pasar de modelos ex-

perimentales basados en personas o ratones a evaluar directamente la genética porcina, y podemos identificar animales con resistencia aumentada a enfermedades infecciosas.

“[...] Es difícil persuadir a un granjero para criar animales con vistas a la resistencia a enfermedades mediante la relación de las maravillas que se han conseguido con moscas de la fruta y ratones. Las vacas e incluso los pollos (sic, cerdos) demandan un poco más de atención respetuosa.” (E.B. Hutt, 1958).

Además, en todo el mundo la cría animal está pasando de ser una actividad familiar a pequeña escala a ser una producción “industrial”. Las grandes explotaciones más consolidadas pueden sacar provecho de las inversiones en tecnología genómica, impulsadas por los compromisos públicos para la obtención de alimentos seguros, de alta calidad y producidos humanamente, para incrementar su eficiencia productiva. Esto es esen-

cial, dado que los competitivos mercados mundiales y el descenso de los subsidios gubernamentales están alimentando la necesidad de producir alimentos integrada y eficientemente.

De forma específica para la producción de cerdos, figura la reducción de los costes de producción asociados con enfermedades animales subclínicas. La convergencia de numerosas restricciones refuerza aún más la necesidad de aplicar la genómica porcina. Éstas incluyen:

- eliminación de antibióticos en la producción de carne de cerdo,
- identificación de nuevos regímenes de nutrientes cuando los costes del alimento son más elevados,
- tratamiento de los problemas de enfermedades zoonóticas (influenza porcina),
- definición de entornos apropiados de producción para genéticas de cerdos específicas, que optimicen la sanidad.

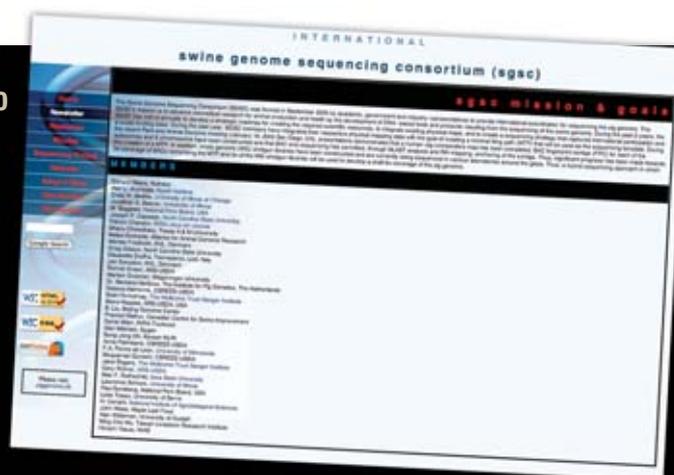
Esta perspectiva se ilustra en la *figura 1*, en la que se representa cómo durante el siglo

► Consorcio para la secuenciación del genoma porcino

Como resultado de la Iniciativa Genoma Humano (en inglés Human Genome Initiative, HGI) han aparecido la tecnología y las demandas necesarias para secuenciar el ADN de otros animales. Así, el siglo XXI es denominado como el “Siglo de la Biología” y en particular de las “-ómicas” (genómica, proteómica) que permiten a los investigadores estudiar todos los genes, proteínas y rutas del animal de forma global en lugar de por separado. De esta forma, se está sacando provecho a las inversiones realizadas en la HGI para utilizarlas en comprender los procesos de enfermedades en cerdos.

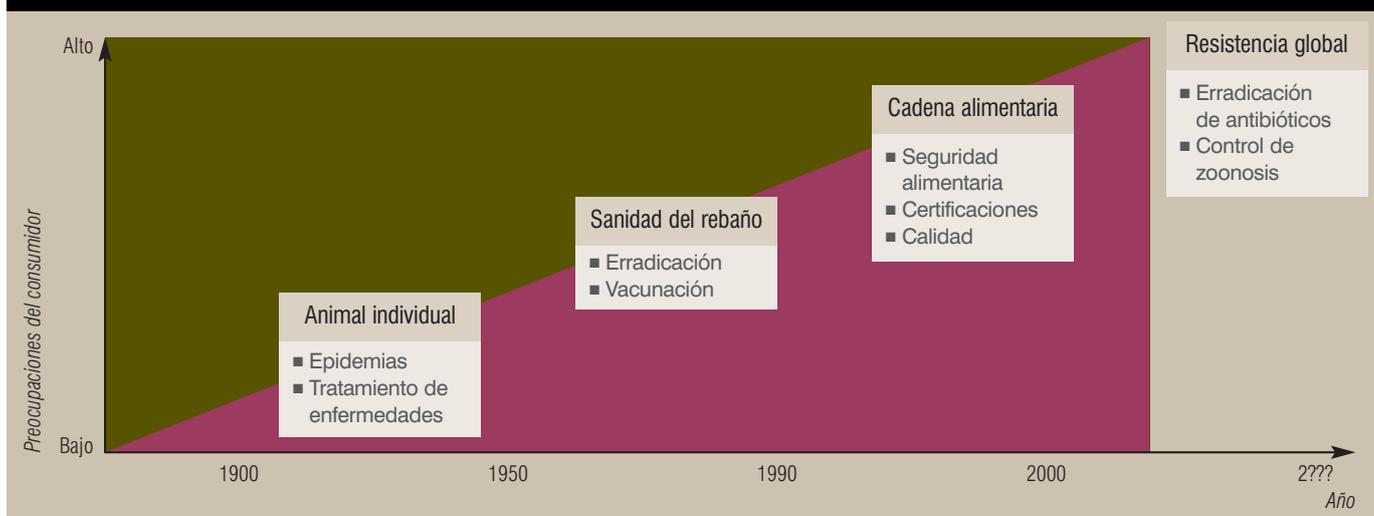
Por su parte, la tendencia creciente de la integración de la producción (virtual o real mediante fusiones) apoya el uso de las tecnologías más nuevas para reforzar la producción y reducir los costes reales. Así, el productor y el consumidor están unidos por las tecnologías genómicas gracias al ADN. Finalmente, estamos empezando a entender cómo la estructura genética de un animal afecta su capacidad para luchar frente a las enfermedades infecciosas y cómo el entorno (temperatura, nutrición, y estaciones) contribuyen a reforzar la resistencia. De modo que la creación de un medio apropiado para un genotipo dado de un animal se está convirtiendo en una realidad.

El consorcio para la secuenciación del genoma porcino (en inglés Swine Genome Sequencing Consortium, SGSC) fue formado en 2003 por representantes académicos, gubernamentales y de la industria, con el objetivo de proporcionar coordinación internacional para secuenciar el genoma porcino (Schook *et al.*, 2005). La misión del SGSC es avanzar en la investigación biomédica para la producción y la sanidad animal mediante el desarrollo de herramientas basadas en el ADN y de productos resultantes de la secuenciación del genoma porcino que estarán disponibles para todos los interesados sin coste.



Durante los pasados años, el consorcio se ha reunido periódicamente para desarrollar un “plan de acción” estratégico con el fin de crear los recursos científicos necesarios para integrar los mapas físicos existentes y de diseñar una estrategia de secuenciación que capturese la participación internacional y una amplia base de financiación. Durante el pasado año, los miembros del SGSC han integrado sus respectivos datos de mapas físicos con el objetivo de crear un MTP (*minimal tiling path*) que se usará como plantilla de secuenciación. Durante el reciente encuentro sobre genoma de plantas y animales, las presentaciones demostraron que se ha completado un mapa comparativo persona-cerdo, se ha construido una BAC FPC (BAC = cromosoma artificial bacteriano, FPC = huella de cóntigos -conjunto de fragmentos de un genoma que se han clonado por separado, pero que son contiguos y que están parcialmente solapados-) para cada autosoma y cromosoma X y la secuenciación BAC ha permitido mediante una análisis BLAST (BLAST es un programa informático de alineamiento de secuencias de tipo local bien de ADN, bien protéicas) la creación de un MTP (ver http://pre.ensembl.org/Sus_scrofa/index.html).

Figura 1. Estructuras industriales y prácticas de sanidad animal.



pasado la industria y la visión de la sanidad animal se han desplazado de tratar a un sólo animal, a rebaños, hasta la cadena de alimentos completa. Este es el resultado de la capacidad para tratar enfermedades con antibióticos y otros fármacos, el desarrollo de vacunas y las nuevas prácticas de manejo. A través de la genómica, la promesa de disminuir la dependencia de las vacunas y medicamentos puede llevarse a cabo mediante la selección de animales con resistencia mejorada.

RASTREAR Y DEFINIR LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Lo más importante para definir la resistencia de los cerdos a las enfermedades es monitorizar estas últimas en lo referente a la propagación entre poblaciones y razas y a si los programas de vacunación han podido afectar de forma indirecta al número de animales sensibles.

La cuestión fundamental a la hora de monitorizar la resistencia a enfermedades es la falta de definiciones detalladas de la magnitud de la enfermedad. Se han desarrollado tests diagnósticos excepcionales que monitorizan la exposición de un animal a un patógeno, pero existen pocos que controlen el desarrollo de una respuesta de protección a continuación de la exposición. La mayor parte de las pruebas diagnósticas son cualitativas, y pocas proporcionan datos sobre las diferencias cuantitativas entre animales en su respuesta ante un agente infeccioso.

Otro problema es la falta de registros coordinados con respecto a las enferme-

dades de los cerdos. La mayor parte de los países requieren que se informe de enfermedades que están reguladas en cuanto a la sanidad mundial, pero no de aquéllas que afectan la sanidad general de las poblaciones "normales". Como se muestra en la *cuadro 1*, la FAO sólo monitoriza unas pocas enfermedades y, con la excepción del PRRS, éstas no se ven de forma extendida en rebaños normales. Así, la resistencia a agentes infecciosos que afectan a las instalaciones de producción de cerdos medias no se registran de forma adecuada.

Cuadro 1. Enfermedades porcinas infecciosas actualmente seguidas y definidas por la FAO.
■ Peste porcina africana
■ Peste porcina clásica
■ Virus Nipah encefalitis
■ Cisticercosis porcina
■ Síndrome reproductivo y respiratorio porcino
■ Enfermedad vesicular porcina
■ Gastroenteritis transmisible

El más importante paso limitante a la hora de gestionar la resistencia a enfermedades es la capacidad para fenotipar las patologías. La medicina clínica y los diagnósticos relacionados con ella están enfocados a identificar los agentes causantes, más que a tratar cómo responde un animal (a no ser que la respuesta -como una

respuesta de anticuerpos- se utilice como medida de la exposición, por ejemplo una titulación específica). Así, pocos indicadores del animal pueden emplearse para predecir un brote de enfermedad.

El profesor F. Hutt (Hutt, 1958) genetista animal visionario, fue uno de los primeros en observar que se podían encontrar animales naturalmente resistentes en los rebaños después de brotes de enfermedad. Utilizó esta observación para apoyar la investigación de cómo podríamos identificar genes en estos ejemplares resistentes para mejorar la producción animal. En relación al porcino, se ha observado que los cerdos silvestres y otros suiformes son resistentes a infecciones muy comunes en las instalaciones de producción porcina (Chen *et al.*, 2007).

La promesa de utilizar la genética para superar las enfermedades infecciosas está basada en logros que ya se han conseguido en plantas (Lewin *et al.*, 1991; Schook *et al.*, 1996). La traducción de la secuencia de ADN en fenotipos comprensibles resistentes o sensibles a la enfermedad se ilustra en la *figura 2*. Como se ve, los códigos de la secuencia de ADN para los dominios estructurales de la proteína están implicados en la protección, mientras que otras secuencias contribuyen a la regulación de la proteína. Este componente regulador contribuye al cuándo, dónde, por qué y cuánta proteína se expresa. Las variaciones sutiles entre animales en cuanto al nivel de expresión y el lugar donde el gen (proteína) se expresa pueden contribuir al estatus sanitario del animal.

DEFINICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA ENFERMEDAD Y LA RESPUESTA INMUNE

El sistema inmunitario del cerdo, como el de otros mamíferos, está diseñado para conseguir protección inmediatamente ante un amplio rango de patógenos, y a través de exposiciones repetidas para obtener una respuesta específica, como la observada con la aplicación de vacunas.

Como se muestra en el *cuadro 2*, el sistema inmunitario innato está compuesto de células y mecanismos que defienden al hospedador de forma no específica, como lo que se observa en lechones recién nacidos o cuando se introduce una enfermedad exótica en un rebaño que no ha estado en contacto con ella previamente. Los mecanismos no específicos, como la piel, las enzimas digestivas y las enzimas que se hallan en los fagocitos también están presentes sin que haya una exposición previa. El sistema inmunitario adaptativo es específico y confiere una protección duradera. Sin embargo, las respuestas inmunitarias requieren energía (nutricional) y se ven afectadas por el estrés. Esto es crítico para entender completamente el estrés metabólico de un cerdo en crecimiento y cómo afecta a la capacidad para estable-

cer una respuesta protectora frente a enfermedades infecciosas. Este hecho es particularmente importante, ya que en las instalaciones de producción porcina modernas, es la morbilidad más que la mortalidad lo que conduce a tener mayores impactos en los costes de la producción de cerdos, ya que los animales siguen comiendo pienso sin crecer. Las diferencias entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo también son relevantes para la resistencia a enfermedades. En la *tabla* de la página siguiente, se observan diferencias adicionales entre la respuesta innata y la adaptativa con respecto a la especificidad de la protección, el tiempo de respuesta ante la aparición de una patología y si la respuesta es local o sistémica.

En porcino, muchas enfermedades que afectan a la producción están asociadas con el intestino, los pulmones y el tracto reproductivo, y son el resultado de múltiples patógenos potenciales. De esta forma, la estimulación de la respuesta innata conseguiría protección local gracias a una rápida respuesta frente a un amplio espectro de patógenos potenciales. A la inversa, el desarrollo y aplicación de una vacuna ofrece una protección sistémica, pero sólo frente a un patógeno único y puede requerir varias

Cuadro 2. Categorías de genes de resistencia a enfermedades.

- 1** Genes para la resistencia "innata", como los que codifican receptores para patógenos y genes que controlan la replicación viral. (Ejemplo: *Toll-like receptors*, K88, Fv-1 y IFNA).
- 2** Genes que afectan a la inmunidad "no específica", como los que regulan la función fagocítica y la muerte intracelular de patógenos (Ejemplo: *Ity*).
- 3** Genes que afectan a la inmunidad específica o "adaptativa", como los que influyen en las respuestas de inmunoglobulinas y células T. (Ejemplo: IgH, cadena V, receptores de células T y el complejo mayor de histocompatibilidad).

aplicaciones para estimular una respuesta inmunitaria protectora.

La genética y la resistencia a enfermedades del hospedador es la cuestión central de la sanidad animal (ver *figura 3*). Los componentes genéticos de la inmunidad innata están asociados con la inmunovigilancia, la unión de las bacterias y virus al epitelio intestinal, respiratorio y del tracto reproductivo y la dotación de barreras físicas tanto extracelulares como intracelulares. Mientras tanto, los componentes genéticos de la inmunidad adaptativa contribuyen a las respuestas iniciales a una vacuna o una exposición natural, al control de la magnitud de respuestas secundarias o anamnésicas (de memoria) y también a las diferencias asociadas con la raza, edad, sexo y estrés. Los genes que codifican para citoquinas o proteínas que comunican entre sí a las células inmunitarias suelen colaborar a la magnitud de la respuesta, pero pruebas recientes sugieren que esas proteínas reguladoras también controlan el cambio de respuesta innata no específica a la respuesta adaptativa y específica.

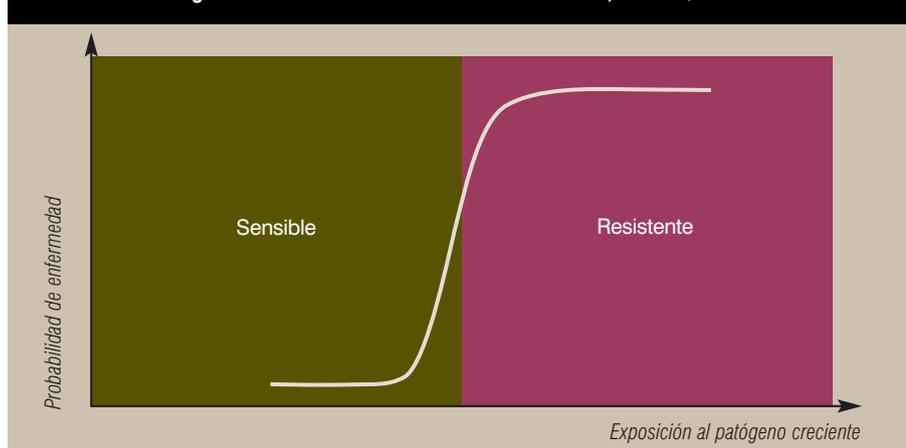
También es importante destacar que la exposición y el consecuente desarrollo de una enfermedad clínica relevante no es un fenómeno de todo o nada (*figura 3*). La probabilidad de que un animal contraiga una enfermedad se incrementa con una mayor exposición al patógeno. Dicha probabilidad varía entre individuos e incluso en un mismo individuo.

Figura 2. Traducción de la secuencia de ADN en fenotipos.



Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas		
	Sistema inmunitario innato	Sistema inmunitario adaptativo
Importancia	Común a todos los animales	Características únicas de especie
Respuesta	Inmediata (minutos/horas)	Retrasada (de días a semanas)
Especificidad	Protección amplia	Protección específica
Estimulación	Local	Sistémica

Figura 3. Umbrales de infección: son relativos, no todo/nada.



El primer punto es relevante para esta discusión, ya que quienes seleccionan usarían estos animales que pueden preparar una respuesta ante un elevado número de patógenos. El último punto es relevante a la hora de poner a los animales en un entorno estresante o de proporcionarles una nutrición inadecuada. La probabilidad para estos ejemplares cambiaría al lado de la izquierda y, de esta forma, serían más sensibles a la progresión de la enfermedad.

GENES QUE CONTROLAN LA RESISTENCIA A ENFERMEDADES

Un objetivo de quienes seleccionan animales ha sido utilizar marcadores genéticos para obtener individuos que sean resistentes a enfermedades que afectan a sus rendimientos (ganancia de peso, reproducción) y que tienen efectos económicos importantes.

La respuesta inmunitaria tiene baja heredabilidad, debido al número de genes que están asociados en la preparación de una respuesta protectora. Como se ha descri-

TOPIGS ES +

- + Confianza
- + Asesoramiento
- + Investigación y desarrollo
- + Futuro
- + Beneficio
- + Calidad



to previamente, hay dos aspectos de la respuesta inmunitaria: innato y adaptativo. Cada uno tiene genes únicos que colaboran en la respuesta inmunitaria y varios genes compartidos por ambas rutas.

Como se muestra en la *figura 4*, los genes que participan en la respuesta inmunitaria están dispersos en todo el genoma, lo cual disminuye la probabilidad de progreso en la selección genética directa.

Además, la respuesta inmunitaria representa tanto un parámetro cualitativo como cuantitativo, ya que el tipo y la magnitud de la respuesta están relacionados con la aparición y la progresión de la enfermedad. Los genes que controlan la respuesta inmunitaria innata y la transición a la respuesta adaptativa son el objetivo clave no sólo para la selección genética, sino también para el desarrollo de nuevos productos terapéuticos que provoquen o sustituyan esas acciones génicas.

EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD PORCINO

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) han sido clonados y secuenciados, y se han desarrollado métodos rápidos para genotipar cerdos por sus variantes alélicas (Smith *et al.*, 2005a; Smith *et al.*, 2005b; Ho *et al.*, 2006). Estas moléculas altamente polimórficas son responsables de la presentación de péptidos derivados a partir de la fagocitosis de virus y bacterias por las células mononucleares de la serie blanca. Estos péptidos digeridos se unen con los sitios altamente polimórficos sobre las moléculas del CMH que son reconocidas por los linfocitos. De esta forma, los polimorfismos están asociados con el rango de respuestas inmunitarias que un animal puede generar.

Todos los mamíferos tienen moléculas similares que tienen las mismas funciones. Hay considerables pruebas de asociaciones de alelos CMH específicos con enfermedades infecciosas (Schook *et al.*, 1996). Sin embargo, dado que dichas moléculas controlan el repertorio de la respuesta, su contribución está más dirigida al alcance de la respuesta que a un efecto todo/nada. De esta forma, los investigadores necesitan explorar las diferencias cualitativas en una respuesta inmunitaria (por ejemplo, generación de anticuerpos protectores) más que la magnitud de la respuesta de anticuerpos (por ejemplo, cantidades copiosas de anticuerpos que fracasan en la neutralización de un virus) que afectan a la resistencia de los cerdos ante una enfermedad infecciosa.

GENES Y ENTORNO

La modulación de la respuesta inmunitaria puede alterar las respuestas adaptativas. Así, si el entorno de un animal afecta a la cascada inmunitaria innata, se puede anti-

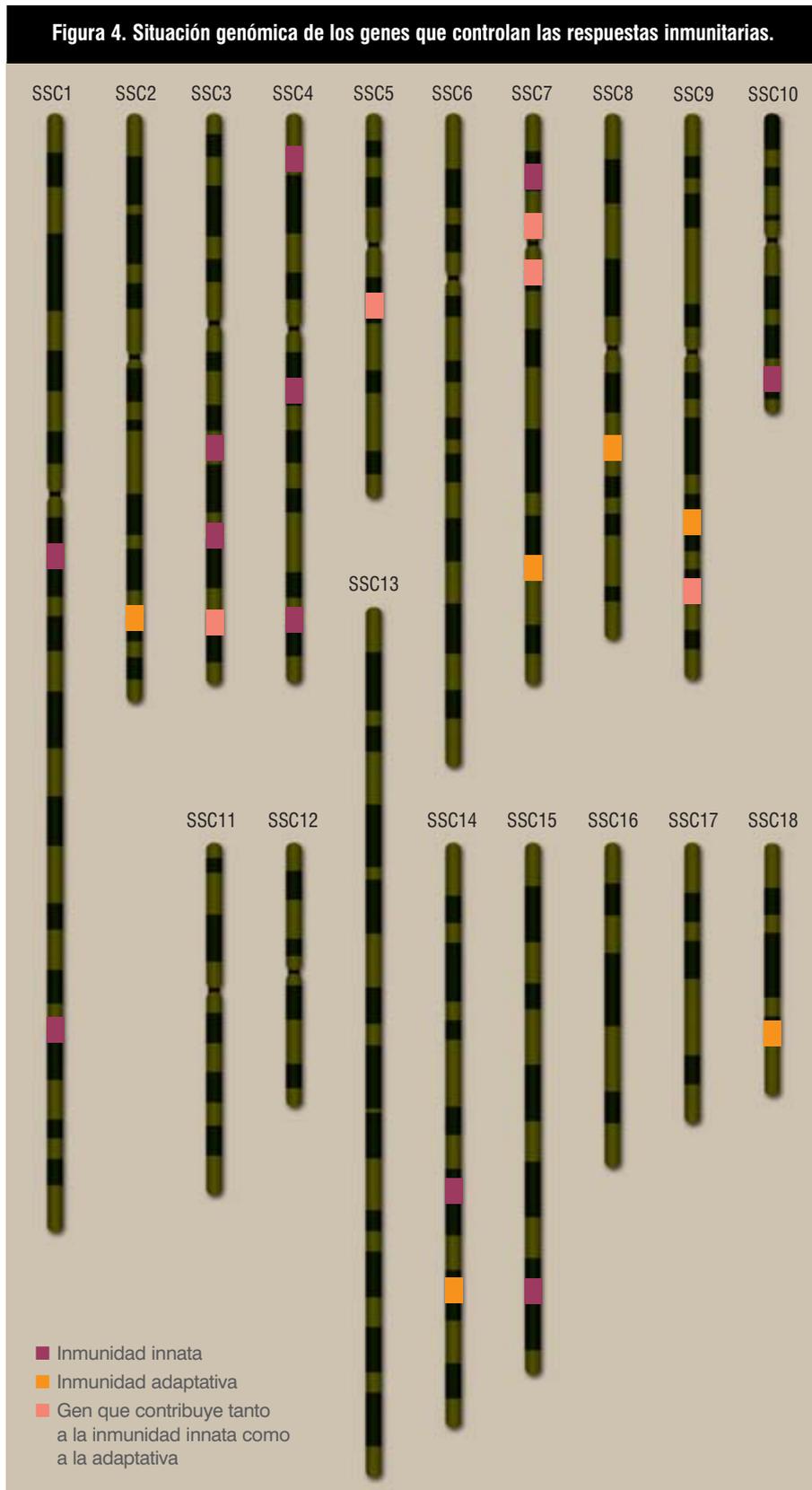


Figura 5. Modulación de la respuesta inmunitaria mediante el entorno.

Grupo de animales	Linfocitos de regulación	Linfocitos de memoria
Clones criados en granja	+	+
Clones criados experimentalmente	+++	++
Comparación test-T	<0,0001	0,03



Clones criados de forma experimental



Clones criados en granja

Perspectivas futuras

A corto plazo, estará disponible un perfil genético para un cerdo dado, que predecirá sus rendimientos, no sólo respecto a los parámetros productivos (crecimiento, índice de conversión y parámetros cárnicos) sino también para la sanidad. Los productores serán capaces de seleccionar el mejor medio (alimentación y alojamiento) para el genotipo del cerdo, el que optimice la producción.

A largo plazo, el uso de información genética permitirá el desarrollo de líneas de cerdos con mayor resistencia a patógenos, y lo más probable es que dichas líneas se “diseñen” para dietas específicas y entornos de producción determinados.

cipar que su capacidad para preparar una respuesta adaptativa estará alterada.

De esta forma, los nutrientes y el estrés ambiental de un cerdo recién nacido afectarán a su capacidad para responder a vacunas o a la exposición natural a agentes infecciosos e incrementarán su necesidad de incluir antibióticos en su pienso.

Para evaluar las interacciones de los genes con el medio, se utilizaron clones de cerdos Duroc (Luetkemeier *et al.*, 2007). Dichos clones y cruces Duroc x Yorkshire fueron paridos y criados en granjas convencionales o en instalaciones experimentales. Estos cerdos fueron expuestos de forma experimental a antígenos de áscaris y se monitorizaron sus respuestas inmunitarias (inmediatas y retardadas), así como otros parámetros de respuesta inmunitaria innata o adaptativa.

Se observaron dos resultados importantes (figura 5). En primer lugar, la genética desempeñó un pequeño papel en la magnitud y el alcance de las respuestas innatas y adaptativas. Sin embargo, el medio ambiente afectó claramente a la magnitud de la respuesta inmunitaria, ya que los animales alojados en instalaciones experimentales tuvieron respuestas tipo I y IV significativamente más elevadas. La naturaleza del medio del alojamiento moduló la respuesta inmunitaria adaptativa por medio de cambios en la respuesta innata. Estos cambios en la respuesta inmunitaria tuvieron como resultado un cambio importante, tanto de las células reguladoras como de memoria, mediante el crecimiento de cerdos en diferentes entornos.

BIBLIOGRAFÍA

Chen, K., Baxter, T., Muir, W. M., Groenen, M. A., and Schook, L. B. 2007. Genetic resources, genome mapping and evolutionary genomics of the pig (*Sus scrofa*). *Int J Biol Sci.* 3: 153-165.

Ho, C.-S., E.S. Rochelle, G.W. Martens, L.B. Schook and D.M. Smith. 2006. Characterization of swine leukocyte antigen polymorphism by sequence-based and PCR-SSP methods in Meishan pigs. *Immunogenetics* 11:873-882.

Hutt, F.B. 1958. Genetic Resistance to Disease in Domestic Animals. Comstock Publishing Associates, Ithaca, NY, pg. 198.

Lewin, H.A., P.A. Clamp, J.E. Beever and L.B. Schook.

1991. Mapping genes for resistance to infectious diseases in animals. In, *Gene-Mapping Techniques and Applications*. Ed. L.B. Schook, H.A. Lewin and D.G. McLaren. Marcel Dekker, Inc., NY, pp. 283-304.

Luetkemeier, E.S., R. Husmann, G. Calzada-Nova, R. Prather, F.A. Zuckermann and L.B. Schook. 2007. Genetic and environment influences on the magnitude of immune responses in pigs. Under review.

Schook, L.B., M.S. Rutherford, J.-K. Lee, Y.-C. Shia, Mr. Bradshaw and J.K. Lunney. 1996. The Swine Major Histocompatibility Complex. In, *The Major Histocompatibility Complex Region of Domestic Animal Species*. Ed. By L.B. Schook and S.J. Lamont. CRC Press, NY. pp. 213-244.

Schook, L.B., J.E. Beever, J. Roger, S. Humphray, A. Archibald, P. Chardon, D. Milan, G. Rohrer and K. Eversole. 2005. Swine Genome Sequencing Consortium (SGSC): a strategic roadmap for sequencing the pig genome. *Comparative and Functional Genomics* 6, 251-255.

Smith, D.M., J.K. Lunney, G.W. Martens, A. Ando, J.-H. Lee, C.-S. Ho, L.B. Schook, C. Renard and P. Chardon. 2005a. Nomenclature for factors of the SLA class-I system. *Tissue Antigens* 65:136-149.

Smith, D.M., J.K. Lunney, G.W. Martens, A. Ando, J.-H. Lee, C.-S. Ho, L.B. Schook, C. Renard and P. Chardon. 2005b. Nomenclature for factors of the SLA class-II system. *Tissue Antigens* 66:623-639.