



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

LEANDRO TORRES GUIMARÃES

Análise das frequências dos grupos alélicos e haplótipos HLA -A*, -B* e -DRB1* por cor/raça e regionalidade do Brasil em uma amostra do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME).

Orientador: Profa. Dra. Eliana Abdelhay

RIO DE JANEIRO

2015



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

LEANDRO TORRES GUIMARÃES

Análise das frequências dos grupos alélicos e haplótipos HLA -A*, -B* e -DRB1* por cor/raça e regionalidade do Brasil em uma amostra do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME).

Orientador: Profa. Dra. Eliana Abdelhay

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação em Oncologia do
Instituto Nacional de Câncer,
para a obtenção do título de
Mestre em Oncologia.

RIO DE JANEIRO

2015

Folha de Aprovação

Leandro Torres Guimarães

**Análise das frequências dos grupos alélicos e haplótipos
HLA -A*, -B* e -DRB1* por cor/raça e regionalidade do Brasil
em uma amostra do Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de
Medula Óssea (REDOME).**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-
Graduação em Oncologia do Instituto Nacional
de Câncer, para a obtenção do título de Mestre
em Oncologia.*

Rio de Janeiro, 20 de Março de 2015.

Orientadora –
Dra. Eliana Abdelhay, INCA

Banca 1 - Dr. Miguel Ângelo M. Moreira, PhD, INCA

Banca 2 - Dr. Luis Cristovão de M. S. Porto, PhD, UERJ

Banca 3 - Dra. Adriana Cesar Bonomo, PhD, UFRJ.

Suplente interno - Dra. Ilana Zalcborg, PhD, INCA

Suplente externo - Dra. Cecília Fernandez, PhD, UFF

Ficha Catalográfica

G963a Guimarães, Leandro Torres.
 Análise das frequências dos grupos alélicos e
 haplótipos HLA-A, B e DRB1 por cor/raça e regionalidade
 do Brasil em uma amostra do registro brasileiro de
 doadores voluntários de medula óssea (Redome) / Leandro
 Torres Guimarães. – Rio de Janeiro, 2015.
 xvi.; 84p.; il.; tab.

 Dissertação (Mestrado em Oncologia)– Instituto Nacional
 de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2015.

 Orientador (a): Dr^a Eliana Abdelhay.

 1. Transplante de Médula Óssea. 2. Antígeno HLA-DR1.
 3. Antígeno HLA-B. 4. Antígeno HLA-DRB1. 5. Redome. 6.
 Frequências do Gene. 7. Brasil. I. Abdelhay, Eliana
 (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José
 Gomes da Silva. IV. Título.

Alencar

CDD 616.99441

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à DEUS pois sem Ele, nada é possível

Aos meus saudosos pais, Jorge e Vera

Ao meu irmão Renato

A Viviane Vieira pela paciência, dedicação, carinho e amor

Ao restante de minha família (Tias, primos e primas)

Aos meus velhos amigos

Aos meus novos amigos

À equipe do Laboratório de Imunogenética do INCA pelo apoio

À equipe do REDOME pelo apoio

Aos laboratórios de Imunogenética em todo o Brasil

Aos Hemocentros e Hemonúcleos em todo Brasil

“A ausência de provas não é prova de ausência”

Michael Crichton

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
RESUMO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	3
1.1. O Complexo Principal de Histocompatibilidade	4
1.2. Histórico do MHC e a descoberta do sistema HLA	6
1.3. Os genes do sistema HLA e seus produtos	8
1.4. Desequilíbrio de ligação na região HLA	19
1.5. HLA e TRANSPLANTE	20
1.6. O REDOME	21
2. OBJETIVOS	23
2.1. Objetivos Gerais	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1. Caracterização da Amostra	24
3.2. Tipagem dos <i>loci</i> HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1	26
3.3. Análise Estatística	27
3.3.1. Cálculo das Frequências	27
3.3.2. Equilíbrio de Hardy-Weinberg	28

3.3.3. Cálculo das distâncias genéticas	29
4. RESULTADOS	30
4.1. Frequência Alélica de HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1	30
4.1.1. REDOME	30
4.1.2. REDOME por Regiões Geopolíticas do Brasil	30
4.1.3. REDOME por Cor/Raça	38
4.2. Frequências Haplotípicas	65
4.2.1. REDOME e Regiões Geopolíticas do Brasil	65
4.2.2. REDOME por Cor/raça e Regiões do Brasil por Cor/raça	67
4.3. Equilíbrio de Hardy-Weinberg	74
4.4. Distancia Genética	75
5. DISCUSSÃO	78
5.1. Diversidade genética nos loci HLA	78
5.2. Análise Filogenética	81
5.3. Equilíbrio de Hardy-Weinberg e Seleção Natural	83
6. CONCLUSÃO	84
ANEXO	85
REFERÊNCIAS	87

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Mapa da região HLA	5
FIGURA 2: Interação da molécula HLA com TCR	5
FIGURA 3A: Molécula de HLA classe I	9
FIGURA 3B: Molécula de HLA classe II	9
FIGURA 4A: Estrutura tridimensional da molécula HLA de classe I	11
FIGURA 4B: Estrutura tridimensional da molécula HLA de classe II	11
FIGURA 4C: Estrutura tridimensional da fenda de apresentação de antígeno da molécula HLA de classe I	11
FIGURA 4D: Estrutura tridimensional da fenda de apresentação de antígeno da molécula HLA de classe II	11
FIGURA 5: Organização <i>exon-intron</i> do MHC de classe I	11
FIGURA 6: Organização <i>exon-intron</i> do MHC de classe II	12
FIGURA 7: Nomenclatura HLA	27
FIGURA 8A: Dendograma baseado nas frequências haplotípicas encontradas nas amostras de doadores cadastrados no REDOME subdividido por Regiões Geopolíticas do Brasil	76
FIGURA 8B: Dendograma baseado nas frequências haplotípicas encontradas nas amostras de doadores cadastrados no REDOME subdividido por Cor/Raça	76
FIGURA 8C: Dendograma baseado nas frequências haplotípicas encontradas nas amostras de doadores cadastrados no REDOME subdivididos por Cor/Raça nas Regiões Geopolíticas do Brasil	77

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Número de alelos, proteínas e alelos nulos nos <i>loci</i> HLA	15
TABELA 2: Número de doadores presentes no estudo	24
TABELA 3A: Frequências nos grupos alélicos HLA-A no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	32
TABELA 3B: Frequências nos grupos alélicos HLA-B no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	33
TABELA 3C: Frequências nos grupos alélicos HLA-DRB1 no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	34
TABELA 4A: Frequências nos grupos alélicos HLA-A por Cor/Raça no REDOME e por Cor/Raça nas Regiões Norte e Nordeste	41
TABELA 4B: Frequências nos grupos alélicos HLA-A por Cor/Raça nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul	42
TABELA 4C: Frequências nos grupos alélicos HLA-B por Cor/Raça no REDOME e por Cor/Raça nas Regiões Norte e Nordeste	43
TABELA 4D: Frequências nos grupos alélicos HLA-B por Cor/Raça nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul	44
TABELA 4E: Frequências nos grupos alélicos HLA-DRB1 por Cor/Raça no REDOME e por Cor/Raça nas Regiões Norte e Nordeste	45
TABELA 4F: Frequências nos grupos alélicos HLA-DRB1 por Cor/Raça nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul	46
TABELA 5: Frequências dos haplótipos HLA-A-B-DRB1 no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	66

TABELA 6A: Frequências dos haplótipos HLA-A-B-DRB1 no REDOME por Cor/raça	68
TABELA 6B: Frequências dos haplótipos HLA-A-B-DRB1 por Cor/Raça na Região Norte	69
TABELA 6C: Frequências dos haplótipos HLA-A-B-DRB1 por Cor/Raça na Região Nordeste	70
TABELA 6D: Frequências dos haplótipos HLA-A-B-DRB1 por Cor/Raça na Região Centro-Oeste	71
TABELA 6E: Frequências dos haplótipos HLA-A, -B, -DRB1 por Cor/Raça na Região Sudeste	72
TABELA 6F: Frequências dos haplótipos HLA-A, -B, -DRB1 por Cor/Raça na Região Sul	73
TABELA 7: Valores para Equilíbrio de Hardy-Weinberg em 11 amostras populacionais	74

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1A: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra de doadores cadastrados no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	35
GRÁFICO 1B: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra de doadores cadastrados no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	36
GRÁFICO 1C: Frequências dos grupos alélicos HLA-DRB1 na amostra de doadores cadastrados no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil	37
GRÁFICO 2A: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça	47
GRÁFICO 2B: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça	48
GRÁFICO 2C: Frequências dos grupos alélicos HLA-DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça	49
GRÁFICO 3A: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na região Norte	50
GRÁFICO 3B: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Nordeste	51
GRÁFICO 3C: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Centro-Oeste	52
GRÁFICO 3D: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sudeste	53
GRÁFICO 3E: Frequências dos grupos alélicos HLA-A na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sul	54

GRÁFICO 4A: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na região Norte	55
GRÁFICO 4B: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Nordeste	56
GRÁFICO 4C: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Centro-Oeste	57
GRÁFICO 4D: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sudeste	58
GRÁFICO 4E: Frequências dos grupos alélicos HLA-B na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sul	59
GRÁFICO 5A: Frequências dos grupos alélicos HLA-DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na região Norte	60
GRÁFICO 5B: Frequências dos grupos alélicos HLA- DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Nordeste	61
GRÁFICO 5C: Frequências dos grupos alélicos HLA- DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Centro-Oeste	62
GRÁFICO 5D: Frequências dos grupos alélicos HLA- DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sudeste	63
GRÁFICO 5E: Frequências dos grupos alélicos HLA- DRB1 na amostra na de doadores cadastrados no REDOME por Cor/raça na Região Sul	64

LISTA DE ABREVIATURAS

HLA - Antígenos Leucocitários Humanos do inglês *Human Leucocyte Antigen*

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade do inglês *Major Histocompatibility Complex*

MB - megabase

Kb - kilobase

kDa - kilodalton

LD – definido por linfócito do inglês *lymphocyte defined*

SD – definido por sorologia do inglês *serological defined*

CD – Grupamento de diferenciação do inglês *Cluster of Differentiation*

TCR – Receptor de Células T do inglês *T cell receptor*

APC – Células Apresentadoras de Antígenos do inglês *Antigen Presenting Cell*

DECH - Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

REDOME - Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea

INCA - Instituto Nacional de Câncer

MS - Ministério da saúde

HC-UFPR - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná

ZKRD – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea da Alemanha do alemão
Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland

NMDP – Programa Nacional de Doadores de Medula Óssea do inglês *National Marrow Donor Program*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PCR-SSOP – Sondas de Oligonucleotídeos Sequência-Específica por Reação em Cadeia da Polimerase do inglês *Polymerase Chain Reaction – Sequence-Specific Oligonucleotides Probes*

EM – Maximização da Expectativa do inglês *Expectation-Maximization*

EHW – Equilíbrio de Hardy-Weinberg

RESUMO

Para melhorar a assistência aos pacientes que estão em lista de espera para um transplante de medula óssea de um doador não aparentado, é importante caracterizar geneticamente os doadores voluntários de medula óssea que são recrutados pelo REDOME e suas diferenças regionais. O objetivo é descrever as frequências alélicas e haplótipos de HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 em todas as regiões do Brasil, assim como por cor/raça usando o banco de dados do REDOME. Esse estudo é composto pela análise de 3.038.286 indivíduos. As frequências dos grupos alélicos HLA e haplótipos foram estimados pelo algoritmo EM. As distâncias genéticas de Nei para cada combinação de amostras também foram calculadas usando as frequências de haplótipos. Todos os grupos alélicos para HLA-A, -B e -DRB1 foram identificados neste estudo. HLA-A*02 (25,9%), HLA-B*35 (11,83%) e HLA-DRB1*13 (13,4%) compreendem os grupos de alelos mais frequentes no REDOME e A*01-B*08-DRB1*03 é o haplótipo mais frequente (2,19%) em nossas amostras. Foi observado através de distâncias genéticas que existem diferenças entre regiões do Brasil e entre os grupos de cor/raça e formações de aglomerados que compartilham semelhanças quando são considerados as frequências de haplótipos. Os resultados relatados aqui são as primeiras análises detalhadas do polimorfismo dos três *loci* HLA-A*, HLA-B* e HLA-DRB1* na população brasileira. Os dados dos grupos alélicos e das frequências de haplótipos obtidos neste estudo são relevantes para facilitar a pesquisa de doador não-aparentado compatível e pode ser útil para o planejamento nacional de recrutamento de doadores.

ABSTRACT

To improve assistance for patients who are on a waiting list for a bone marrow transplant from an unrelated donor, it is important to genetically characterize the volunteer bone marrow donors that are recruited by REDOME and their regional differences. The objective is to describe the allele and haplotype frequencies of HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 in all Regions of Brazil as well as by its color/race groups using REDOME data set. This study consists of the analysis of 3.038.286 individuals. HLA allelic groups and haplotypes frequencies were estimated by EM algorithm. Pairwise Nei's genetic distance for each population combination were also calculated using haplotype frequencies. All allelic groups for HLA-A* HLA-B* HLA-DRB1 were identified in this study. HLA-A*02 (25,9%), HLA-B*35 (11,83%) and HLA-DRB1*13 (13,4%) comprise the most frequent allelic groups in REDOME and A*01-B*08-DRB1*03 is the most frequent haplotype (2,19%). It was observed through genetic distances that there are differences between regions and race/ethnic groups and formations of clusters that share similarities when considering haplotype frequencies. The results reported here are the first detailed analyses of three *loci* HLA-A*, HLA-B* e HLA-DRB1* polymorphisms in Brazilian population. The allelic groups and haplotype frequency data obtained in this study are relevant to facilitate searching for unrelated matched donor and could be helpful for national donor recruitment planning.

1. INTRODUÇÃO

O estudo de genes em populações é muito empregado no entendimento da evolução humana, da evolução de sequências genômicas, da base genética de doenças e da história demográfica das populações. A reconstrução da evolução de grupos humanos a partir de dados genéticos de populações atuais é um exemplo em potencial. Para tal, deve-se coletar o máximo de informações sobre o maior número possível de genes, especialmente em populações isoladas, que não apresentam fluxo gênico recente tão intenso quanto o que ocorre em populações urbanas (CAVALLI-SFORZA, 2003).

Nesse contexto, a caracterização de populações quanto aos genes de proteínas do sistema imune é duplamente informativa, pois estes podem estar participando da patogênese de certas doenças. Um alelo que confira susceptibilidade a uma doença pode ser raro em uma população e comum em outra, tendo impacto diferente em cada uma delas.

Assim, o conhecimento das frequências alélicas pode servir de referência para estudos de associação com doenças na população em questão e pode ajudar a compreender a susceptibilidade / resistência nela encontrada (PETZL-ERLER, 1999).

Sendo assim, essas propriedades permitem que a tipificação do antígeno leucocitário humano ou HLA (*Human Leucocyte Antigen*) seja utilizada como um instrumento de investigação para caracterizar a composição genética de diferentes grupos étnicos / raciais, uma vez que a frequência dos alelos HLA e o padrão de haplótipos são característicos de cada grupo étnico e população.

1.1. O Complexo Principal de Histocompatibilidade

Todos os mamíferos até hoje estudados apresentam um complexo principal de histocompatibilidade ou MHC (*Major Histocompatibility Complex*) (TROWSDALE, 1995) que é denominado HLA em humanos. Este complexo está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3) e compreende genes altamente polimórficos. Possui mais de 4 milhões de bases (Mb) e mais de 200 genes conhecidos e aproximadamente 40% de genes MHC codificam proteínas envolvidas na resposta imune, o que pode refletir co-evolução de funções ou co-expressão de transcritos relacionados (THE MHC SEQUENCING CONSORTIUM, 1999).

O mapa genético do HLA é didaticamente dividido em 3 regiões: classe I, classe II e classe III (TROWSDALE *et al.*, 1991; CAMPBELL e TROWSDALE, 1993; HORTON *et al.*, 2004) (**Figura 1**). Estima-se que a densidade gênica no MHC é de 1 gene ou pseudogene a cada 16 kilobases (kb).

Os genes de histocompatibilidade codificam glicoproteínas de superfície celular as quais ligam e apresentam antígenos processados na forma de peptídeos aos linfócitos T (ABBAS e LICHTMAN, 2005a) (**Figura 2**). Esta etapa é crucial para desencadeamento de reações tanto celulares como humorais; conseqüentemente, estas moléculas desempenham uma função central na regulação do sistema imunológico (UNANUE e ALLEN, 1987; PULLEN *et al.*, 1989) na biologia de transplantação (CLIFT e STORB, 1987; TODD *et al.*, 1988; NEPOM e ERLICH, 1991) e também na susceptibilidade individual a uma série de doenças, incluindo desordens do sistema imunológico (BOHME *et al.*, 1985; KLITZ, 1992).

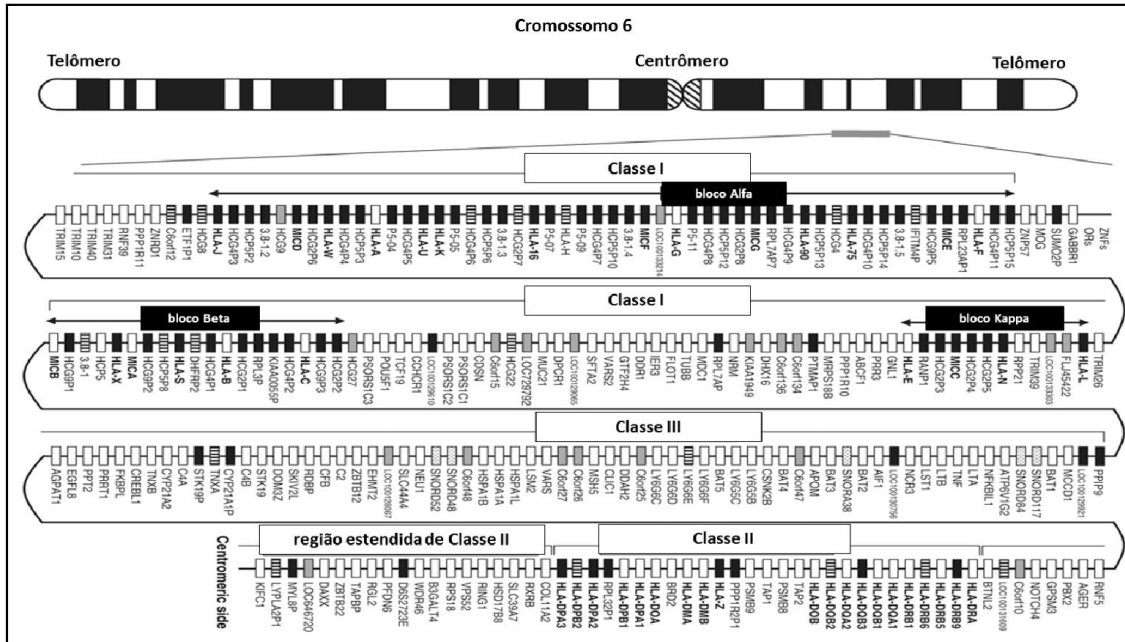


Figura 1. Representação esquemática do cromossomo 6 humano, com as regiões do sistema gênico HLA. (Adaptado de SHIINA *et al*, 2009).

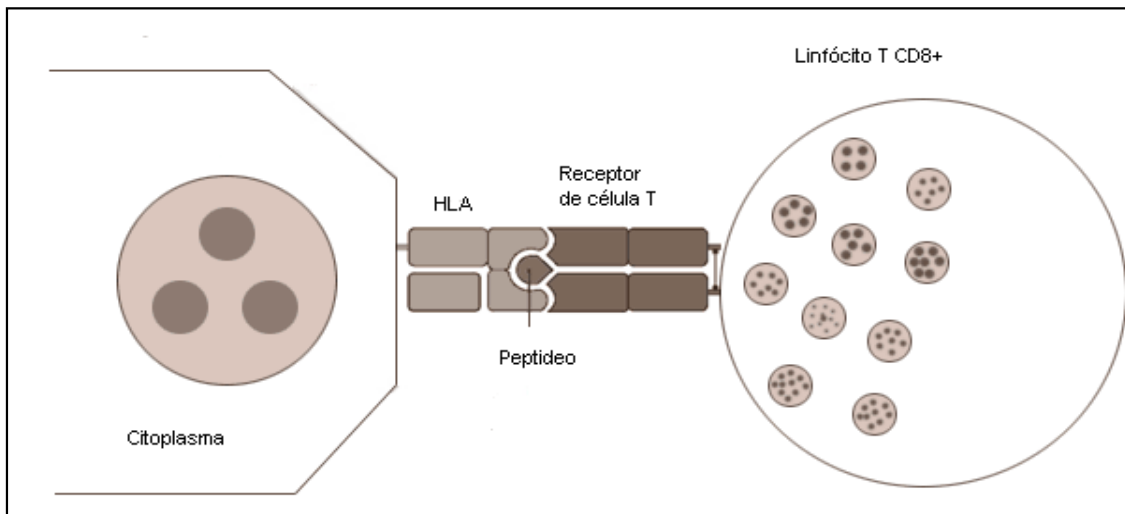


Figura 2. Esquema representando a interação da molécula HLA de classe I na superfície de uma célula com o receptor de um linfócito T citotóxico. Adaptado de Janeway Jr. *Imunobiologia*.- 6ª Ed. 2005.

1.2. Histórico do MHC e a descoberta do sistema HLA

O sistema HLA foi descoberto há mais de 50 anos, quando Jean Dausset descreveu a primeira molécula HLA (HLA-A2, originalmente designada antígeno MAC) (DAUSSET, 1958). A descrição deste, que foi o primeiro antígeno de transplantação conhecido, praticamente encerrou um ciclo de mais de 30 anos de investigações na tentativa de elucidar as bases biológicas da transplantação de órgãos e tecidos. Mas as pesquisas na área da biologia da transplantação pela identificação do MHC começaram muito antes quando Little e Tyzzer, em 1916, realizaram transplantes de tumores entre linhagens de camundongos e descobriram que os tumores poderiam ser transplantados entre algumas linhagens de camundongos mas rejeitados entre outras (LITTLE e TYZZER, 1916). Em 1926, o trabalho de Williamson (WILLIAMSON, 1926) conclui que uma “incompatibilidade biológica” parecia ser a causa do insucesso de seus experimentos com cães e cabras, nos quais ele observava que os autoenxertos renais funcionavam durante vários meses, ao contrário dos transplantes homólogos (entre indivíduos da mesma espécie, mas geneticamente diferentes) que eram rejeitados em poucos dias e neste mesmo ano, Doan (DOAN, 1926), descreveu que as reações transfusionais entre leucócitos de certos indivíduos e o plasma de outros apresentava incompatibilidade e sugeriu que fossem realizadas “provas cruzadas” pré-transfusionais, na tentativa de evitar a ocorrência do que ele chamou de fator leucotóxico.

Em 1931, Landsteiner sugeriu em seu trabalho (LANDSTEINER, 1931) que poderia haver um paralelo entre os problemas de tipagem de grupos sanguíneos visando as transfusões e de tipagem de leucócitos visando a transplantação. Posteriormente em 1933, Haldane sugeriu no primeiro postulado (HALDANE, 1933) sobre a base imunológica da resistência tumoral que a resposta imunológica contra antígenos celulares normais pertencentes a uma linhagem diferente e não contra antígenos únicos de tumores poderia estar levando a rejeição de tumores transplantados. Foi com esse conhecimento foi fundamentado em 1936, que Peter Gorer

estabeleceu a base imunológica de resistência do tumor, que havia sido postulada três anos antes por Haldane. Essas investigações de Gorer em camundongos acerca da produção de aloanticorpos séricos induzida por aloenxertos de tumores conduziu ao descobrimento de quatro antígenos do grupo sanguíneo (ele chamou de “antígeno I, II, III e IV”) (GORER, 1936). Ele conseguiu demonstrar dois pontos cruciais: (i) que um gene que determina a resistência de transplantes de tumor atua através da determinação da presença de um antígeno celular e (ii) que a rejeição do tumor está associada com a formação de anticorpos contra o antígeno.

Durante os anos de 1940, Medawar e colaboradores demonstraram que a rejeição do tecido em coelhos era, de fato, devido a resposta imunológica do hospedeiro atacando o aloenxerto (MEDAWAR, 1946c; a; b). O último passo foi dado por George Snell para que fosse descoberto o sistema H-2, pesquisas que ele denominou de linhagem co-isogênica (SNELL, 1948) que tinha por objetivo eliminar as complexidades introduzidas pela presença de outros *loci* de histocompatibilidade. Ele conseguiu criar uma série de linhagens que carregavam os alelos do sistema H-2 e outros *loci* de histocompatibilidade em um cenário genético comum. Por este trabalho pioneiro e engenhoso, Snell foi agraciado com um prêmio Nobel. A construção e estudo dessas linhagens provaram-se cruciais nas análises do sistema H-2, e isso, por sua vez, levou ao descobrimento dos genes de histocompatibilidade em humanos, o HLA. Entretanto, foi somente em 1958 através de Jean Dausset, também agraciado por um prêmio Nobel, que a hipótese de que os soros que continham anticorpos eram, de fato, antígenos de histocompatibilidade, foi formulada e aceita, mesmo porquê, outras pesquisas (KILLMANN, 1958) já evidenciavam para essa tese e em 1963 Van Rood e Van Leeuwen (VAN-ROOD e VAN-LEEUVEN, 1963), revelaram a existência do primeiro locus de sistema de antígenos leucocitários humanos. Assim, o primeiro antígeno leucocitário humano foi denominado MAC em homenagem a três indivíduos voluntários, cujos nomes começavam com M, A e C, respectivamente. Mais tarde esse antígeno foi denominado HLA-A2.

1.3. Os genes do sistema HLA e seus produtos

Os genes HLA de Classe I são localizados na região telomérica 6p e compreendem os *loci* HLA-A, -B e -C, que expressam as moléculas clássicas e os *loci* HLA-E, -F e -G que expressam as moléculas não-clássicas (KLEIN e SATO, 2000b; a). As moléculas expressas por estes genes de classe I são heterodímeros compostos por uma cadeia pesada *alfa* (α) de natureza glicoprotéica com aproximadamente 45kDa, contendo os domínios $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, cada um com cerca de 90 aminoácidos, em associação não-covalente com a cadeia leve denominada *beta* (β) 2-micro-globulina. Esta é codificada por um gene localizado no cromossomo 15; nenhuma variação polimórfica desse gene foi descrita até hoje. A $\beta 2m$, é portanto, dita monomórfica e é um componente essencial, comum e invariante das moléculas de classe I. O polimorfismo da cadeia α é observado nos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$, codificados pelos *exon 2* e *exon 3* (MULLIS e FALOONA, 1987), respectivamente. Este polimorfismo reveste a fenda de ligação, interagindo diretamente com o peptídeo e/ou receptor de células T CD8+ (SAIKI *et al.*, 1989; JANEWAY JR, 2005) (**Figura 3A**). Estas moléculas apresentam em comum 3 porções, uma citosólica hidrofílica, voltada para o interior da célula, responsável pela transdução de sinais intracelulares, outra transmembranar hidrofóbica, que mantém a molécula acoplada à camada bilipídica e, a maior delas, a extracelular, responsável pela apresentação de peptídeos às células T (JANEWAY JR, 2005). As moléculas de HLA classe I funcionais consistem em um complexo estável formado pela cadeia α , a cadeia $\beta 2m$ e um pequeno peptídeo (8 a 10 resíduos) que fica ancorado na fenda formada pelos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$. A cadeia α se liga a uma cauda citoplasmática curta por uma sequência hidrofóbica que atravessa a membrana celular. A estrutura tridimensional das moléculas de classe I clássicas foi obtida por cristalografia e difração de raios X. Os ensaios revelaram uma estrutura comum na qual o assoalho da fenda de ligação ao peptídeo é formado por parte dos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$,

compreendendo uma estrutura em α -hélices e fitas β (BJORKMAN *et al.*, 1985) (Figuras 4A e 4C)

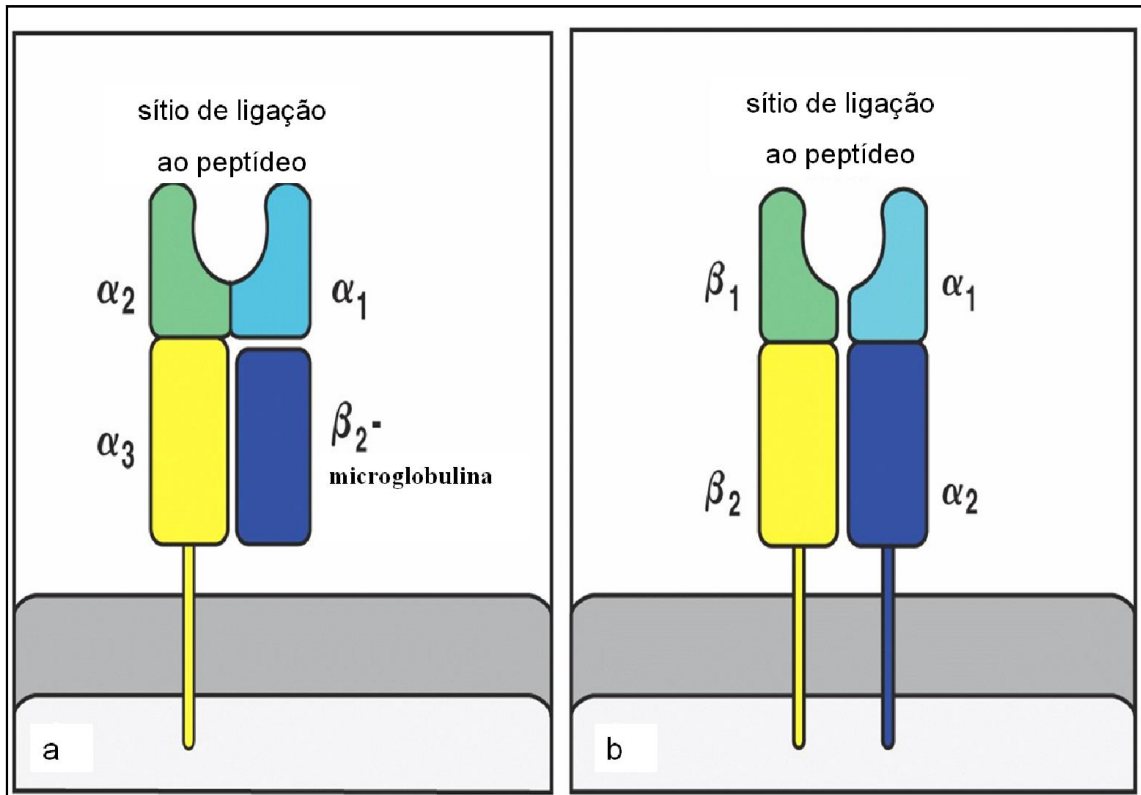


Figura 3. Molécula HLA de Classe I (a) e Molécula HLA de classe II (b).
Adaptado de Janeway Jr. *Imunobiologia*.- 6ª Ed. 2005.

Os genes HLA de Classe II são localizados na região centromérica e compreendem os *loci* HLA-DR, -DQ e -DP, que expressam as moléculas clássicas e os *loci* HLA-DM e -DO que expressam as moléculas não clássicas (KLEIN e SATO, 2000b; a). As regiões HLA-DQ e HLA-DP contêm um gene funcional cada uma para as cadeias α e β . A sub-região HLA-DR contém um gene funcional para a cadeia α ; o número de genes funcionais para a cadeia β varia de um a dois, dependendo do alótipo de Classe II (BOHME *et al.*, 1985). As moléculas expressas por estes genes também são heterodímeros, compostos por uma cadeia *alfa* (α), contendo os domínios α_1 e α_2 em associação não-covalente com a cadeia *beta* (β), contendo os domínios β_1 e β_2 . Ambas as cadeias α e β são ancoradas a membrana. As cadeias α tem peso molecular

variando entre 33 e 35 kDa, enquanto as cadeias β variam de 26 a 28 kDa, principalmente em função da glicosilação (MARSH, 1998). Ambas as cadeias são codificadas por genes do MHC e compreendem dois domínios extracelulares, cada um com 90-100 aminoácidos, também com sequências hidrofóbicas ligando cada uma das cadeias a caudas citoplasmáticas curtas. O polimorfismo é observado principalmente no domínio $\beta 1$, codificado pelo *exon 2* (MULLIS e FALOONA, 1987). Dentro deste *exon*, o polimorfismo concentra-se em aglomerações discretas que se encontram dentro de uma região de estrutura relativamente conservada. Este *exon* codifica o domínio extracelular amino-terminal, o qual funciona como o sítio de ligação ao peptídeo que é processado e apresentado às células T CD4+ (JANEWAY JR, 2005) (**Figura 3B**). Todos os indivíduos expressam pelo menos uma molécula DRB, a qual parece desempenhar uma função importante na rejeição de enxertos (ALVEGARD *et al.*, 1975). A determinação da estrutura tridimensional de várias moléculas de classe II confirmou que, a exemplo das moléculas de classe I, os domínios distais formam uma fenda que abriga peptídeos, os quais são, entretanto bem maiores, com 12-24 aminoácidos (BROWN *et al.*, 1993). A estrutura molecular da fenda é semelhante à classe I, com fitas β e α -hélices (**Figuras 4B e 4D**). Ao contrário da classe I, os peptídeos são ligados em uma conformação estendida, que se projeta em ambos os lados de uma fenda “aberta” nas extremidades.

Os genes que codificam as cadeias pesadas de HLA classe I possuem uma estrutura característica, na qual os diferentes domínios da proteína são codificados por *exons* separados. O peptídeo líder é codificado pelo *exon 1*; os três domínios extracelulares ($\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$) são codificados pelos *exons 2, 3 e 4*, respectivamente; a porção transmembrana é codificada pelo *exon 5*; a cauda citoplasmática, pelos *exons 6 e 7*; e a região não traduzida 3', pelo *exon 8* (**Figura 5**).

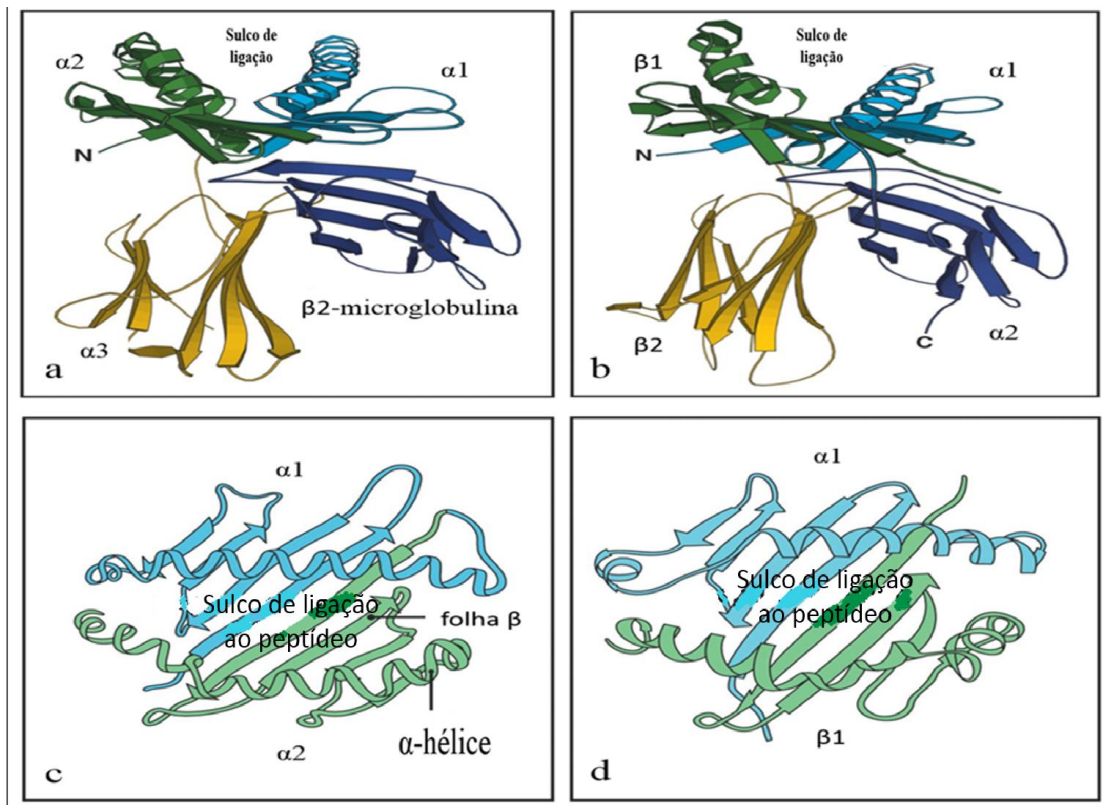


Figura 4. Estrutura tridimensional da molécula HLA de classe I (a) e Classe II (b); Estrutura de fenda de apresentação de antígeno da molécula de classe I (c) e Classe II (d). Adaptado de Janeway Jr. *Imunobiologia* 6Ed. 2005.

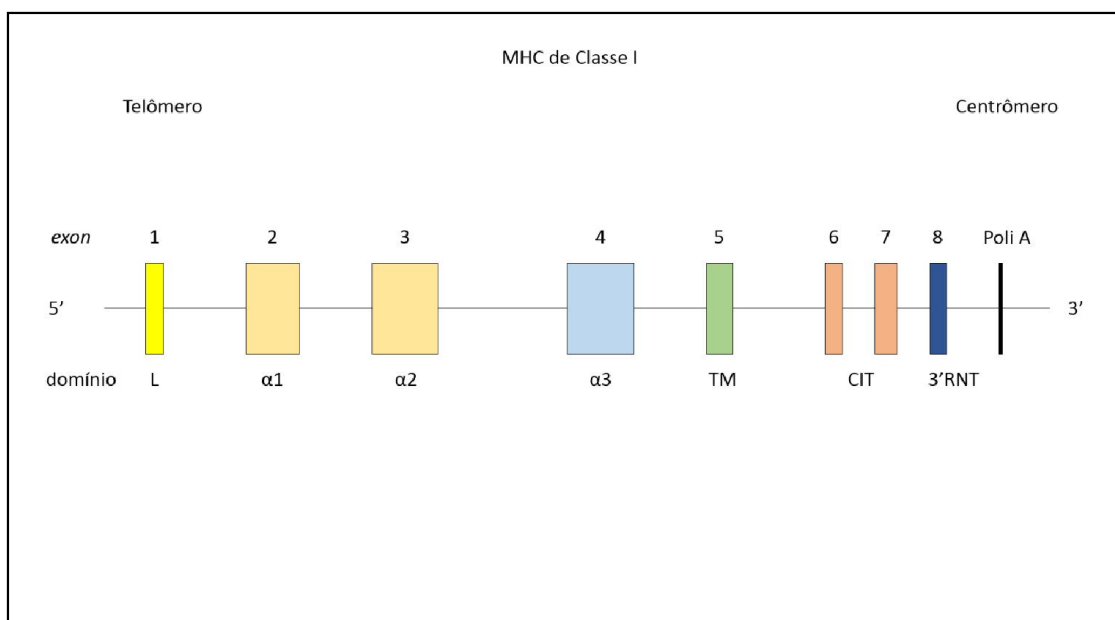


Figura 5. Organização *exon-intron* do MHC de classe I. (Adaptado de Lefranc, *et al.* 2005).

A organização *exon-intron* dos genes de classe II é semelhante à dos genes de classe I, na qual *exons* diferentes codificam domínios distintos da proteína (LEE *et al.*, 1982). Os genes que codificam as cadeias α e as cadeias β possuem uma estrutura semelhante, com *exon* 1 codificando o peptídeo líder e os *exons* 2 e 3, os dois domínios extracelulares. Nos genes de cadeia β , o *exon* 4 codifica a cauda citoplasmática. Ao contrário, nos genes de cadeia α , tanto a região transmembrana quanto a cadeia citoplasmática são codificadas pelo *exon* 4 (**Figura 6**).

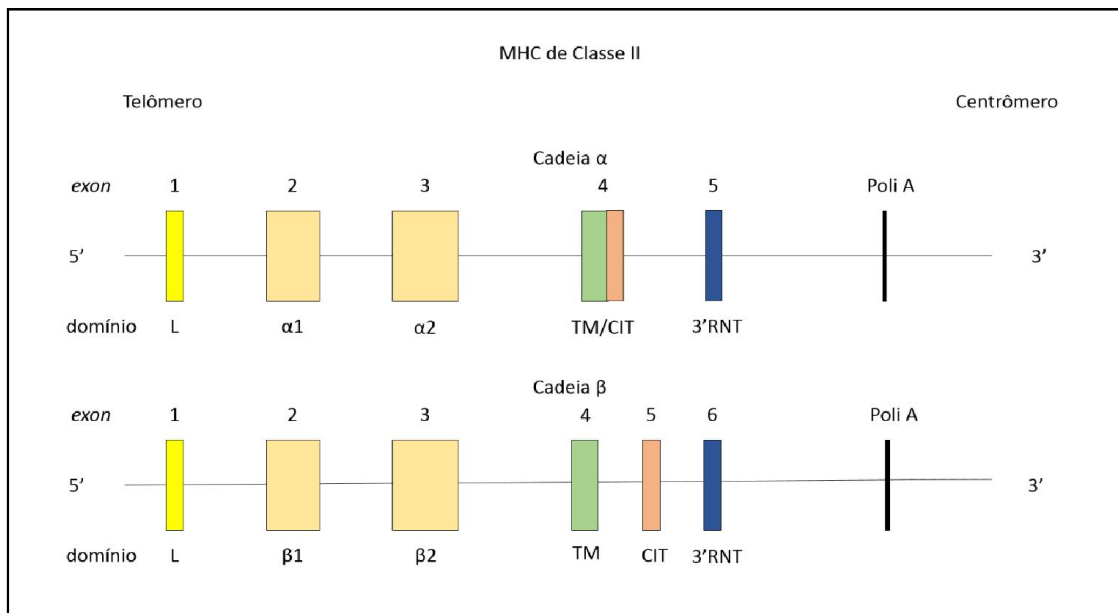


Figura 6. Organização *exon-intron* do MHC de classe II. (Adaptado de Lefranc, *et al.* 2005).

Embora um único tipo de alótipo de HLA de classe I (isto é, um produto protéico único codificado por um alelo em particular) possa ligar-se a várias sequências peptídicas diferentes, essa interação exige certa especificidade. Isso é confirmado pela preferência que se observa nas sequências peptídicas, por determinados resíduos de aminoácidos em certas posições da cadeia. Essas preferências são denominadas “motivos” (FALK *et al.*, 1991). As estruturas obtidas a partir de moléculas de classe I que foram montadas *in vitro*, consistindo em uma única espécie

de peptídeo sintético com uma cadeia pesada de classe I e a $\beta 2m$, mostraram que certos radicais de peptídeos são seletivamente acomodados em determinadas regiões dentro da fenda de ligação ao peptídeo, os chamados *pockets* (MADDEN, 1995). Os resíduos polimórficos de cadeia pesada e classe I estão localizados predominantemente em posições dentro dos *pockets*, onde eles podem alterar o tamanho, o formato e a carga dos mesmos, determinando assim quais radicais de peptídeos são preferencialmente ligados (GARRETT *et al.*, 1989). A fenda de ligação ao peptídeo é dividida em seis *pockets* denominados de A a F, embora, na ligação com um dado peptídeo, nem todos estejam necessariamente ocupados. As moléculas de HLA ligam-se, portanto, apenas a uma pequena parte de todos os peptídeos disponíveis, com base no tamanho de peptídeo e em sua sequência de aminoácidos. Existem, de modo geral, duas posições nos peptídeos, que são claramente ricas em certo aminoácido em particular. Essas posições e seus aminoácidos correspondentes são denominados ancoras. Estas se ligam em *pockets* específicos, compostos por resíduos polimórficos na fenda de ligação ao peptídeo, de modo complementar. Mutações nesses *pockets* específicos alteram o espectro de peptídeos que se ligam a um dado alótipo (PARKER *et al.*, 1994).

Uma das principais características do sistema HLA é seu extremo polimorfismo. Dentre todos os *loci* expressos do genoma humano, é o conjunto de genes que apresenta o maior grau de polimorfismo, de tal modo que se diz que é teoricamente possível que cada indivíduo da espécie humana apresente um conjunto diferente de alelos HLA (DORAK *et al.*, 2006). O polimorfismo genético das moléculas HLA-A, -B e -C deve-se a diferenças na sequência de aminoácidos na cadeia pesada (cadeia α). A maioria dessas diferenças é decorrente de substituições de nucleotídeos nos *exons* 2 e 3, fazendo com que os genes que codificam essas cadeias sejam altamente polimórficos. Em contrapartida, os genes que codificam as cadeias pesadas de HLA-E, -F e -G (HLAs não-clássicos) são ditos oligomórficos, isto é, exibem polimorfismo limitado. Se por um lado os genes HLA-A, -B e -C juntos somam 9.105 alelos,

codificando a síntese de 6.557 proteínas diferentes, por outro, os genes HLA-E, -F e -G possuem somente 87 alelos, que codificam a síntese de apenas 26 proteínas diferentes (ROBINSON J *et al.*, 2014).

O polimorfismo das moléculas HLA classe II deriva tanto das cadeias α quanto das cadeias β , mas isso depende da isoforma de classe II. Para HLA-DR, a cadeia α pode ser considerada monomórfica (apenas 7 alelos para 2 proteínas), e todo o polimorfismo deriva dos genes da cadeia β . O mais polimórfico dos genes de classe II é o HLA-DRB1, para o qual 1.582 alelos já foram descritos até o momento (ROBINSON J *et al.*, 2014). Ao contrário, os outros genes DRB possuem um número de alelos bastante limitado. Em HLA-DQ e DP, ambas as cadeias α e β contribuem para o polimorfismo da molécula, e seus genes correspondentes são altamente polimórficos. Por fim, as isoformas de HLA-DM e HLA-DO, de classe II, ditas não-clássicas, são muito pouco polimórficas. A **Tabela 1**, à seguir, mostra os *loci* HLA e o n° de alelos registrados até 19 de Janeiro de 2014. Sabe-se relativamente muito sobre a evolução dos genes HLA clássicos, mas para o restante do HLA este tipo de conhecimento é mais restrito.

Tabela 1**Número de alelos, proteínas e alelos nulos nos loci HLA.**

HLA Classe I										
Gene	A	B	C	E	F	G				
Alelos	2.995	3.760	2.553	17	22	50				
Proteínas	2.112	2.789	1.799	6	4	16				
Nulos	140	122	80	0	0	2				
HLA Classe I - Pseudogenes										
Gene	H	J	K	L	P	T	U	V	W	X
Alelos	12	9	6	5	5	0	0	3	0	0
Proteínas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nulos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HLA Classe II										
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DMA	DMB	DOA	DOB
Alelos	7	1.740	52	734	38	489	7	13	12	13
Proteínas	2	1.276	32	486	19	402	4	7	3	5
Nulos	0	42	1	17	0	13	0	0	1	0
HLA Classe II - Alelos DRB										
Gene	DRB1	DRB2	DRB3	DRB4	DRB5	DRB6	DRB7	DRB8	DRB9	
Alelos	1.638	1	58	15	21	3	2	1	1	
Proteínas	1.204	0	46	8	18	0	0	0	0	
Nulos	36	0	1	3	2	0	0	0	0	
Outros Genes não-HLA										
Gene	MICA	MICB	TAP1	TAP2						
Alelos	100	40	12	12						
Proteínas	79	26	6	5						
Nulos	2	2	1	0						

Adaptado do site [IMGT/HLA Database](http://www.imgt.org/HLA/Database).Disponível online em <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>. Acessado em 19/01/2015.

A comparação das sequências de alelos dos *loci* polimórficos de classes I e II mostra que as substituições de nucleotídeos estão concentradas nos *exons* que codificam a fenda de ligação ao peptídeo e o sítio de interação com o receptor de célula T. Com o reconhecimento das estruturas cristalográficas, esse tipo de análise foi refinado para mostrar que as substituições nucleotídicas estão concentradas de forma seletiva, isto é, basicamente nos locais em que as alterações de nucleotídeos promovem a mudança dos aminoácidos que estão em contato direto com o peptídeo ligado ou com o receptor de célula T. Essas características das sequências HLA

podem indicar que o polimorfismo é o resultado de um processo de seleção natural (PARHAM, 1999). Embora isto nunca tenha sido definitivamente comprovado, é provável que as pressões exercidas por grandes epidemias de doenças infecciosas tenham selecionado novos alelos HLA que possuem propriedades fundamentais de ligação a peptídeos.

Essas diferenças de aminoácidos nas sequências de produtos de diferentes alelos de um gene não alteram a estrutura básica da molécula de classe I e II. Aminoácidos conservados no sítio de ligação ao peptídeo permitem que se forme uma rede de pontes de hidrogênio com a cadeia principal do peptídeo, o que proporciona a maior parte da afinidade de ligação. Isso permite que um amplo espectro de peptídeos seja exibido pelas moléculas HLA, para uma vigilância eficiente de peptídeos derivados de patógenos. Entretanto, essa diversidade não é infinita. O sítio de ligação ao antígeno possui uma configuração mais ou menos complexa, variada, com saliências e reentrâncias, e os peptídeos que podem se ligar a uma fenda se restringem, portanto, àqueles cujas sequências de aminoácidos conferem uma estrutura complementar com a arquitetura do sítio de ligação. O tamanho, a forma e a carga precisos do sítio de ligação ao peptídeo variam de acordo com os radicais dos aminoácidos em posições onde a variabilidade modifica as propriedades de superfície da fenda. Desse modo, o polimorfismo altera os tipos de peptídeos seletivamente ligados pelos produtos protéicos dos alelos dos genes HLA e influencia as interações com os receptores das células T.

Quase duas décadas depois de Jean Dausset ter descrito o primeiro antígeno de histocompatibilidade que havia identificado por reação sorológica (DAUSSET, 1958), e mais de uma década depois de Paul Terasaki ter estabelecido definitivamente o papel crucial desse sistema na transplantação renal (PATEL e TERASAKI, 1969), surgiram os primeiros trabalhos que tentavam elucidar os mecanismos responsáveis por essa função biológica tão importante. Em 1975, Doherty e Zinkernagel já propunham que a função central do MHC poderia estar relacionada com a sinalização de alterações no *self*. Experimentos com antígenos de

transplantação modificados por vírus aparentemente resultavam no reconhecimento por linfócitos T (DOHERTY e ZINKERNAGEL, 1975). Na mesma época, outros autores enfatizaram a importância dos papéis potencialmente diferentes que os antígenos LD (do inglês *lymphocyte-defined*, correspondendo ao locus MLC) e SD (*serological-defined*) desempenhavam na série de eventos complexos da então chamada “reação ao aloenxerto” para a compreensão dos mecanismos de ação desses “antígenos de transplantação” (DOHERTY e ZINKERNAGEL, 1975). Sugeriu-se que os antígenos de superfície celular associados ao MHC eram importantes nas interações celulares, e foi pela primeira vez abordada diretamente a questão da necessidade da compatibilidade MHC para permitir que a interação celular fosse eficiente (BACH *et al.*, 1976). O MHC emergia então como região genética que, sendo capaz de influenciar a “compatibilidade tecidual”, controlava também as interações celulares críticas, além das observadas nas reações aos aloenxertos.

Nos anos que se seguiram, intensas pesquisas buscaram elucidar essas interações. A partir da descoberta da existência de duas subpopulações de células T, auxiliares e citotóxicas (SHIKU *et al.*, 1976), de receptores específicos nas células T (TCR, do inglês *T cell receptor*) (BRAUN, 1976) e das moléculas acessórias CD4 e CD8 (REINHERZ *et al.*, 1979), foi ficando cada vez mais bem esclarecida a função biológica dos produtos do MHC (SHIMONKEVITZ *et al.*, 1983).

Já se sabia que a fenda de ligação do HLA deveria estar sempre ocupada por um peptídeo – para que a molécula fosse expressa de forma estável na membrana da célula – e que esses peptídeos poderiam ser originados de patógenos invasores. Assim, todas as peças do quebra-cabeças foram gradativamente se juntando, até que todo o mecanismo de processamento e apresentação de antígenos e da restrição MHC ficou completamente esclarecido (SHIMONKEVITZ *et al.*, 1983; ZIEGLER e UNANUE, 2007).

A função biológica do MHC é, portanto, apresentar antígenos processados no interior das chamadas “células apresentadoras de antígenos” (APCs, do inglês *antigen presenting cells*) à linfócitos T auxiliares CD4+ ou citotóxicos CD8+, segundo algumas regras já bem estabelecidas:

- APCs apresentam peptídeos provenientes da via endocítica de processamento, ou seja, peptídeos resultantes da degradação proteolítica de antígenos ou organelas celulares velhas no citoplasma, através de suas moléculas de classe I, para células T citotóxicas CD8+. A apresentação de peptídeos virais obedece a esse mecanismo (ABBAS e LICHTMAN, 2005b);
- as mesmas APCs apresentam peptídeos maiores, provenientes da via exógena de processamento, ou seja, peptídeos resultantes da degradação proteolítica de organismos fagocitados e degradados em compartimentos celulares específicos, através de suas moléculas de classe II, para células CD4+.

Embora a apresentação de antígenos pelas moléculas HLA ocorra preferencialmente segundo os mecanismos descritos acima, o mecanismo de “apresentação cruzada”, isto é, a apresentação de antígenos provenientes da via exógena por HLA de classe I, já foi demonstrada (ROCK e SHEN, 2005).

Tendo em vista que a configuração da fenda de apresentação, ou seja, seu tamanho, formato, e carga, é ditada basicamente pela sequência de aminoácidos que a compõem, e que isso implica diretamente os tipos de peptídeos que podem se ligar a ela e ser apresentados aos linfócitos T, desencadeando uma resposta imune, fica claro o impacto biológico que o polimorfismo do sistema HLA, com pelo menos 12.242 alelos, pode exercer sobre o desempenho do sistema imunológico de uma população de indivíduos frente a um dado microrganismo, na medida em que alelos diferentes podem codificar moléculas com variações na configuração da fenda e, portanto, com diferentes afinidades por peptídeos e diferentes capacidades de apresentação de antígeno.

1.4. Desequilíbrio de Ligação na Região HLA

O fato de certas combinações de alelos e/ou haplótipos serem encontradas com uma frequência significativamente diferente da esperada, a qual corresponde ao produto da frequência gênica dos alelos na população, deve-se ao fenômeno do desequilíbrio de ligação. Ele é definido como a diferença (Δ) entre a frequência observada de uma determinada combinação de alelos em *loci* ligados e a frequência esperada, podendo ser positivo ou negativo conforme a frequência observada seja maior ou menor que a esperada, respectivamente.

Certos alelos de HLA são encontrados associados com outros mais frequentemente que o esperado isoladamente. Em contrapartida, outros alelos são raramente ou nunca encontrados associados a outros. O desequilíbrio de ligação é, portanto, uma associação não aleatória de alelos HLA. As bases exatas para explicar este fenômeno são desconhecidas. Por exemplo, uma determinada população apresenta a frequência gênica de 0,14 (14%) para o HLA-A*01 e 0,09 (9%) para o HLA-B*08, então se espera que HLA-A*01 e HLA-B*08 estejam presentes, no mesmo haplótipo, com uma frequência de 0,0126 (1,26% ou $0,14 \times 0,09$). Entretanto a frequência é de 0,08 (8%) observada nesta população, muito mais elevada do que a esperada, caracterizando um desequilíbrio de ligação positivo.

As explicações possíveis incluem mutações, migrações, miscigenação racial e seleção positiva. Uma hipótese mais remota propõe que alguma vantagem evolutiva é derivada da associação de certos alelos HLA e que esta vantagem seria suficiente como justificativa para que os mecanismos habituais randômicos e de recombinação genética não ocorram. Os pacientes que apresentam haplótipos com alelos com ligações mais fracas terão mais dificuldades para encontrar doadores (PETERSDORF *et al.*, 2004).

1.5. HLA e TRANSPLANTE

Uma grande limitação ao êxito dos transplantes é a resposta imune entre receptor e doador, a qual pode resultar em rejeição quando o enxerto é reconhecido como estranho pelo sistema imune do receptor.

O transplante de células tronco hematopoiéticas é clinicamente indicado para o tratamento de desordens do sistema hematopoiético ou do sistema imune e em casos de doenças malignas de medula óssea e tumores sólidos disseminados (ZHU *et al.*, 2008). Porém, se houver reconhecimento antigênico entre as células enxertadas e o organismo que as recebeu, o enxerto produzirá constantemente células reativas e hostis aos tecidos do hospedeiro (PASQUINI, 2008). Assim, ocorre a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), a qual é causada pela reação de células T maduras no inóculo da medula com aloantígenos do hospedeiro (LI *et al.*, 2004).

Os produtos dos genes HLA são os principais determinantes da rejeição ou aceitação de órgãos e tecidos em transplantados (SHOKER *et al.*, 2001). Indivíduos que expressam as mesmas moléculas HLA apresentam maior probabilidade de aceitação de enxertos do que aqueles que expressam moléculas diferentes entre si. Desta forma, quanto maior a semelhança HLA entre doadores e receptores, maior o sucesso dos transplantes (XIAO-JUN *et al.*, 2008). Devido ao fato do sistema HLA ser poligênico e polimórfico, a probabilidade de dois indivíduos não-consanguíneos apresentarem os mesmos grupos alélicos é baixa e a probabilidade de apresentar os mesmos alelos é ainda menor. A frequência dos alelos ou haplótipos HLA pode mudar de uma população para outra. Para exemplificar, no Norte da África (principalmente no Marrocos) (H. IZAABEL, 2007), os haplótipos mais comuns são A*02-B*50-DRB1*07 e A*01-B*44-DRB1*04 ($f = 0.019$ e $f = 0.015$, respectivamente), enquanto na América do Sul (Ameríndios) ((STEVEN J., 2007; TSUNETO, 2007) são A*31-B*15-DRB1*16 e A*31-B*39-DRB1*14 ($f = 0.082$ e $f = 0.050$). Foram então organizados, em vários países do mundo,

a partir dos anos 80, registros nacionais de voluntários que se cadastram como possíveis doadores de células-tronco hematopoiéticas.

No Brasil, os dados dos doadores de medula óssea são cadastrados no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea, o REDOME.

A nossa população é caracterizada pela alta taxa de miscigenação entre caucasóides, negróides e ameríndios; dever-se-ia, portanto, esperar uma diversidade ainda maior dos antígenos e alelos de histocompatibilidade. Realmente, os poucos estudos imunogenéticos existentes, utilizando métodos sorológicos ou moleculares para identificação das especificidades HLA, corroboram esta ideia (TRACHTENBERG *et al.*, 1988; ROSALES *et al.*, 1992). A importância de se realizar uma campanha de captação de doadores é importante, pois desta maneira, foi possível a partir de junho de 2004, aumentarmos o Registro brasileiro de doadores que, em 2003, só oferecia 11% do material utilizado para os transplantes. Hoje, o registro já responde por 80% dos doadores encontrados e em Dezembro de 2014 alcançou a marca de mais de 3.5 milhões de doadores cadastrados (BOUZAS, 2014).

1.6. O REDOME

O Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) foi criado em 1993, na fundação Pró-Sangue, em São Paulo (J.R. MORAES, 2003). No entanto, somente a partir do ano 1999, com a sua incorporação, conforme determinado pelo Ministério da Saúde, pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) a expansão e aplicação de recursos específicos na busca de doadores foi possível. Contribuições fundamentais do Ministério da Saúde por meio de procedimentos de regulação e de reembolso envolvidos com o registro e seleção de doadores, a pesquisa em Registro Nacional e em Registros Internacionais, exames laboratoriais, coleta e transporte de unidades de células-tronco hematopoiéticas (BOUZAS, 2011) possibilitou o crescimento dessa atividade no Brasil. Neste período de transição, de 2000 a Dezembro de

2003, 49.615 doadores cadastrados no Registro e apenas dois centros de referência (HCUFPR - Hospital da Universidade Federal do Paraná - e INCA) realizaram os transplantes fornecidos pelo sistema REDOME / INCA / MS (PROJETO DE LEI Nº 334, 15/05/2004).

Este acordo foi um passo importante para o fortalecimento e crescimento do Registro. Portanto, o REDOME é atualmente o 3º maior Registro do mundo, com mais de 3.5 milhões doadores registrados até setembro de 2014, logo atrás do ZKRD (*Zentrales Knochenmarkspender Register Deutschland*) e NMDP (*National Marrow Donor Program*) com 5.628.659 e 7.633.933, respectivamente.

Apesar disto, o enorme tamanho do território brasileiro, combinado com uma grande diversidade genética observada na população brasileira, faz com que seja difícil desenvolver um Registro que represente todo o conjunto de HLAs para uma subpopulação brasileira específica. Várias abordagens para atingir esse tipo de objetivo têm sido descritas na literatura: esforços para recrutar minoria étnica (CONFER, 2001; SCHMIDT *et al.*, 2009), o recrutamento de parentes de doadores que possuem fenótipo HLA incomum (SCHMIDT *et al.*, 2007), e o uso de diferenças regionais na distribuição fenotípica ou haplotípica HLA (MARRONI *et al.*, 2004). No caso do REDOME, além de termos conseguido atingir um número bastante expressivo de doadores para o Registro, precisamos nos assegurar que ele represente a diversidade genética de nossa população e portanto, poder suprir as necessidades dos receptores que procuram por um doador não-aparentado.

Neste contexto, o conhecimento da distribuição da frequência alélica em várias populações é crítico para delinear estratégias de pesquisa em bancos de doadores de medula óssea, tais como determinação de potenciais compatibilidades de pacientes com o registro de doadores. Além do que, esses estudos fornecem *background* essencial para determinar o desenvolvimento do tamanho ótimo do Registro de doadores.

No caso do REDOME, que tem a missão de desenvolver, manter e coordenar a reposição de tipificações HLA de doadores para promover o transplante de células-tronco hematopoiéticas entre indivíduos não relacionados é fundamental que as frequências de alelos e haplótipos HLA de nossos doadores sejam conhecidas. Uma classificação dos grupos alélicos e haplótipos mais frequentes por região e/ou cor/raça pode diminuir o tempo de procura de um doador ideal, pois a busca inicial poderá ser efetuada dentro do próprio grupo populacional do paciente, onde há, teoricamente, maiores chances de se encontrar um doador compatível (PEDRON *et al.*, 2003). Além disso, o conhecimento destes parâmetros permite estimar as reais chances de um paciente, em lista de espera por transplante, encontrar um doador não relacionado com HLA idêntico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Analisar as frequências dos grupos alélicos e haplótipos HLA por cor/raça e regionalidade em uma amostra de indivíduos cadastrados como doadores voluntários de medula óssea do REDOME.

2.2. Objetivos específicos

- estimar as frequências dos grupos alélicos HLA-A*, HLA-B* e HLA-DRB1* dos doadores cadastrados no REDOME por região do Brasil e por cor/raça;
- estimar as frequências haplotípicas HLA-A-B-DRB1 dos doadores cadastrados no REDOME por região do Brasil e por cor/raça;
- verificar as distâncias genéticas dos perfis HLA nas diferentes regiões do Brasil;
- verificar as distâncias genéticas dos perfis HLA por cor/raça do Brasil;
- verificar se as amostras estudadas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg;

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por doadores voluntários de medula óssea, cadastrados nos diversos Hemocentros distribuídos pelo país no período de Janeiro de 2003 até Julho de 2014 e os exames e análises de identificação de tipagem foram realizadas nos laboratórios de histocompatibilidade, também, distribuídos por todo o país durante o mesmo período de tempo.

A **Tabela 2** mostra o número total de doadores que estão em cada amostra analisada neste estudo.

Tabela 2

Número total de doadores voluntários de medula óssea que estão presentes no estudo.

REDOME			Região Norte			Região Nordeste		
Cor/Raça	Nº de doadores	%	Cor/Raça	Nº de doadores	%	Cor/Raça	Nº de doadores	%
Amarela	113.197	3.73%	Amarela	2.700	1.22%	Amarela	42.325	9.16%
Branco	1.380.065	45.42%	Branco	61.540	27.73%	Branco	140.464	30.40%
Indígenas	237.710	7.82%	Indígenas	6.570	2.96%	Indígenas	19.556	4.23%
Mestiços	405.711	13.35%	Mestiços	71.406	32.18%	Mestiços	105.862	22.91%
Negros	355.272	11.69%	Negros	37.835	17.05%	Negros	66.866	14.47%
NI*	546.331	17.98%	NI*	41.846	18.86%	NI*	86.918	18.81%
Total	3.038.286	100.00%	Total	221.897	100.00%	Total	461.991	100.00%

Região C. Oeste			Região Sudeste			Região Sul		
Cor/Raça	Nº de doadores	%	Cor/Raça	Nº de doadores	%	Cor/Raça	Nº de doadores	%
Amarela	11.692	4.37%	Amarela	44.785	3.32%	Amarela	11.695	1.58%
Branco	99.595	37.25%	Branco	615.904	45.66%	Branco	462.562	62.67%
Indígenas	19.095	7.14%	Indígenas	112.267	8.32%	Indígenas	80.222	10.87%
Mestiços	34.770	13.00%	Mestiços	167.726	12.43%	Mestiços	25.947	3.52%
Negros	38.417	14.37%	Negros	173.867	12.89%	Negros	38.287	5.19%
NI*	63.816	23.87%	NI*	234.328	17.37%	NI*	119.423	16.18%
Total	267.385	100.00%	Total	1.348.877	100.00%	Total	738.136	100.00%

NI* = não informado

A identificação da cor/raça ocorreu de acordo com a auto-declaração da pessoa em uma das seguintes opções, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2000):

- **Branca** - para a pessoa que se enquadrou como branca;
- **Negra** - para a pessoa que se enquadrou como negra;
- **Amarela** - para a pessoa que se enquadrou como amarela de origem oriental (japonesa, chinesa, coreana, etc.);
- **Parda** - para a pessoa que se enquadrou como parda ou se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça;
- **Indígena** - para a pessoa que se declarou como indígena ou índia.
- **NI** - Não informado.

Todos os indivíduos que constituem o REDOME foram informados e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) relativo a sua doação. Tendo em vista que os dados de HLA presentes no REDOME são obtidos inicialmente em baixa/média resolução para os *loci* HLA-A*, -B* e DRB1*, todas as análises foram efetuadas para os grupos alélicos destes *loci*.

O REDOME, atualmente, conta com mais de 3.5 milhões de doadores registrados. Para o atual estudo foram utilizadas 3.038.286 amostras de doadores. Alguns outros doadores não chegaram a fazer parte do número total utilizado no estudo pois apresentaram tipagem incompleta, tipagem sorológica, tipagem inconsistente com nomenclatura, dados de cadastro incompletos ou ausentes. Para as análises da categoria Cor/raça foram utilizadas 2.491.955 amostras de doadores pois 546.331 não apresentavam a informação disponível.

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa PERFIL GENÔMICO DO REDOME/REREME que foi submetido pela Rede Brasil de Imunogenética ao Ministério da Saúde em 2012 e encontra-se aprovado pelo mesmo.

3.2. Tipagem dos *loci* HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1

Os DNAs genômicos foram extraídos pelo método de coluna através de *kits* comerciais diversos. As tipificações foram realizadas por técnicas de biologia molecular em baixa/média resolução para os *loci* HLA-A*, -B*, -DRB1* pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR-SSOP-*Polymerase Chain Reaction – Sequence-Specific Oligonucleotides Probes*) (One Lambda Inc. e InnoGenetics Inc., com modificações), que consiste no princípio de que iniciadores (*primers*) de oligonucleotídeos com correspondência completa sejam utilizados para amplificar uma sequência específica de um alelo ou grupos de alelos. Parte dos produtos da PCR (geralmente 2,0 µl) foram submetidos à corrida eletroforética em gel de agarose (1,5% - 3%) para verificar o sucesso da amplificação. Após esta etapa, os *amplicons* (produtos da PCR) foram submetidos à hibridização com sondas complementares de DNA conjugados com as microesferas magnéticas marcadas por fluorescência. Um analisador de fluxo, o LABScan 100™ foi utilizado para identificar a intensidade de fluorescência em cada microesfera. A tipagem HLA baseou-se no padrão de reação comparado com os padrões associados às sequências de genes HLA já identificadas. Também foi utilizada outra metodologia de hibridização onde os produtos amplificados para uma série de sondas de oligonucleotídeos imobilizadas em fitas de nitrocelulose, específicas da sequência, e a detecção ocorreu por intermédio de uma reação colorimétrica (marcação com estreptavidina conjugada com ficoeritrina) onde finalmente, faz-se a leitura da reação. Essa última metodologia encontra-se já descontinuada no Brasil.

Obs: A nomenclatura das especificidades HLA é definida por um Comitê Internacional que se reúne periodicamente para nomear alelos recentemente descobertos e rever a nomenclatura vigente, e está exemplificada na **Figura 7**.

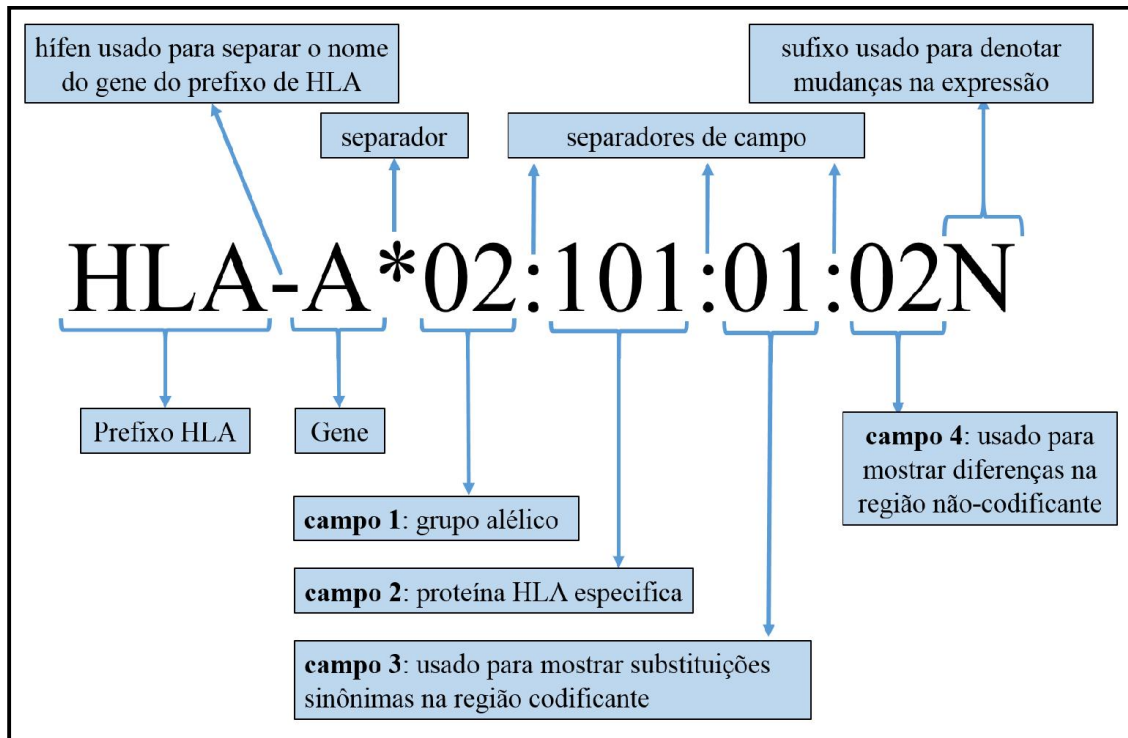


Figura 7. Nomenclatura HLA. Adaptado de (MARSH *et al.*, 2010).
Disponível em <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>.

3.3. Análise estatística

3.3.1. Cálculo das Frequências

As frequências dos grupos alélicos foram obtidas por contagem direta e as frequências haplotípicas foram estimadas pelo algoritmo EM (*Expectation - Maximization*) (DEMPSTER; *et al.*, 1977; EXCOFFIER e SLATKIN, 1995) que é usado quando não se sabe a fase gamética. Este algoritmo permite fazer iterações sucessivas de frequências dos haplótipos uma vez que se inicia com valores arbitrários e estes valores iniciais são utilizados como se fossem frequências desconhecidas verdadeiras para estimar as frequências genotípicas (fase de expectativa). Estas frequências genotípicas esperadas são utilizadas na próxima iteração (fase de maximização) e

assim por diante até alcançar uma convergência (quando as mudanças nas frequências haplotípicas em iterações consecutivas são menores que alguns valores) (EXCOFFIER e SLATKIN, 1995).

O princípio do algoritmo EM é o seguinte:

- 1) Inicia-se com estimativas arbitrárias de frequências de haplótipos;
- 2) Usa-se essas estimativas para calcular as frequências genóticas esperadas para cada fenótipo, supondo equilíbrio de Hardy-Weinberg (etapa-**E**);
- 3) As frequências genóticas relativas são usadas como medidas para os dois haplótipos que constituem em um processo de contagem de genes que levam a novas estimativas de frequências de haplótipos (etapa-**M**);
- 4) Repetição das etapas 2-3, até as frequências haplotípicas alcançarem o equilíbrio

O software *Arlequin* 3.5 (EXCOFFIER, 2005) foi utilizado para esta análise.

3.3.2. Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Para detectar desvio considerável do equilíbrio de Hardy-Weinberg, seguimos o procedimento descrito por Guo e Thompson (GUO e THOMPSON, 1992), utilizando um teste análogo ao teste exato de Fisher em uma tabela de contingência 2x2, mas estendido a uma tabela de contingência triangular de tamanho arbitrário. O teste é feito usando uma versão modificada do algoritmo da Cadeia de Markov. A versão modificada dá os mesmos resultados do que o original, mas é mais eficiente do ponto de vista computacional. Este teste, obviamente, só é possível para os dados genóticos. Se a fase gamética é desconhecida, o teste só é possível para cada *locus* separadamente.

O teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg especifica que, quando não existe uma força seletora, as frequências dos alelos permanecerão estáveis na população e são denominadas proporções de Hardy-Weinberg. No contexto de análise de múltiplas populações,

podem-se usar desvios a partir destas proporções para determinar resultados de: 1) erro de digitação; 2) população miscigenada; 3) operação da seleção natural; ou 4) cruzamento dentro da mesma população.

O teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg foi calculado *locus a locus* enquanto que para o haplótipo não foi possível devido ao fato da fase gamética ser desconhecida neste estudo. O n° de etapas na Cadeia de Markov (GUO e THOMPSON, 1992) foi alterado para 100.000 com 10.000 etapas de dememorização (LANCASTER *et al.*, 2003).

3.3.3. Cálculo das distâncias genéticas

A análise filogenética foi feita pelo pacote de programas *Phylip* (FELSENSTEIN, 2005), versão 3.69. Primeiramente, uma matriz de distância genética baseada nas diferenças das distribuições das frequências haplotípicas HLA-A-B-DRB1 foi construída utilizando-se o método de distância genética proposto por Nei (NEI e ROYCHOUDHURY, 1972) por meio do programa *Gendist (Phylip)*. Posteriormente, uma árvore filogenética foi desenhada a partir da matriz de distância gerada pelo *Gendist* utilizando-se o algoritmo *Neighbor-Joining* proposto por Saitou e Nei (SAITOU e NEI, 1987). O desenho final da árvore foi feito pelo programa *TreeView* (PAGE, 1996). Os dados utilizados para esta análise consistiram das frequências dos haplótipos dos *loci* HLA-A-B-DRB1 das seguintes amostras: REDOME (Amarelos, Brancos, Indígenas, Pardos e Negros) e das regiões Norte, Nordeste, C. Oeste, Sudeste e Sul (Amarelos, Brancos, Indígenas, Pardos e Negros), perfazendo um total de 30 amostras analisadas.

4. RESULTADOS

4.1. Frequência Alélica de HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1

4.1.1. REDOME

As frequências dos grupos alélicos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 na amostra do REDOME são mostrados na **Tabela 3**. Para o HLA-A, todos os 21 grupos alélicos descritos foram encontrados neste estudo. 15 grupos alélicos foram observadas com uma frequência superior a 1%. As especificidades mais frequentes de HLA-A foram A*02 (0.2590), seguido de A*24 (0.1004), A*03 (0.0924), A*01 (0.0918), A*68 (0.0614). Para HLA-B, todos os 36 grupos alélicos descritos atualmente estão presentes nas amostras analisadas, e 24 destes grupos apresentam frequência acima de 1% e os grupos alélicos B*35 (0.1183) e B*44 (0.1081) são os mais frequentes. Eles são seguidos de B*15 (0.0910), B*51 (0.0834), B*07 (0.0691). Todos os grupos alélicos existentes para HLA-DRB1 foram observados neste estudo e apresentam frequência maior que 1%. Os grupos alélicos mais comuns são: HLA-DRB1*13 (0.1340), DRB1*07 (0.1290), DRB1*04 (0.1253), DRB1*11 (0.1214), DRB1*01 (0.0995).

4.1.2. REDOME por Regiões Geopolíticas do Brasil

As frequências dos grupos alélicos HLA-A parecem ser similares entre as regiões com as exceções de A*23 numa frequência menor no Sul (0.0391) e maior no Nordeste (0.0614), A*30 é menor no Sul e maior no Nordeste (0.0633), A*31 é menor no Sudeste (0.0401) e maior no Norte. Para o HLA-B, a região Norte possui as maiores frequências de B*35, B*39, B*40 e B*52, respectivamente com valores de 0.1289, 0.0539, 0.0613 e 0.0287 enquanto que a região Sul possui frequências mais baixas de B*42, B*53 e B*58 com os valores 0.0068, 0.0149 e 0.0187 respectivamente. A região Nordeste possui os maiores valores de frequência de B*15 (0.1039), B*42 (0.0195), B*53 (0.0306), B*58 (0.0356) e B*81 (0.0063).

Para o locus HLA-DRB1, a Região Norte possui as frequências mais baixas de DRB1*01 (0.0883), DRB1*03 (0.0827), DRB1*07 (0.0116) e DRB1*15 (0.0859) e mais altas de DRB1*04 (0.0146), DRB1*08 (0.0886), DRB1*09 (0.0193), DRB1*14 (0.0057) e DRB1*16 (0.0532) e a Região Nordeste possui maior frequência de DRB1*13 (0.1414) e DRB1*15 (0.1027). Já a Região Sudeste possui DRB1*04 (0.1182), DRB1*08 (0.0567), DRB1*14 (0.0389) com frequências mais baixas. No restante, as curvas apresentam similaridades. O comportamento das curvas baseado nas frequências alélicas pode ser observado no **Gráfico 1**.

Tabela 3A

Frequência dos grupos alélicos HLA-A em uma amostra de 3.038.286 doadores voluntários de medula óssea cadastrados no REDOME no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-A	REDOME	Norte	Nordeste	C. Oeste	Sudeste	Sul
01	0.0918 ³	0.0729 ³	0.0814 ³	0.0902 ³	0.0920 ⁴	0.1044 ⁴
02	0.2590 ¹	0.2580 ¹	0.2525 ¹	0.2572 ¹	0.2553 ¹	0.2709 ¹
03	0.0924 ²	0.0755 ²	0.0823 ²	0.0868 ⁴	0.0924 ³	0.1058 ²
11	0.0532	0.0462	0.0498	0.0532	0.0549	0.0541 ⁵
23	0.0503	0.0505	0.0614	0.0524	0.0523	0.0391
24	0.1004 ⁴	0.1166 ⁴	0.0928 ⁴	0.0978 ²	0.0981 ²	0.1054 ³
25	0.0126	0.0094	0.0104	0.0110	0.0122	0.0164
26	0.0334	0.0289	0.0286	0.0331	0.0345	0.0359
29	0.0451	0.0420	0.0462	0.0470	0.0456	0.0436
30	0.0524	0.0526	0.0633	0.0542	0.0565	0.0375
31	0.0476	0.0780 ⁵	0.0515	0.0494	0.0401	0.0492
32	0.0321	0.0274	0.0294	0.0294	0.0328	0.0347
33	0.0303	0.0295	0.0329	0.0321	0.0317	0.0256
34	0.0076	0.0089	0.0099	0.0083	0.0082	0.0043
36	0.0051	0.0049	0.0068	0.0052	0.0057	0.0030
43	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
66	0.0097	0.0093	0.0122	0.0101	0.0102	0.0072
68	0.0614 ⁵	0.0709	0.0663 ⁵	0.0660 ⁵	0.0612 ⁵	0.0541
69	0.0018	0.0015	0.0020	0.0018	0.0019	0.0016
74	0.0119	0.0148	0.0175	0.0129	0.0126	0.0059
80	0.0019	0.0021	0.0027	0.0019	0.0020	0.0011

Em vermelho, os cinco grupos alélicos mais frequentes em cada amostra.

Tabela 3B

Frequência dos grupos alélicos HLA-B em uma amostra de 3.038.286 doadores voluntários de medula óssea do Brasil cadastrados no REDOME no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-B	REDOME	Norte	Nordeste	C. Oeste	Sudeste	Sul
07	0.0691⁵	0.0599	0.0685⁵	0.0665⁵	0.0672⁵	0.0767⁵
08	0.0511	0.0411	0.0421	0.0502	0.0512	0.0601
13	0.0159	0.0115	0.0133	0.0140	0.0163	0.0190
14	0.0527	0.0502	0.0551	0.0543	0.0539	0.0491
15	0.0910³	0.1019²	0.1039³	0.0938³	0.0885³	0.0833⁴
18	0.0476	0.0376	0.0396	0.0442	0.0505	0.0514
27	0.0223	0.0182	0.0188	0.0229	0.0216	0.0266
35	0.1183¹	0.1289¹	0.1077¹	0.1159¹	0.1183¹	0.1227¹
37	0.0107	0.0088	0.0113	0.0103	0.0108	0.0108
38	0.0214	0.0167	0.0190	0.0189	0.0213	0.0253
39	0.0346	0.0539	0.0331	0.0363	0.0315	0.0347
40	0.0480	0.0613⁵	0.0530	0.0486	0.0427	0.0502
41	0.0129	0.0114	0.0125	0.0133	0.0139	0.0116
42	0.0140	0.0155	0.0195	0.0165	0.0153	0.0068
44	0.1081²	0.0969³	0.1048²	0.1076²	0.1086²	0.1129²
45	0.0174	0.0175	0.0198	0.0192	0.0185	0.0129
46	0.0004	0.0002	0.0002	0.0003	0.0006	0.0004
47	0.0022	0.0017	0.0023	0.0020	0.0021	0.0025
48	0.0072	0.0132	0.0087	0.0093	0.0054	0.0071
49	0.0278	0.0246	0.0267	0.0288	0.0299	0.0253
50	0.0239	0.0226	0.0273	0.0261	0.0247	0.0200
51	0.0834⁴	0.0788⁴	0.0788⁴	0.0816⁴	0.0841⁴	0.0869³
52	0.0194	0.0287	0.0193	0.0200	0.0183	0.0185
53	0.0238	0.0260	0.0306	0.0238	0.0259	0.0149
54	0.0007	0.0002	0.0001	0.0007	0.0009	0.0007
55	0.0109	0.0096	0.0098	0.0097	0.0108	0.0128
56	0.0037	0.0032	0.0028	0.0030	0.0034	0.0051
57	0.0280	0.0242	0.0271	0.0283	0.0286	0.0286
58	0.0265	0.0278	0.0356	0.0274	0.0273	0.0187
59	0.0002	0.0000	0.0000	0.0002	0.0002	0.0002
67	0.0003	0.0002	0.0002	0.0002	0.0004	0.0002
73	0.0010	0.0008	0.0004	0.0009	0.0013	0.0009
78	0.0009	0.0019	0.0011	0.0009	0.0008	0.0006
81	0.0042	0.0044	0.0063	0.0043	0.0046	0.0022
82	0.0005	0.0007	0.0007	0.0004	0.0005	0.0002
83	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

Em vermelho, os cinco grupos alélicos mais frequentes em cada população.

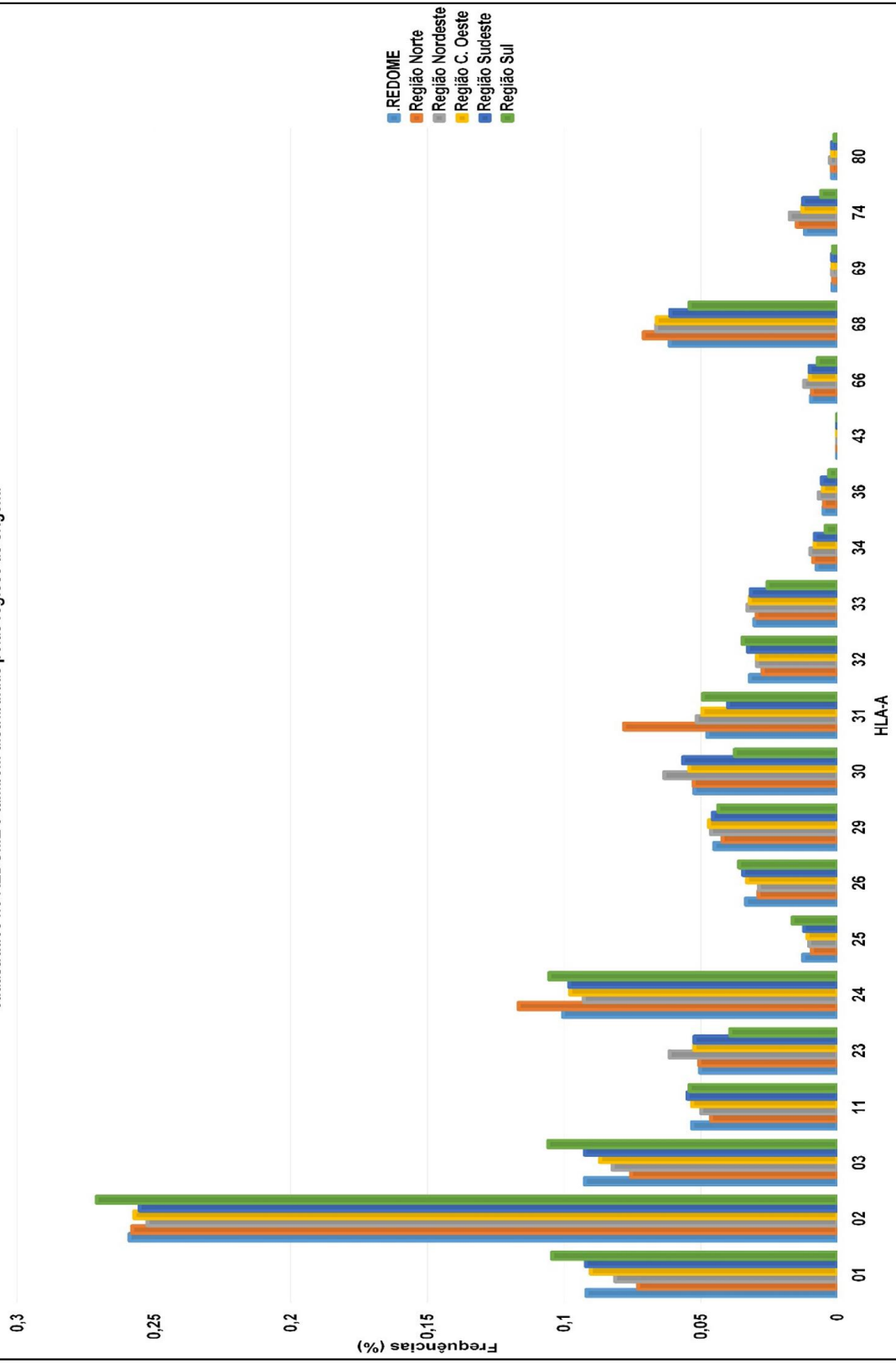
Tabela 3C

Frequência dos grupos alélicos HLA-DRB1 em uma amostra de 3.038.286 doadores voluntários de medula óssea do Brasil cadastrados no REDOME no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-DRB1	REDOME	Norte	Nordeste	C. Oeste	Sudeste	Sul
01	0.0995⁵	0.0883	0.0965	0.0979	0.1008	0.1030⁵
03	0.0974	0.0827	0.0920	0.1015⁵	0.1017⁵	0.0957
04	0.1253³	0.1465¹	0.1317²	0.1288³	0.1182⁴	0.1265⁴
07	0.1290²	0.1163³	0.1264³	0.1300²	0.1310²	0.1303²
08	0.0620	0.0886⁵	0.0682	0.0635	0.0567	0.0593
09	0.0172	0.0236	0.0188	0.0193	0.0162	0.0154
10	0.0197	0.0200	0.0217	0.0211	0.0204	0.0164
11	0.1214⁴	0.0980⁴	0.1059⁴	0.1088⁴	0.1293³	0.1284³
12	0.0165	0.0141	0.0163	0.0162	0.0172	0.0161
13	0.1340¹	0.1256²	0.1414¹	0.1355¹	0.1347¹	0.1304¹
14	0.0422	0.0570	0.0413	0.0446	0.0389	0.0433
15	0.0974	0.0859	0.1027⁵	0.0960	0.0981	0.0968
16	0.0385	0.0532	0.0371	0.0370	0.0368	0.0385

Em vermelho, os cinco grupos alélicos mais frequentes em cada população.

Gráfico 1A. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME e também distribuídas pelas regiões de origem.



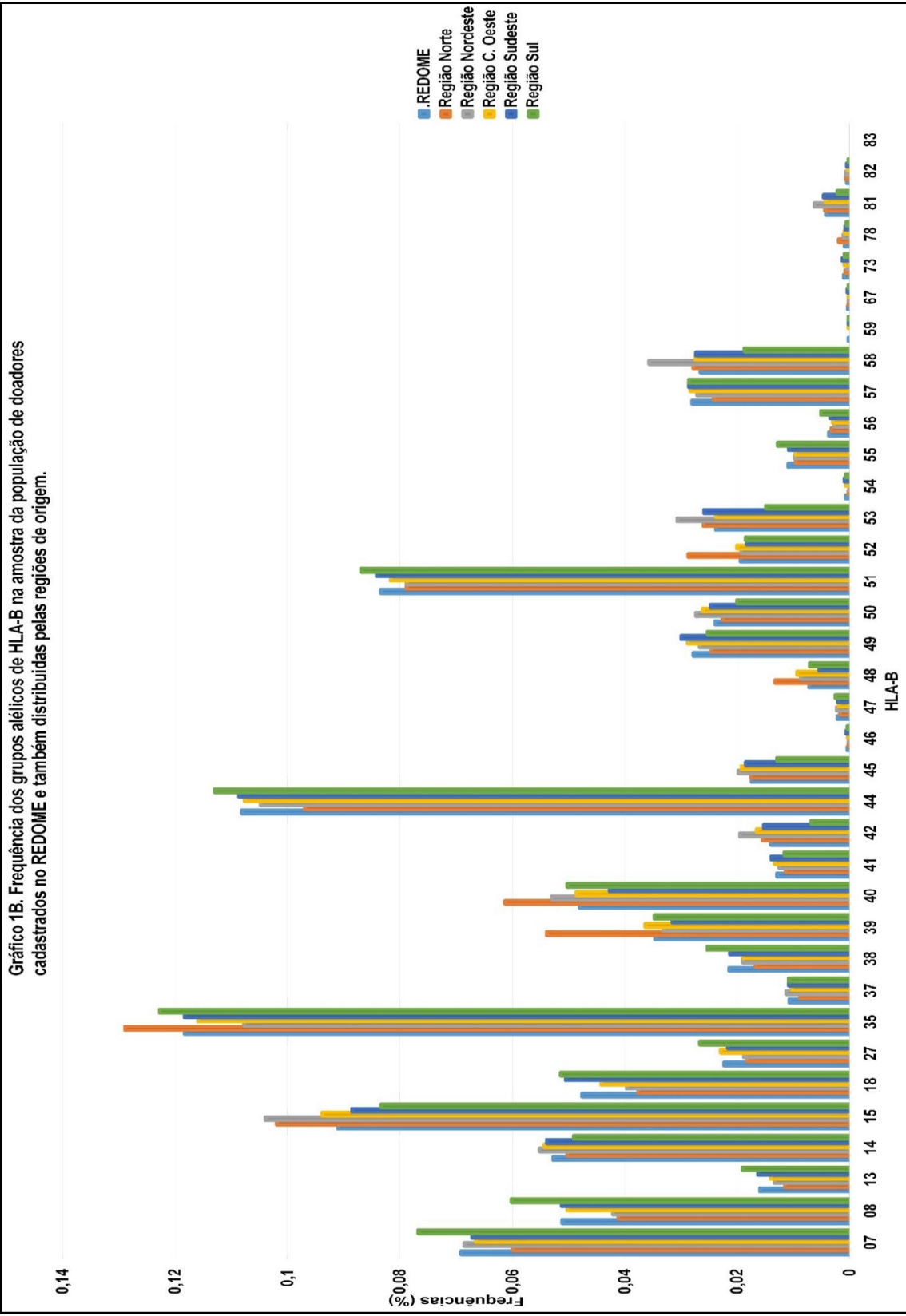
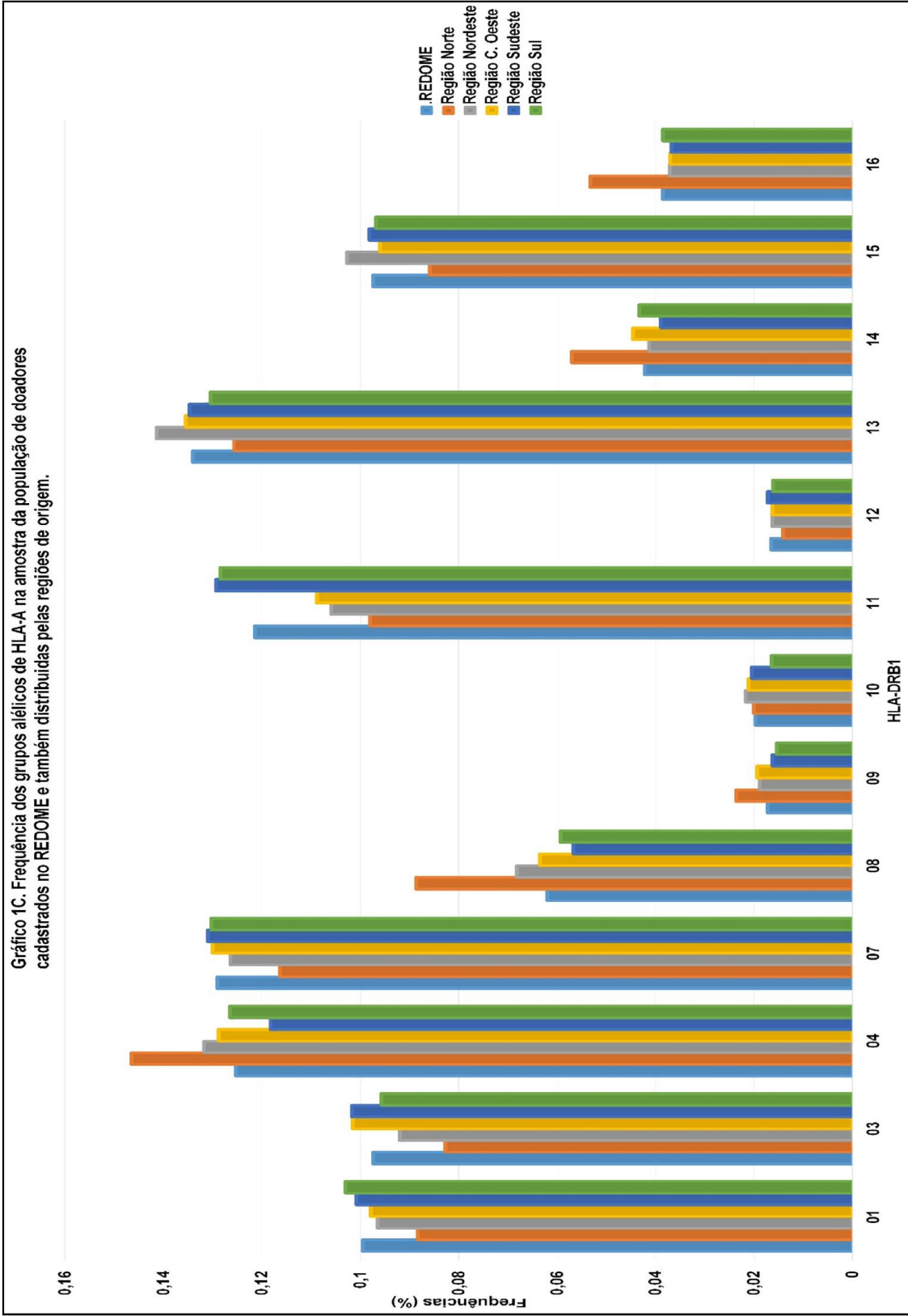


Gráfico 1C. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME e também distribuídas pelas regiões de origem.



4.1.3. REDOME por Cor/Raça

Ao analisar as frequências dos grupos alélicos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 por cor/raça verificamos que na amostra de doadores do REDOME aqueles que se autodeclararam Amarelos, apresentam maior frequência de A*11 (0.0593), A*24 (0.1239), A*26 (0.0412), B*40 (0.0603), B*46 (0.0040), B*52 (0.0260), B*54 (0.0079), B*59 (0.0020), B*67 (0.0010), DRB1*04 (0.1381), DRB1*09 (0.0271) e DRB1*14 (0.0444) e mais baixas de B*14 (0.0510), B*39 (0.0328), B*57 (0.0253), DRB1*03 (0.0872), DRB1*13 (0.1313) e DRB1*16 (0.0335). Os que se autodeclararam Brancos apresentam frequências maiores de A*01 (0.1010), A*02 (0.2661), A*03 (0.0990), A*32 (0.0351) B*07 (0.0707), B*08 (0.0558), B*13 (0.0177), B*44 (0.1132), B*51 (0.0889), DRB1*01 (0.1034), DRB1*07 (0.1331) e DRB1*11 (0.1284), mais baixas de A*23 (0.0430), A*30 (0.0427), A*74 (0.0075), B*15 (0.0819), B*42 (0.0085), B*53 (0.0177), B*58 (0.0216), DRB1*08 (0.0566), DRB1*09 (0.0144), DRB1*10 (0.0186), DRB1*12 (0.0153) e DRB1*15 (0.0930). Já os que se autodeclararam Indígenas apresentam frequências intermediárias para HLA-A assim como os mestiços porém alta de B*49 (0.0283), B*56 (0.0041) e intermediárias para os grupos alélicos de DRB1. Os mestiços apresentam os grupos alélicos B*14 (0.0539), B*39 (0.0382), B*48 (0.0090) DRB1*08 (0.0721) e DRB1*16 (0.0400) com as maiores frequências e B*07 (0.0659), B*54 (0.0001), B*59 (<0.0000) com as menores. Os Negros apresentam frequências mais altas para muitos grupos de HLA-A entre os quais destacam-se o A*23 (0.0715), A*30 (0.0809), A*33 (0.0365), A*43 (0.002), A*66 (0.0150), A*68 (0.0749), A*74 (0.0244), A*80 (0.0034), B*15 (0.1130), B*42 (0.0298), B*45 (0.0258), B*53 (0.0420), B*57 (0.0296), B*58 (0.0402), B*81 (0.0093) DRB1*03 (0.1047), DRB1*10 (0.0226), DRB1*12 (0.0200), DRB1*13 (0.1373) e DRB1*15 (0.1108) e mais baixas de A*11 (0.0412), A*25 (0.0091), A*32 (0.0250), B*08 (0.0427), B*18 (0.0393), B*27 (0.0172), B*35 (0.1073), B*37 (0.0086), B*38 (0.0150), B*40 (0.0430), B*44 (0.0952), B*46 (0.0001), B*47 (0.0018), B*51 (0.0679), B*54 (0.0001), B*55 (0.0079), B*56 (0.0024), B*59

(<0.0000), B*73 (0.0008), DRB1*01 (0.0901) DRB1*04 (0.1138) e DRB1*14 (0.0398).

A **Tabela 4** mostra as frequências dos grupos alélicos por Cor/Raça no REDOME e nas Regiões.

O grupo alélico A*23 mostra variação entre as amostras de amarelos do sul (0.0322) e negros do sudeste (0.0772) enquanto o A*24, negros do sul apresentam frequência mais baixa (0.0741) e amarelos do sul maior frequência (0.1669). A*30 apresenta o mesmo tipo de variação anteriormente vista, com valores extremos para amarelos do sul (0.0337) e negros do sudeste (0.0889). A*31 apresenta uma frequência maior em mestiços, amarelos, negros e indígenas do norte do que nas outras amostras. Todos os outros grupos alélicos apresentam o mesmo padrão nas curvas. Negros do sudeste apresentam frequência mais baixa de B*39 (0.0291) enquanto indígenas, negros e mestiços do norte apresentam as maiores frequências, respectivamente, 0.0553, 0.0576 e 0.0586. Negros do sudeste também apresentam B*40 como a frequência mais baixa (0.0361) e amarelos do sul a maior (0.0747). B*46 é menos frequente nos brancos (norte, sul), mestiços (norte, centro-oeste e sul) e negros (todas as regiões) (0.0001) e mais frequente nos amarelos do sul (0.0115). Indígenas do sul apresentam B*53 menos frequente (0.0146) enquanto negros do sudeste possui frequência maior (0.0466). B*54 é mais baixa nos negros (norte e nordeste) e mestiços (nordeste) (<0.0000) e maior, respectivamente, nos amarelos do norte (0.0041), do centro-oeste (0,0062), do sudeste (0,0129) e do sul (0,0193) e outra variação entre as amostras está no B*58 que é mais baixo nos amarelos do sul (0.0164) e maior nos negros do sudeste (0.0431). Já outros grupos alélicos do locus HLA-B parecem seguir o mesmo desenho padrão. O grupo alélico DRB1*01 possui a frequência mais baixa em negros (0.0831), mestiços (0.0854) e indígenas do norte (0.0873) e mais alta nos indígenas do sul (0.1040), brancos do sudeste (0.1041) e brancos do sul (0.1042), respectivamente. DRB1*03 é mais baixo nos amarelos do norte (0.0722) e mais alta nos negros do sudeste (0.1127), DRB1*04 é mais baixo nos negros do sudeste (0.1029) e

maior nos Indígenas do Norte (0.1506), DRB1*07 é mais baixo nos Amarelos do Sul (0.1018) e maior nos Indígenas do Sudeste (0.1144), DRB1*08 é mais baixo nos Brancos do Sudeste (0.0522) e maior no Mestiços do Norte (0.0966), DRB1*09 é mais baixo nos Brancos do Sudeste e (0.0133) e maior nos Amarelos do Sul (0.0403). Todos os outros grupos alélicos do locus HLA-DRB1 seguem o mesmo desenho padrão. O comportamento das curvas baseado nas frequências alélicas pode ser observado no **Gráfico 2** (REDOME por Cor/Raça) e **Gráfico 3**, **Gráfico 4** e **Gráfico 5** (Regiões por Cor/Raça).

Tabela 4A

Frequência dos grupos alélicos HLA-A, por Cor/Raça, em uma amostra de 2.491.956 doadores voluntários de medula óssea do Brasil cadastrados no REDOME e nas Regiões Norte e Nordeste no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-A	REDOME					Norte					Nordeste				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
01	0.0844	0.1010	0.0943	0.0781	0.0720	0.0667	0.0879	0.0724	0.0659	0.0638	0.0862	0.0889	0.0762	0.0774	0.0722
02	0.2561	0.2661	0.2632	0.2497	0.2379	0.2607	0.2614	0.2663	0.2564	0.2497	0.2521	0.2580	0.2569	0.2503	0.2428
03	0.0812	0.0990	0.0953	0.0823	0.0812	0.0769	0.0864	0.0708	0.0723	0.0678	0.0818	0.0847	0.0808	0.0803	0.0814
11	0.0593	0.0569	0.0550	0.0468	0.0412	0.0496	0.0547	0.0445	0.0425	0.0397	0.0551	0.0535	0.0466	0.0477	0.0426
23	0.0481	0.0430	0.0470	0.0616	0.0715	0.0407	0.0456	0.0488	0.0511	0.0597	0.0607	0.0547	0.0633	0.0648	0.0701
24	0.1239	0.1036	0.1016	0.0936	0.0822	0.1322	0.1104	0.1225	0.1207	0.1120	0.0981	0.0986	0.0850	0.0894	0.0820
25	0.0106	0.0144	0.0136	0.0098	0.0091	0.0096	0.0129	0.0086	0.0076	0.0073	0.0102	0.0113	0.0098	0.0102	0.0094
26	0.0412	0.0356	0.0349	0.0280	0.0256	0.0306	0.0322	0.0268	0.0280	0.0267	0.0308	0.0305	0.0271	0.0269	0.0253
29	0.0428	0.0457	0.0448	0.0444	0.0440	0.0448	0.0445	0.0389	0.0411	0.0400	0.0472	0.0485	0.0468	0.0452	0.0422
30	0.0495	0.0427	0.0489	0.0669	0.0809	0.0435	0.0457	0.0535	0.0556	0.0623	0.0599	0.0526	0.0690	0.0686	0.0784
31	0.0480	0.0453	0.0465	0.0535	0.0483	0.0819	0.0621	0.0812	0.0850	0.0829	0.0459	0.0518	0.0579	0.0519	0.0515
32	0.0302	0.0351	0.0326	0.0278	0.0250	0.0302	0.0318	0.0257	0.0260	0.0236	0.0321	0.0315	0.0277	0.0283	0.0254
33	0.0341	0.0277	0.0290	0.0335	0.0365	0.0337	0.0279	0.0272	0.0302	0.0332	0.0312	0.0312	0.0326	0.0340	0.0368
34	0.0068	0.0054	0.0066	0.0110	0.0142	0.0080	0.0071	0.0081	0.0094	0.0119	0.0085	0.0077	0.0108	0.0109	0.0139
36	0.0039	0.0032	0.0052	0.0078	0.0111	0.0024	0.0034	0.0059	0.0056	0.0064	0.0049	0.0049	0.0079	0.0081	0.0104
43	0.0001	0.0000	0.0001	0.0001	0.0002	0.0002	0.0000	0.0002	0.0001	0.0001	0.0002	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
66	0.0094	0.0078	0.0092	0.0120	0.0150	0.0072	0.0076	0.0091	0.0095	0.0123	0.0124	0.0107	0.0132	0.0124	0.0142
68	0.0561	0.0566	0.0591	0.0700	0.0749	0.0665	0.0650	0.0725	0.0730	0.0764	0.0629	0.0634	0.0647	0.0686	0.0723
69	0.0021	0.0019	0.0018	0.0016	0.0015	0.0019	0.0017	0.0015	0.0013	0.0016	0.0027	0.0021	0.0017	0.0020	0.0015
74	0.0107	0.0075	0.0100	0.0186	0.0244	0.0128	0.0102	0.0138	0.0164	0.0199	0.0149	0.0131	0.0189	0.0197	0.0239
80	0.0016	0.0013	0.0016	0.0027	0.0034	0.0000	0.0015	0.0019	0.0024	0.0029	0.0022	0.0021	0.0030	0.0031	0.0036

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

Tabela 4B

Frequência dos grupos alélicos HLA-A, por Cor/Raça, nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-A	Centro-Oeste					Sudeste					Sul				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
01	0.0881	0.0967	0.0877	0.0844	0.0768	0.0840	0.0999	0.0940	0.0817	0.0720	0.0797	0.1089	0.1024	0.0825	0.0753
02	0.2647	0.2633	0.2573	0.2513	0.2455	0.2559	0.2630	0.2588	0.2453	0.2315	0.2617	0.2740	0.2721	0.2558	0.2395
03	0.0832	0.0910	0.0856	0.0843	0.0805	0.0805	0.0974	0.0941	0.0862	0.0831	0.0803	0.1090	0.1049	0.0904	0.0866
11	0.0564	0.0565	0.0541	0.0490	0.0452	0.0635	0.0592	0.0569	0.0477	0.0405	0.0639	0.0551	0.0554	0.0455	0.0396
23	0.0497	0.0472	0.0501	0.0582	0.0639	0.0403	0.0442	0.0496	0.0653	0.0772	0.0322	0.0367	0.0384	0.0577	0.0675
24	0.1150	0.1003	0.1004	0.0925	0.0863	0.1390	0.1035	0.0997	0.0852	0.0741	0.1669	0.1052	0.1067	0.0922	0.0855
25	0.0107	0.0121	0.0106	0.0095	0.0095	0.0112	0.0135	0.0124	0.0105	0.0089	0.0103	0.0172	0.0172	0.0109	0.0106
26	0.0410	0.0348	0.0319	0.0299	0.0273	0.0482	0.0367	0.0362	0.0282	0.0252	0.0543	0.0364	0.0365	0.0287	0.0253
29	0.0475	0.0478	0.0447	0.0463	0.0438	0.0395	0.0463	0.0458	0.0451	0.0450	0.0340	0.0437	0.0434	0.0428	0.0465
30	0.0460	0.0459	0.0560	0.0632	0.0729	0.0450	0.0464	0.0524	0.0721	0.0889	0.0337	0.0338	0.0369	0.0621	0.0751
31	0.0478	0.0475	0.0518	0.0512	0.0521	0.0456	0.0399	0.0396	0.0409	0.0373	0.0566	0.0477	0.0492	0.0586	0.0544
32	0.0272	0.0317	0.0282	0.0273	0.0250	0.0298	0.0359	0.0341	0.0284	0.0251	0.0278	0.0364	0.0332	0.0274	0.0249
33	0.0348	0.0303	0.0303	0.0334	0.0362	0.0361	0.0291	0.0303	0.0350	0.0380	0.0366	0.0243	0.0261	0.0314	0.0330
34	0.0063	0.0069	0.0078	0.0103	0.0122	0.0060	0.0058	0.0074	0.0121	0.0155	0.0041	0.0036	0.0041	0.0098	0.0126
36	0.0041	0.0037	0.0062	0.0066	0.0080	0.0033	0.0034	0.0055	0.0090	0.0131	0.0024	0.0021	0.0036	0.0071	0.0108
43	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0002	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
66	0.0083	0.0091	0.0106	0.0118	0.0128	0.0081	0.0080	0.0097	0.0131	0.0165	0.0055	0.0064	0.0071	0.0105	0.0143
68	0.0581	0.0622	0.0705	0.0694	0.0756	0.0520	0.0562	0.0588	0.0701	0.0759	0.0421	0.0527	0.0543	0.0678	0.0731
69	0.0018	0.0020	0.0019	0.0018	0.0015	0.0017	0.0020	0.0021	0.0016	0.0016	0.0015	0.0016	0.0015	0.0013	0.0013
74	0.0087	0.0095	0.0127	0.0170	0.0215	0.0085	0.0080	0.0107	0.0197	0.0269	0.0051	0.0045	0.0060	0.0153	0.0212
80	0.0005	0.0016	0.0016	0.0024	0.0031	0.0015	0.0014	0.0017	0.0028	0.0036	0.0012	0.0009	0.0010	0.0023	0.0028

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

Tabela 4C

Frequência dos grupos alélicos HLA-B, por Cor/Raça, em uma amostra de 2.491.956 doadores voluntários de medula óssea do Brasil cadastrados no REDOME e nas Regiões Norte e Nordeste no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-B	REDOME					Norte					Nordeste				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
07	0.0676	0.0707	0.0693	0.0659	0.0677	0.0589	0.0661	0.0561	0.0578	0.0571	0.0716	0.0682	0.0692	0.0667	0.0689
08	0.0441	0.0558	0.0533	0.0442	0.0427	0.0380	0.0492	0.0391	0.0377	0.0366	0.0428	0.0440	0.0413	0.0410	0.0397
13	0.0157	0.0177	0.0165	0.0125	0.0126	0.0107	0.0142	0.0132	0.0101	0.0098	0.0155	0.0138	0.0128	0.0121	0.0120
14	0.0510	0.0527	0.0527	0.0539	0.0524	0.0496	0.0529	0.0530	0.0498	0.0479	0.0577	0.0558	0.0548	0.0551	0.0527
15	0.0922	0.0819	0.0879	0.1045	0.1130	0.0957	0.0890	0.1107	0.1056	0.1130	0.0959	0.0964	0.1057	0.1085	0.1156
18	0.0417	0.0519	0.0505	0.0407	0.0393	0.0378	0.0450	0.0377	0.0338	0.0336	0.0372	0.0410	0.0394	0.0403	0.0383
27	0.0201	0.0245	0.0232	0.0187	0.0172	0.0185	0.0214	0.0144	0.0175	0.0160	0.0200	0.0205	0.0191	0.0177	0.0162
35	0.1122	0.1227	0.1209	0.1129	0.1073	0.1350	0.1244	0.1358	0.1322	0.1274	0.1050	0.1110	0.1086	0.1069	0.1062
37	0.0106	0.0114	0.0108	0.0098	0.0086	0.0085	0.0107	0.0081	0.0082	0.0076	0.0118	0.0120	0.0103	0.0113	0.0099
38	0.0200	0.0240	0.0229	0.0170	0.0150	0.0163	0.0201	0.0161	0.0156	0.0143	0.0201	0.0210	0.0182	0.0182	0.0150
39	0.0328	0.0333	0.0341	0.0382	0.0351	0.0509	0.0420	0.0553	0.0586	0.0576	0.0309	0.0324	0.0356	0.0340	0.0343
40	0.0603	0.0476	0.0463	0.0486	0.0430	0.0693	0.0564	0.0645	0.0623	0.0605	0.0528	0.0548	0.0549	0.0516	0.0496
41	0.0123	0.0131	0.0130	0.0121	0.0128	0.0109	0.0120	0.0116	0.0107	0.0113	0.0132	0.0128	0.0117	0.0119	0.0117
42	0.0126	0.0085	0.0119	0.0220	0.0298	0.0096	0.0110	0.0161	0.0166	0.0217	0.0177	0.0141	0.0213	0.0223	0.0274
44	0.1053	0.1132	0.1093	0.1018	0.0952	0.0993	0.1100	0.0864	0.0928	0.0865	0.1067	0.1120	0.1018	0.1022	0.0948
45	0.0162	0.0145	0.0164	0.0215	0.0258	0.0172	0.0158	0.0180	0.0181	0.0203	0.0182	0.0175	0.0200	0.0214	0.0232
46	0.0040	0.0002	0.0004	0.0002	0.0001	0.0030	0.0001	0.0008	0.0001	0.0001	0.0004	0.0002	0.0002	0.0002	0.0001
47	0.0021	0.0023	0.0022	0.0019	0.0018	0.0020	0.0019	0.0017	0.0016	0.0014	0.0025	0.0025	0.0020	0.0022	0.0019
48	0.0088	0.0062	0.0069	0.0090	0.0081	0.0141	0.0094	0.0157	0.0145	0.0144	0.0079	0.0086	0.0094	0.0091	0.0088
49	0.0258	0.0283	0.0283	0.0270	0.0268	0.0231	0.0268	0.0209	0.0240	0.0241	0.0266	0.0272	0.0270	0.0269	0.0255
50	0.0247	0.0239	0.0238	0.0242	0.0224	0.0219	0.0232	0.0221	0.0222	0.0219	0.0278	0.0289	0.0258	0.0260	0.0245
51	0.0854	0.0889	0.0847	0.0758	0.0679	0.0820	0.0841	0.0747	0.0784	0.0718	0.0839	0.0838	0.0738	0.0756	0.0714
52	0.0260	0.0178	0.0194	0.0216	0.0208	0.0324	0.0229	0.0316	0.0307	0.0318	0.0180	0.0186	0.0205	0.0198	0.0205
53	0.0224	0.0177	0.0208	0.0327	0.0420	0.0220	0.0210	0.0250	0.0272	0.0337	0.0296	0.0250	0.0300	0.0331	0.0409
54	0.0079	0.0003	0.0006	0.0001	0.0001	0.0041	0.0002	0.0006	0.0001	0.0000	0.0003	0.0001	0.0002	0.0000	0.0000
55	0.0125	0.0120	0.0112	0.0089	0.0079	0.0089	0.0112	0.0087	0.0090	0.0084	0.0109	0.0105	0.0091	0.0091	0.0084
56	0.0040	0.0041	0.0041	0.0029	0.0024	0.0041	0.0033	0.0029	0.0035	0.0029	0.0028	0.0029	0.0029	0.0027	0.0024
57	0.0253	0.0280	0.0281	0.0279	0.0296	0.0204	0.0262	0.0236	0.0231	0.0244	0.0278	0.0257	0.0276	0.0280	0.0285
58	0.0273	0.0216	0.0238	0.0337	0.0402	0.0261	0.0232	0.0279	0.0295	0.0333	0.0363	0.0320	0.0366	0.0365	0.0403
59	0.0020	0.0001	0.0002	0.0000	0.0000	0.0013	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
67	0.0010	0.0002	0.0003	0.0002	0.0003	0.0013	0.0002	0.0004	0.0001	0.0002	0.0002	0.0002	0.0003	0.0002	0.0003
73	0.0009	0.0012	0.0011	0.0008	0.0008	0.0009	0.0008	0.0005	0.0009	0.0008	0.0005	0.0004	0.0002	0.0004	0.0004
78	0.0008	0.0007	0.0010	0.0012	0.0011	0.0017	0.0015	0.0011	0.0024	0.0023	0.0008	0.0011	0.0011	0.0013	0.0012
81	0.0040	0.0025	0.0035	0.0066	0.0093	0.0041	0.0032	0.0046	0.0046	0.0064	0.0063	0.0045	0.0077	0.0069	0.0086
82	0.0004	0.0003	0.0004	0.0008	0.0009	0.0004	0.0004	0.0010	0.0009	0.0009	0.0007	0.0005	0.0006	0.0008	0.0009
83	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

Tabela 4D

Frequência dos grupos alélicos HLA-B, por Cor/Raça, nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-B	Centro-Oeste					Sudeste					Sul				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
07	0.0620	0.0681	0.0655	0.0677	0.0656	0.0657	0.0664	0.0670	0.0679	0.0695	0.0685	0.0783	0.0745	0.0686	0.0694
08	0.0484	0.0531	0.0478	0.0484	0.0437	0.0452	0.0543	0.0522	0.0477	0.0445	0.0415	0.0628	0.0602	0.0473	0.0449
13	0.0146	0.0151	0.0145	0.0121	0.0121	0.0162	0.0177	0.0164	0.0136	0.0133	0.0168	0.0199	0.0184	0.0141	0.0135
14	0.0542	0.0558	0.0538	0.0531	0.0520	0.0467	0.0542	0.0541	0.0552	0.0534	0.0400	0.0492	0.0500	0.0525	0.0524
15	0.0917	0.0863	0.0957	0.1017	0.1086	0.0895	0.0792	0.0850	0.1020	0.1129	0.0888	0.0792	0.0839	0.1055	0.1138
18	0.0434	0.0467	0.0445	0.0409	0.0398	0.0453	0.0550	0.0525	0.0438	0.0409	0.0433	0.0531	0.0528	0.0411	0.0394
27	0.0229	0.0248	0.0213	0.0209	0.0192	0.0200	0.0234	0.0228	0.0193	0.0170	0.0184	0.0276	0.0261	0.0197	0.0185
35	0.1151	0.1181	0.1183	0.1123	0.1104	0.1160	0.1250	0.1206	0.1087	0.1017	0.1158	0.1241	0.1238	0.1114	0.1116
37	0.0097	0.0111	0.0102	0.0099	0.0090	0.0101	0.0116	0.0112	0.0098	0.0085	0.0094	0.0112	0.0109	0.0087	0.0072
38	0.0196	0.0204	0.0203	0.0171	0.0149	0.0199	0.0240	0.0224	0.0163	0.0146	0.0208	0.0261	0.0260	0.0202	0.0176
39	0.0341	0.0347	0.0431	0.0362	0.0384	0.0319	0.0320	0.0306	0.0321	0.0291	0.0377	0.0339	0.0347	0.0417	0.0376
40	0.0553	0.0485	0.0507	0.0486	0.0460	0.0644	0.0429	0.0420	0.0410	0.0361	0.0747	0.0503	0.0477	0.0474	0.0424
41	0.0129	0.0139	0.0117	0.0129	0.0127	0.0119	0.0144	0.0139	0.0128	0.0136	0.0103	0.0114	0.0123	0.0117	0.0124
42	0.0123	0.0115	0.0168	0.0213	0.0285	0.0097	0.0094	0.0126	0.0246	0.0338	0.0065	0.0048	0.0069	0.0198	0.0254
44	0.1088	0.1125	0.1038	0.1038	0.0971	0.1047	0.1124	0.1110	0.1053	0.0967	0.1000	0.1153	0.1120	0.0995	0.0957
45	0.0176	0.0170	0.0183	0.0214	0.0238	0.0151	0.0153	0.0178	0.0231	0.0288	0.0112	0.0117	0.0130	0.0212	0.0248
46	0.0024	0.0002	0.0003	0.0001	0.0001	0.0060	0.0003	0.0004	0.0002	0.0001	0.0115	0.0001	0.0003	0.0001	0.0001
47	0.0022	0.0022	0.0018	0.0019	0.0019	0.0017	0.0023	0.0022	0.0019	0.0018	0.0021	0.0025	0.0025	0.0022	0.0021
48	0.0105	0.0084	0.0107	0.0094	0.0104	0.0083	0.0048	0.0050	0.0063	0.0056	0.0109	0.0065	0.0074	0.0107	0.0097
49	0.0287	0.0293	0.0268	0.0284	0.0279	0.0252	0.0307	0.0311	0.0284	0.0280	0.0227	0.0254	0.0258	0.0255	0.0256
50	0.0262	0.0272	0.0239	0.0258	0.0246	0.0237	0.0254	0.0258	0.0238	0.0222	0.0167	0.0199	0.0208	0.0229	0.0184
51	0.0872	0.0851	0.0802	0.0784	0.0714	0.0854	0.0912	0.0866	0.0740	0.0651	0.0903	0.0888	0.0866	0.0768	0.0669
52	0.0222	0.0184	0.0206	0.0200	0.0227	0.0301	0.0173	0.0177	0.0189	0.0182	0.0416	0.0173	0.0201	0.0230	0.0199
53	0.0190	0.0191	0.0230	0.0284	0.0358	0.0190	0.0193	0.0230	0.0364	0.0466	0.0130	0.0127	0.0146	0.0290	0.0373
54	0.0062	0.0004	0.0004	0.0001	0.0001	0.0129	0.0004	0.0007	0.0002	0.0001	0.0193	0.0002	0.0006	0.0001	0.0001
55	0.0108	0.0106	0.0098	0.0080	0.0081	0.0142	0.0118	0.0110	0.0089	0.0074	0.0149	0.0132	0.0125	0.0095	0.0089
56	0.0029	0.0033	0.0032	0.0028	0.0021	0.0051	0.0037	0.0036	0.0026	0.0023	0.0053	0.0053	0.0053	0.0034	0.0027
57	0.0275	0.0288	0.0288	0.0285	0.0278	0.0238	0.0279	0.0287	0.0297	0.0316	0.0211	0.0290	0.0276	0.0288	0.0299
58	0.0241	0.0240	0.0262	0.0321	0.0352	0.0226	0.0222	0.0253	0.0347	0.0431	0.0164	0.0170	0.0177	0.0299	0.0390
59	0.0018	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0033	0.0001	0.0002	0.0000	0.0000	0.0045	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
67	0.0008	0.0002	0.0004	0.0001	0.0001	0.0015	0.0002	0.0003	0.0003	0.0004	0.0022	0.0001	0.0003	0.0003	0.0002
73	0.0012	0.0009	0.0010	0.0008	0.0007	0.0012	0.0016	0.0013	0.0011	0.0009	0.0011	0.0009	0.0010	0.0006	0.0007
78	0.0010	0.0008	0.0010	0.0009	0.0010	0.0007	0.0007	0.0008	0.0009	0.0009	0.0007	0.0004	0.0013	0.0005	0.0008
81	0.0026	0.0032	0.0046	0.0055	0.0075	0.0028	0.0027	0.0037	0.0075	0.0104	0.0019	0.0015	0.0018	0.0061	0.0100
82	0.0002	0.0002	0.0005	0.0006	0.0007	0.0003	0.0003	0.0004	0.0008	0.0011	0.0001	0.0002	0.0002	0.0005	0.0007
83	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

Tabela 4E

Frequência dos grupos alélicos HLA-DRB1, por Cor/Raça, em uma amostra de 2.491.956 doadores voluntários de medula óssea do Brasil cadastrados no REDOME e nas Regiões Norte e Nordeste no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-DRB1	REDOME					Norte					Nordeste				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
01	0.0982	0.1034	0.1009	0.0937	0.0901	0.0935	0.0969	0.0873	0.0854	0.0831	0.1014	0.1007	0.0914	0.0937	0.0900
03	0.0872	0.0971	0.0978	0.0974	0.1047	0.0722	0.0899	0.0830	0.0784	0.0827	0.0892	0.0898	0.0943	0.0939	0.0964
04	0.1381	0.1253	0.1248	0.1266	0.1138	0.1506	0.1389	0.1600	0.1479	0.1419	0.1332	0.1366	0.1304	0.1295	0.1212
07	0.1194	0.1331	0.1312	0.1243	0.1201	0.1172	0.1262	0.1095	0.1133	0.1087	0.1273	0.1312	0.1280	0.1248	0.1194
08	0.0659	0.0566	0.0603	0.0721	0.0703	0.0887	0.0717	0.0953	0.0966	0.0948	0.0643	0.0661	0.0714	0.0697	0.0717
09	0.0271	0.0144	0.0159	0.0204	0.0217	0.0300	0.0184	0.0234	0.0255	0.0273	0.0176	0.0166	0.0196	0.0200	0.0218
10	0.0194	0.0186	0.0190	0.0216	0.0226	0.0176	0.0194	0.0174	0.0207	0.0216	0.0212	0.0210	0.0208	0.0226	0.0239
11	0.1113	0.1284	0.1253	0.1079	0.1125	0.0957	0.1079	0.0918	0.0947	0.0974	0.1102	0.1042	0.1025	0.1060	0.1074
12	0.0191	0.0153	0.0161	0.0171	0.0200	0.0144	0.0140	0.0148	0.0137	0.0152	0.0167	0.0145	0.0185	0.0168	0.0179
13	0.1313	0.1340	0.1317	0.1346	0.1373	0.1239	0.1317	0.1179	0.1225	0.1269	0.1421	0.1433	0.1367	0.1405	0.1410
14	0.0444	0.0420	0.0424	0.0430	0.0398	0.0581	0.0489	0.0588	0.0617	0.0581	0.0401	0.0418	0.0432	0.0406	0.0412
15	0.1050	0.0930	0.0953	0.1014	0.1108	0.0900	0.0902	0.0849	0.0833	0.0867	0.1038	0.0969	0.1016	0.1044	0.1106
16	0.0335	0.0387	0.0394	0.0400	0.0364	0.0480	0.0458	0.0561	0.0564	0.0557	0.0329	0.0372	0.0418	0.0376	0.0374

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

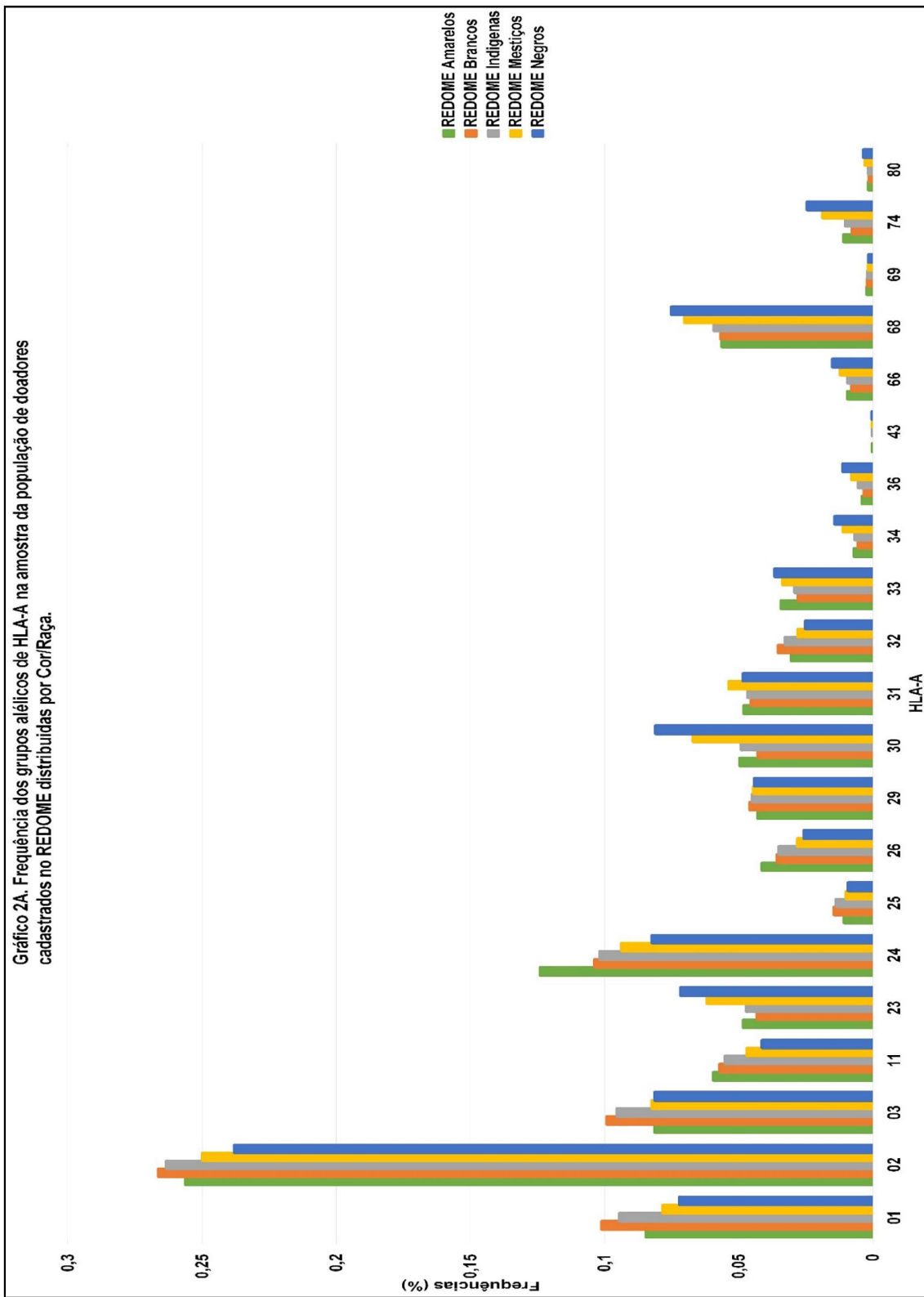
Tabela 4F

Frequência dos grupos alélicos HLA-DRB1, por Cor/Raça, nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul no período de 2003 até Julho de 2014.

HLA-DRB1	Centro-Oeste					Sudeste					Sul				
	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N	A	B	I	M	N
01	0.0958	0.1025	0.0945	0.0947	0.0905	0.0974	0.1041	0.1021	0.0969	0.0914	0.0935	0.1043	0.1040	0.0940	0.0912
03	0.0978	0.1003	0.0984	0.1026	0.1055	0.0869	0.0999	0.1000	0.1063	0.1127	0.0738	0.0959	0.0966	0.0998	0.1036
04	0.1362	0.1299	0.1300	0.1277	0.1225	0.1397	0.1199	0.1194	0.1159	0.1029	0.1487	0.1262	0.1270	0.1240	0.1139
07	0.1283	0.1346	0.1253	0.1276	0.1205	0.1144	0.1345	0.1347	0.1278	0.1230	0.1018	0.1324	0.1303	0.1257	0.1186
08	0.0649	0.0592	0.0671	0.0676	0.0696	0.0635	0.0522	0.0560	0.0634	0.0643	0.0764	0.0571	0.0592	0.0754	0.0719
09	0.0270	0.0175	0.0199	0.0197	0.0214	0.0325	0.0133	0.0147	0.0187	0.0205	0.0403	0.0141	0.0151	0.0200	0.0220
10	0.0201	0.0204	0.0217	0.0218	0.0224	0.0187	0.0196	0.0200	0.0217	0.0229	0.0152	0.0161	0.0167	0.0194	0.0201
11	0.1022	0.1118	0.1089	0.1044	0.1049	0.1158	0.1371	0.1312	0.1148	0.1184	0.1110	0.1306	0.1291	0.1124	0.1172
12	0.0188	0.0148	0.0162	0.0160	0.0188	0.0211	0.0154	0.0162	0.0189	0.0219	0.0211	0.0157	0.0154	0.0169	0.0206
13	0.1286	0.1363	0.1310	0.1364	0.1379	0.1253	0.1341	0.1342	0.1365	0.1388	0.1198	0.1311	0.1282	0.1298	0.1331
14	0.0477	0.0433	0.0511	0.0445	0.0455	0.0452	0.0404	0.0392	0.0362	0.0335	0.0502	0.0429	0.0434	0.0431	0.0422
15	0.0985	0.0927	0.0963	0.0992	0.1040	0.1059	0.0905	0.0948	0.1078	0.1183	0.1160	0.0954	0.0950	0.1000	0.1074
16	0.0340	0.0368	0.0396	0.0377	0.0364	0.0335	0.0389	0.0376	0.0350	0.0314	0.0323	0.0384	0.0399	0.0396	0.0382

A=Amarelos/Asiáticos, B=Branços, I=Indígenas, M=Mestiços/Pardos, N=Negros

Gráfico 2A. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça.



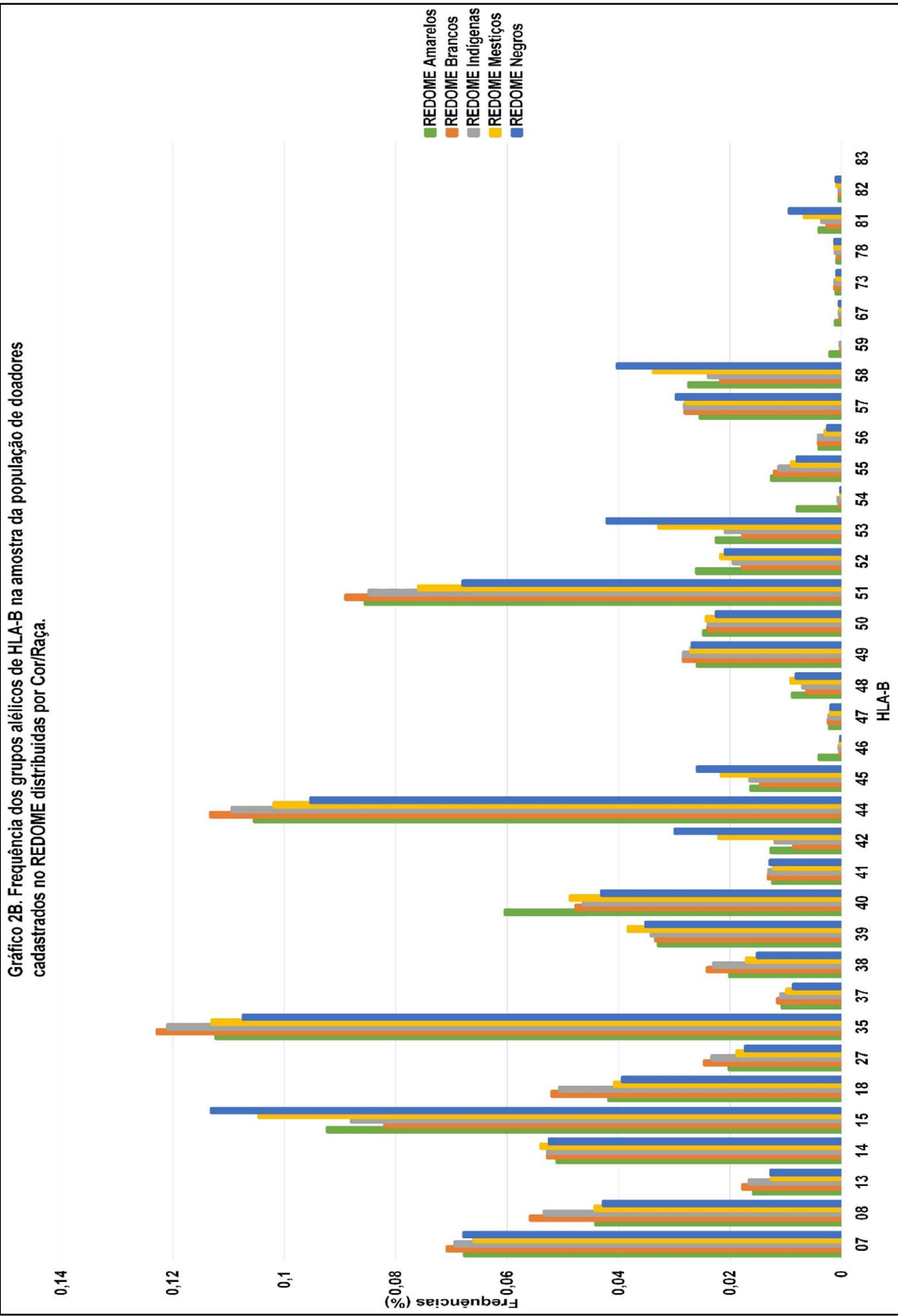


Gráfico 2C. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça.

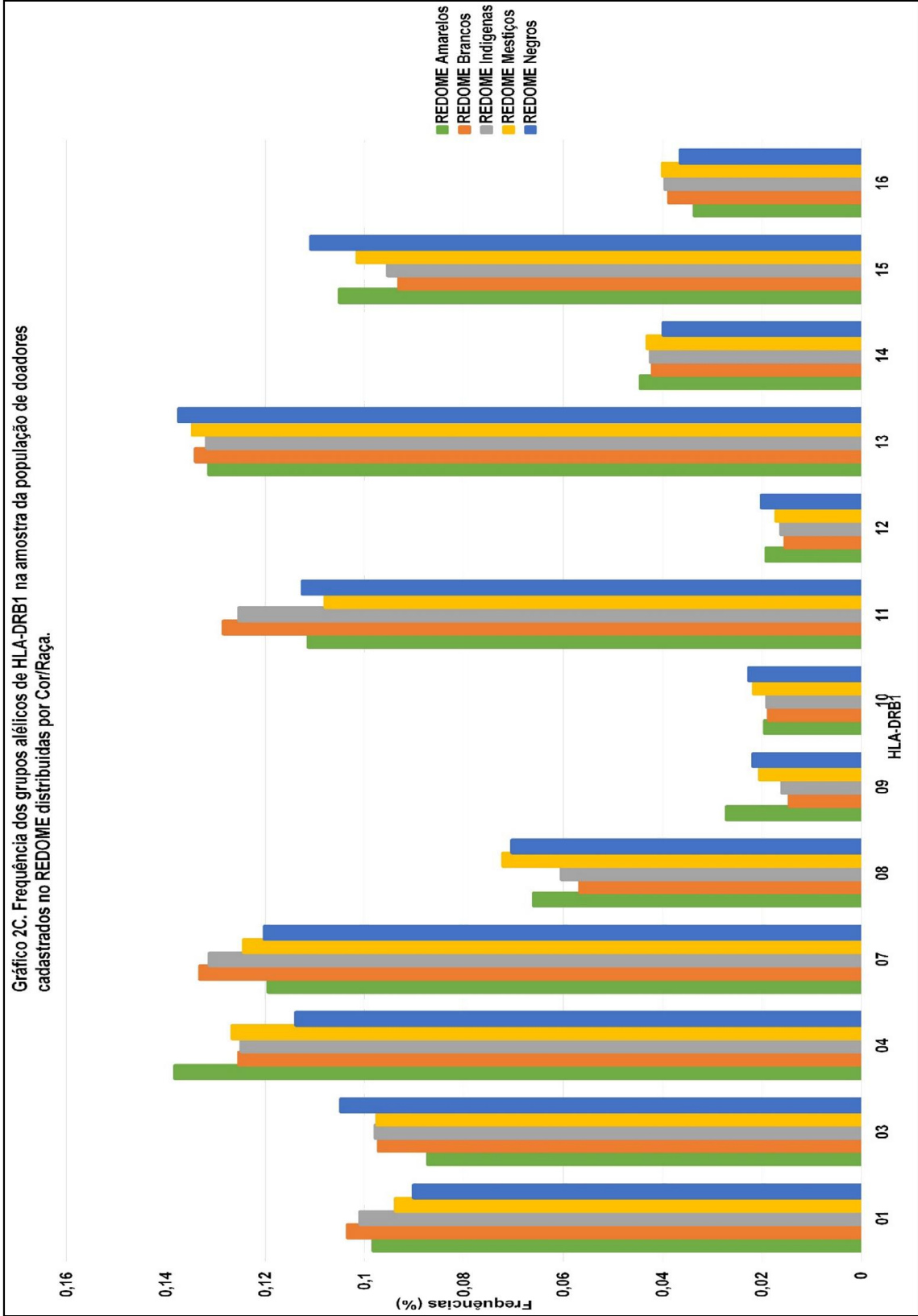


Gráfico 3A. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na Região Norte.

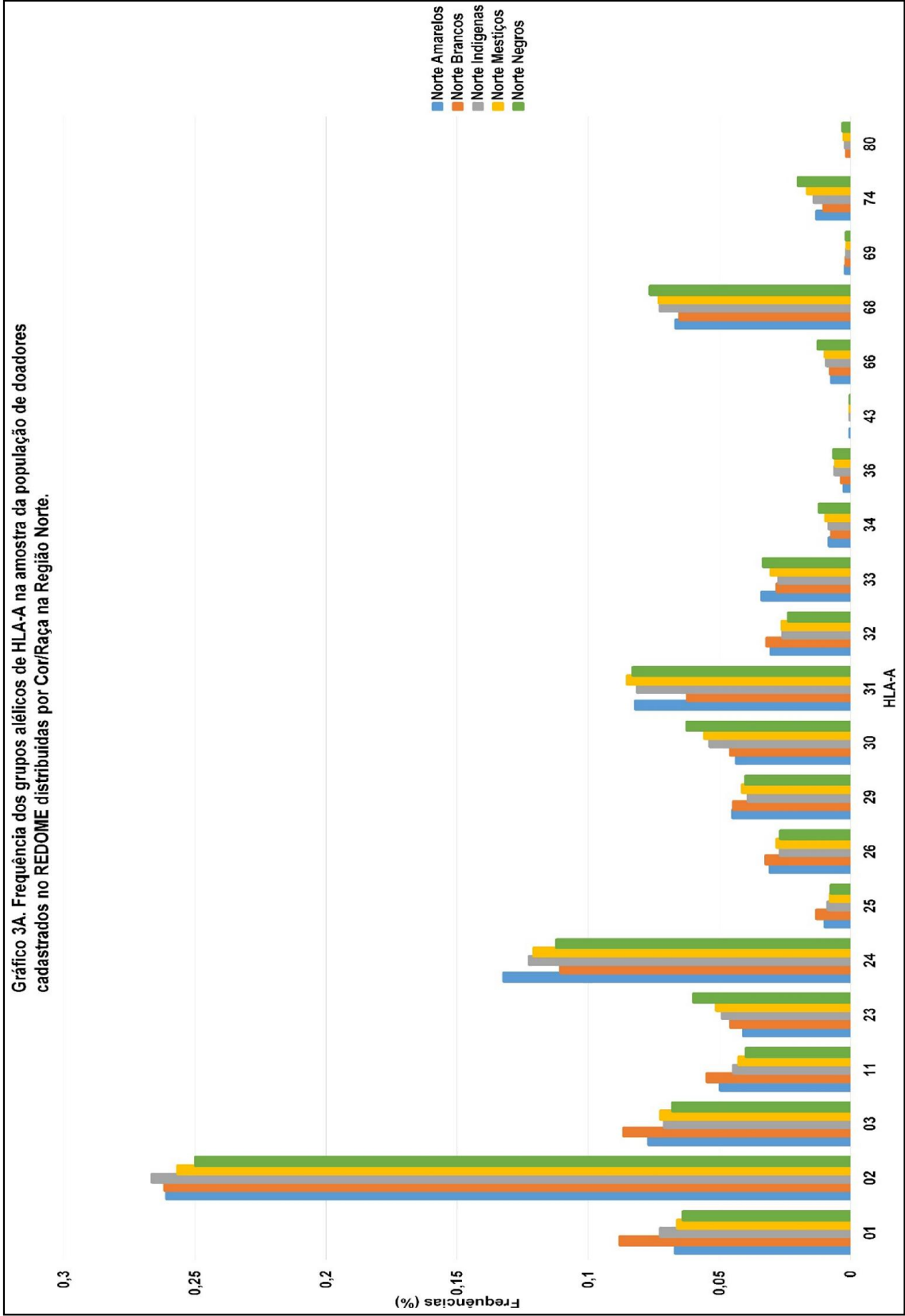
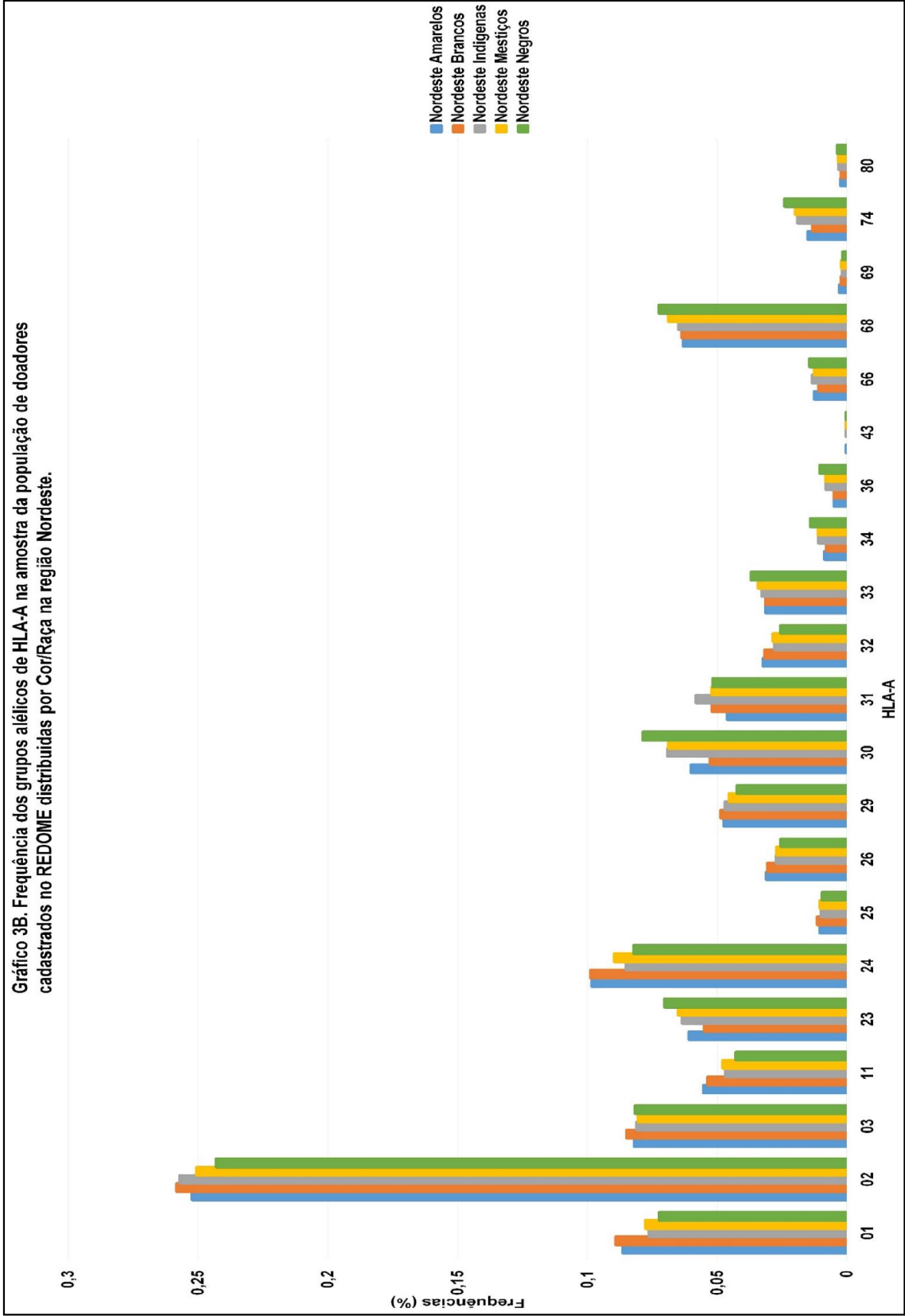


Gráfico 3B. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Nordeste.



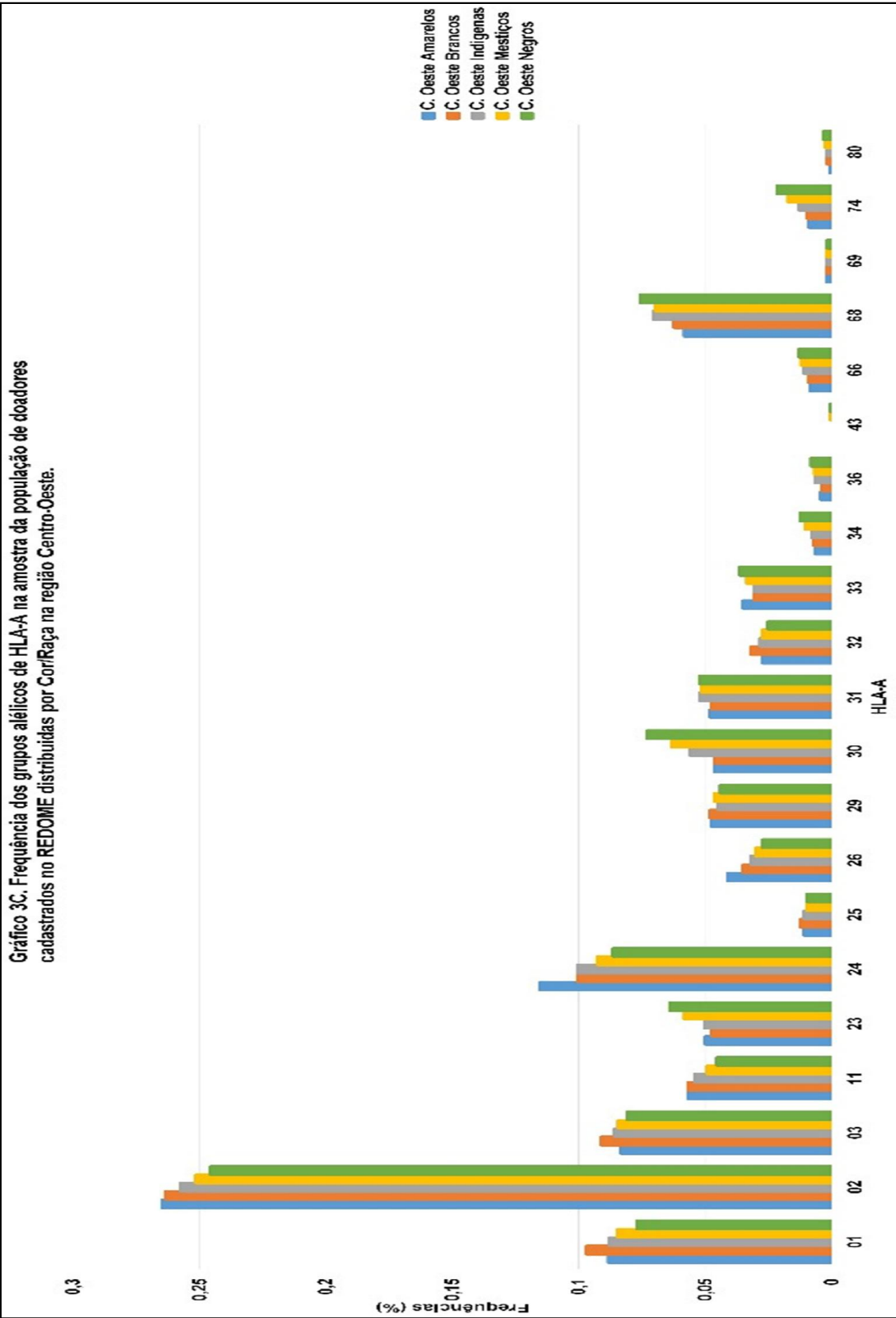


Gráfico 3D. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Sudeste.

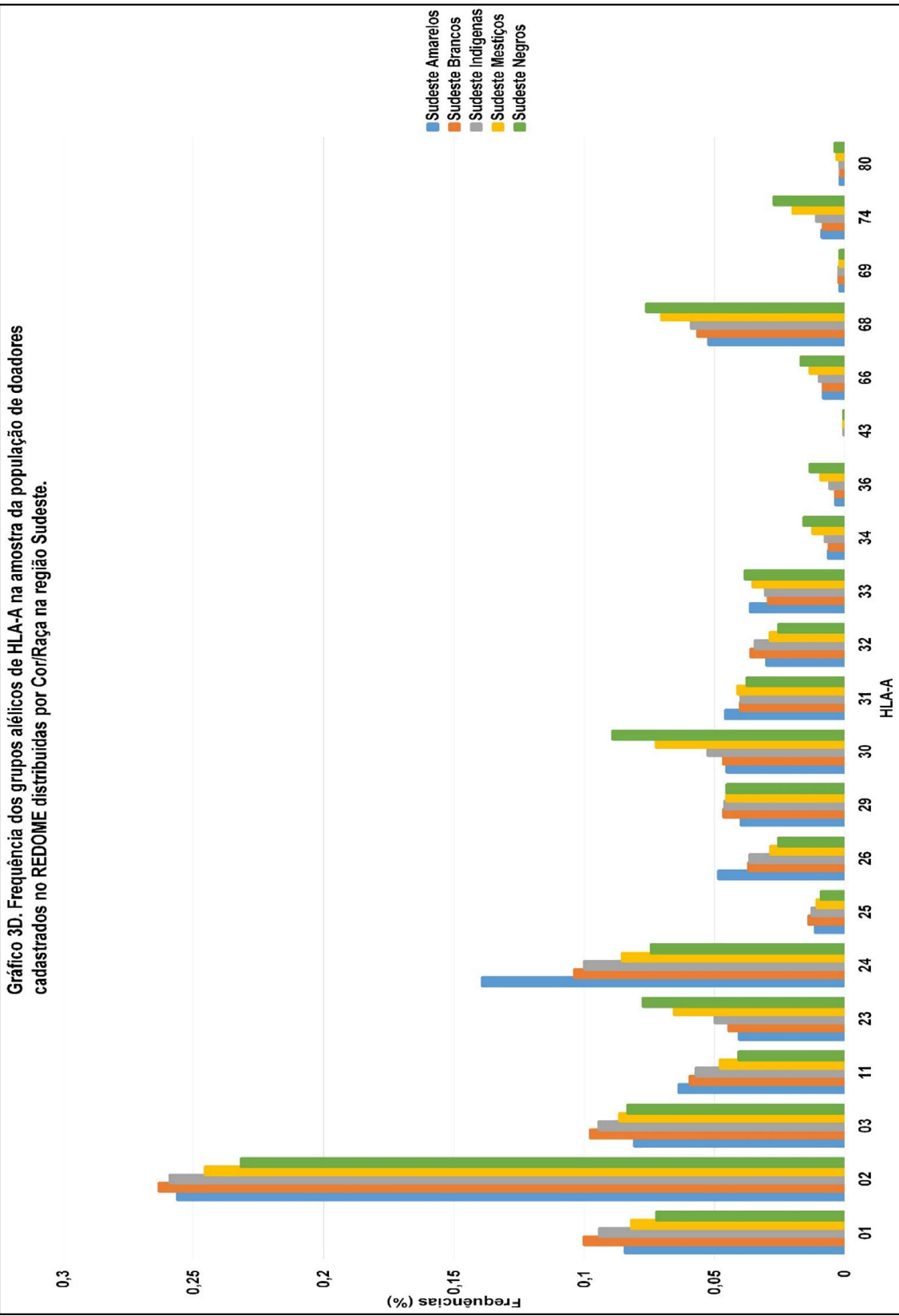


Gráfico 3E. Frequência dos grupos alélicos de HLA-A na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Sul.

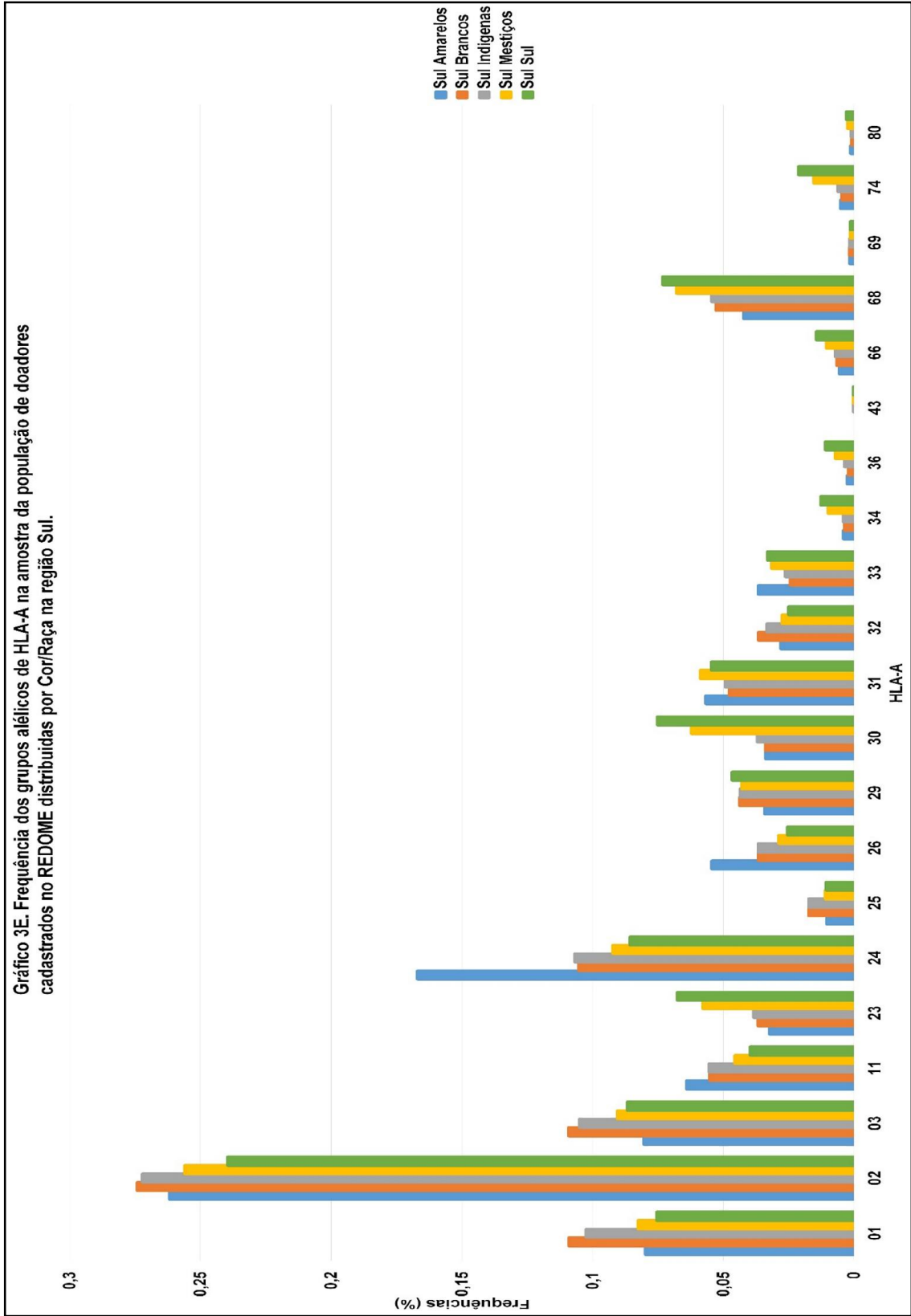


Gráfico 4A. Frequência dos grupos alélicos de HLA-B na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Norte.

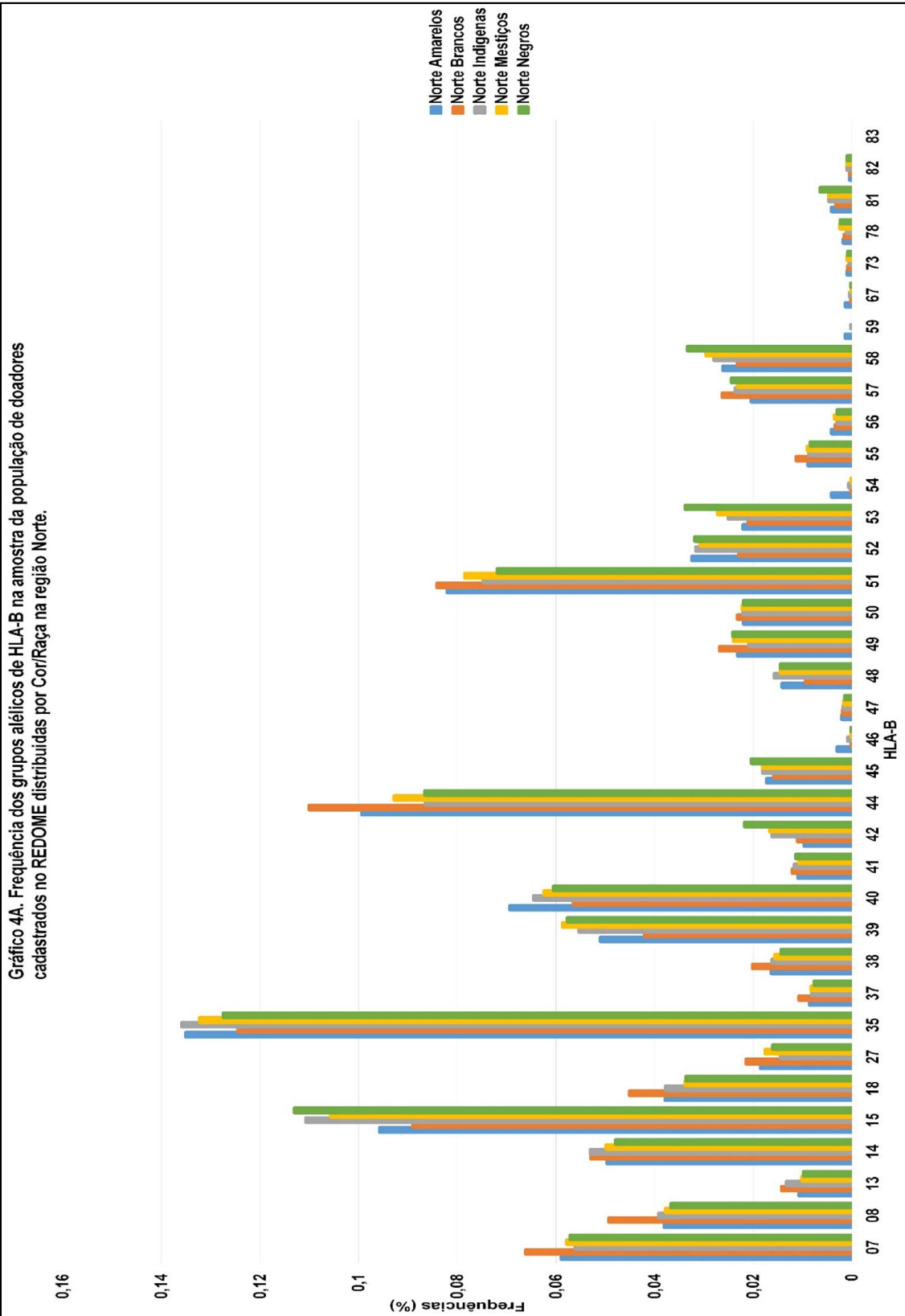


Gráfico 4B. Frequência dos grupos alélicos de HLA-B na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Nordeste.

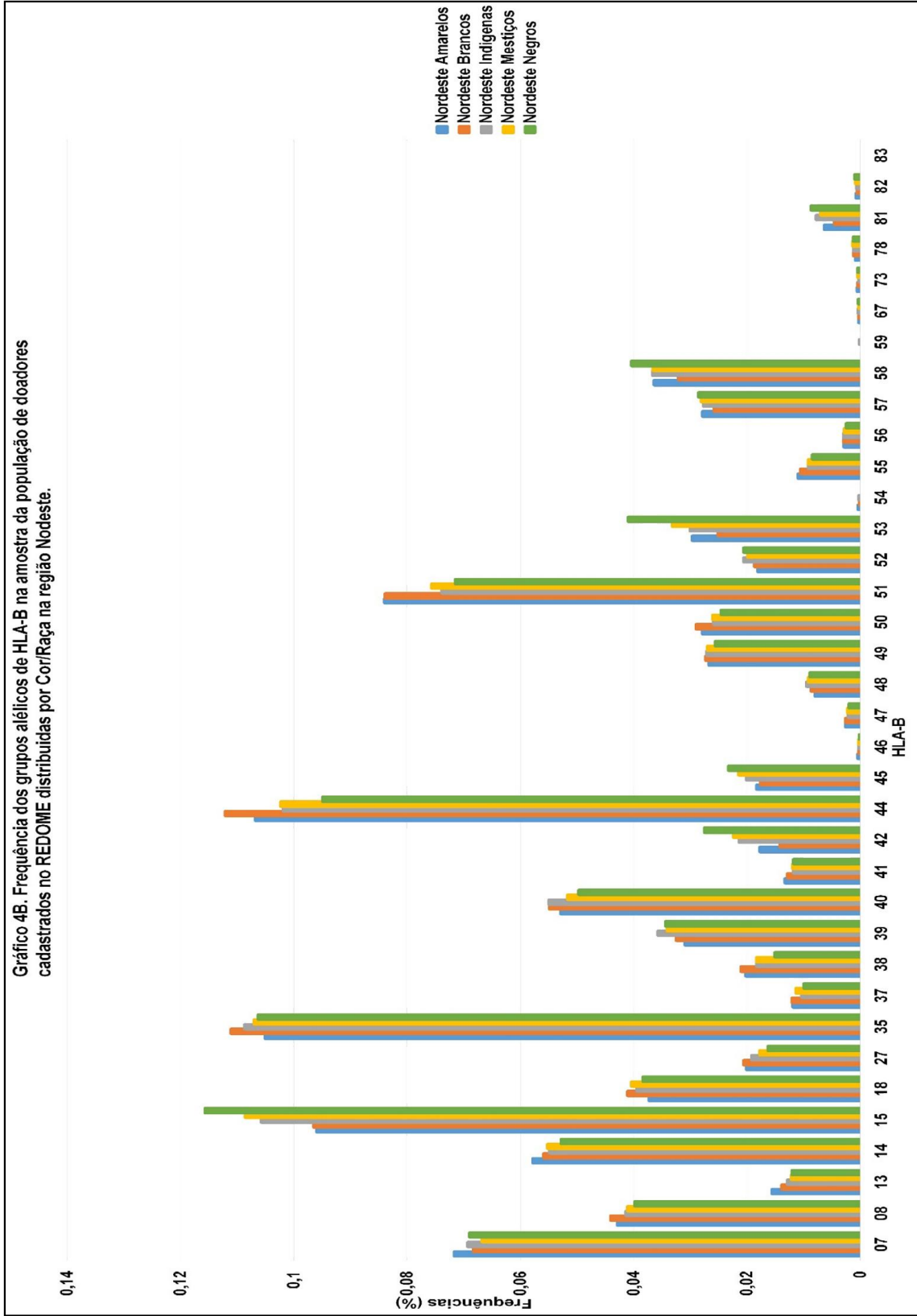
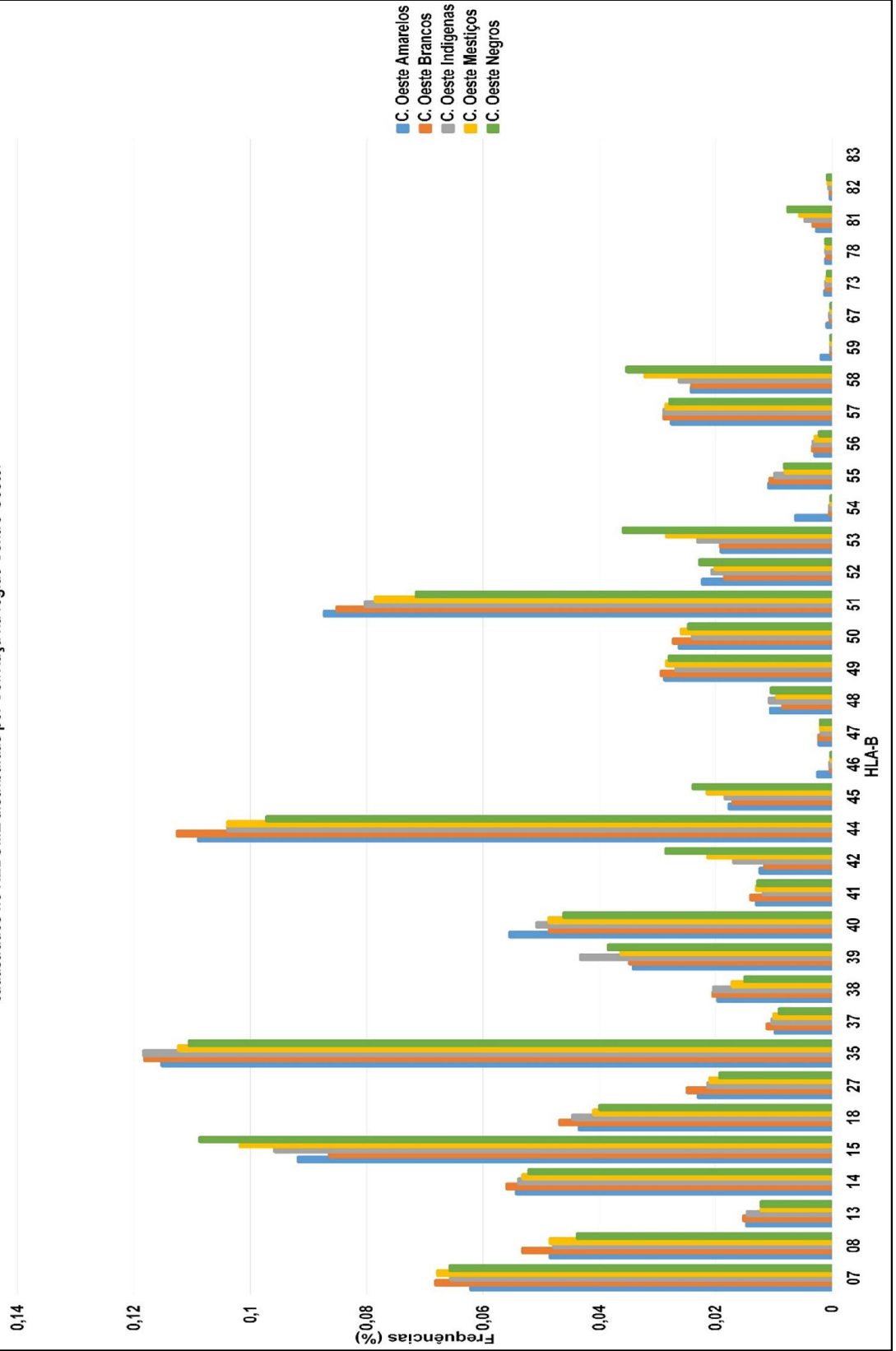


Gráfico 4C. Frequência dos grupos alélicos de HLA-B na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Centro-Oeste.



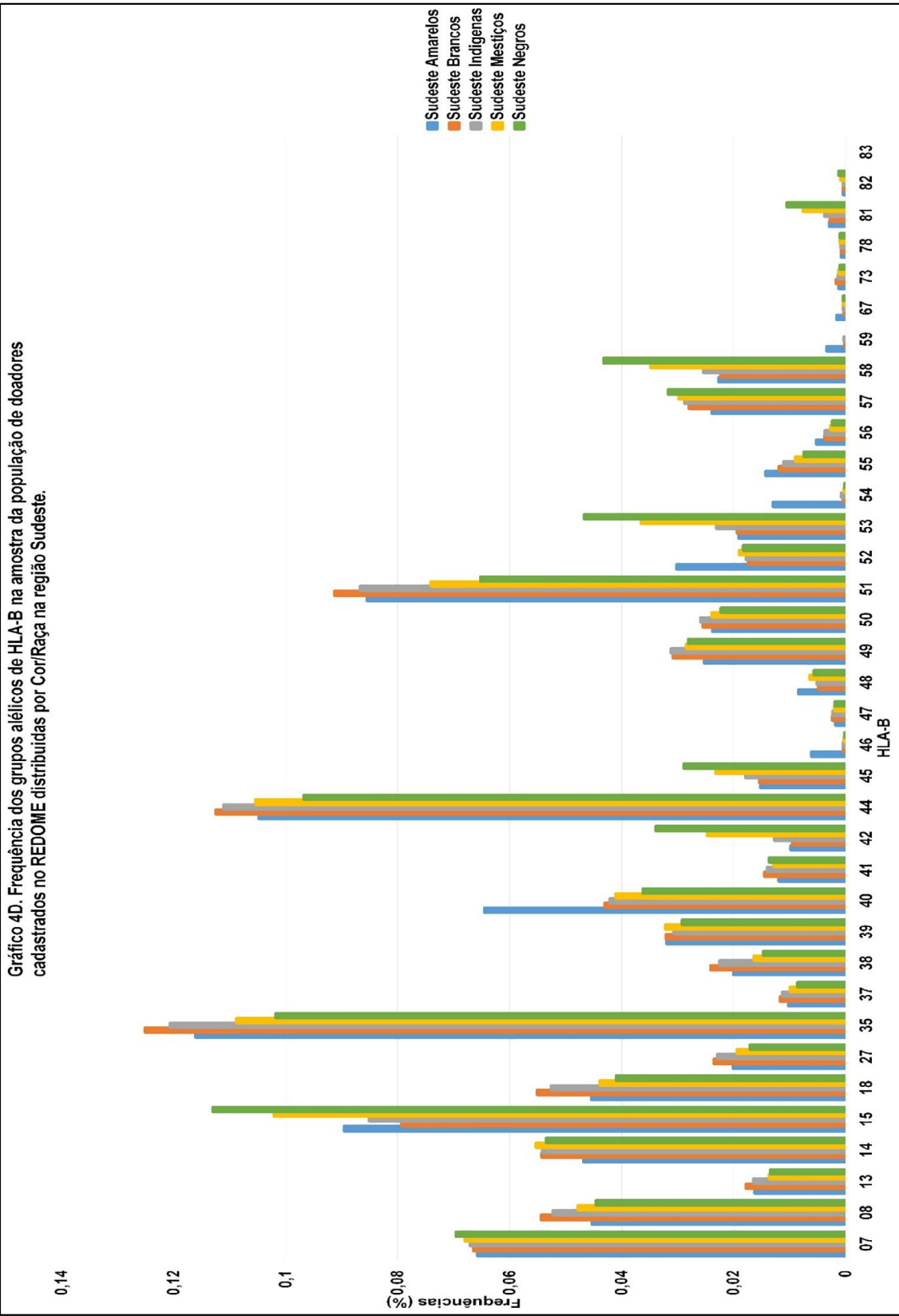


Gráfico 4E. Frequência dos grupos alélicos de HLA-B na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Sul.

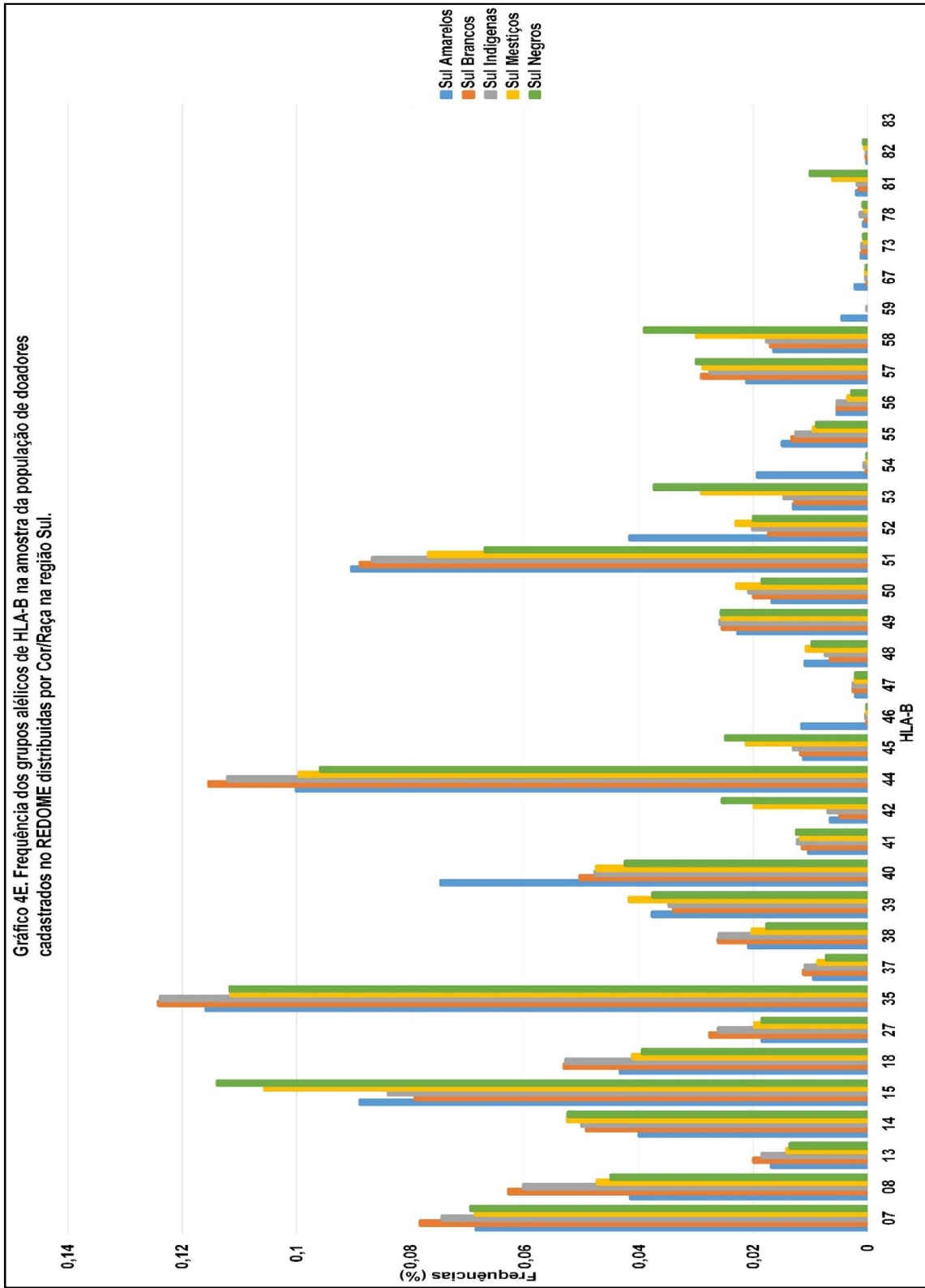


Gráfico 5A. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Norte.

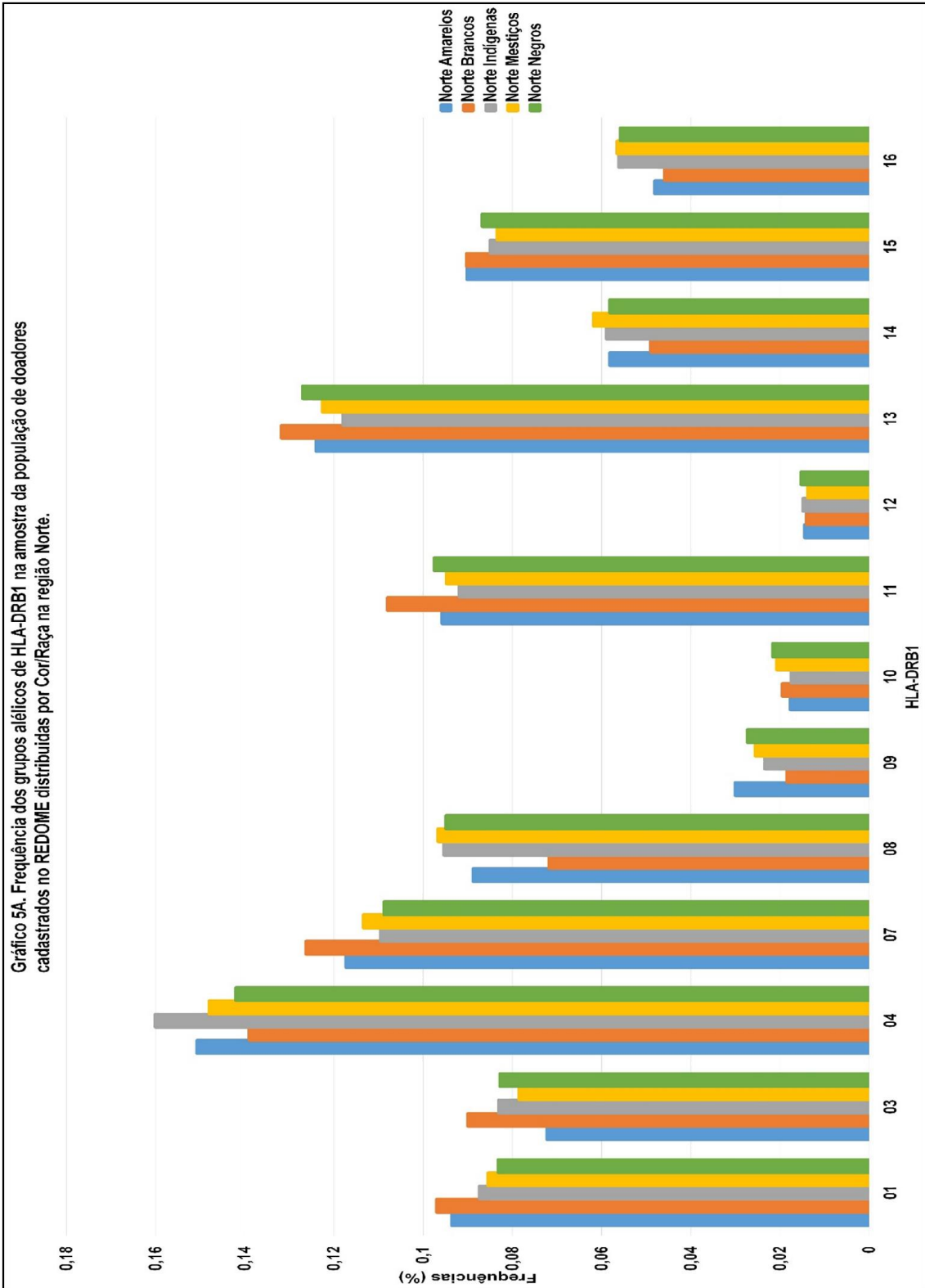


Gráfico 5B. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Nordeste.

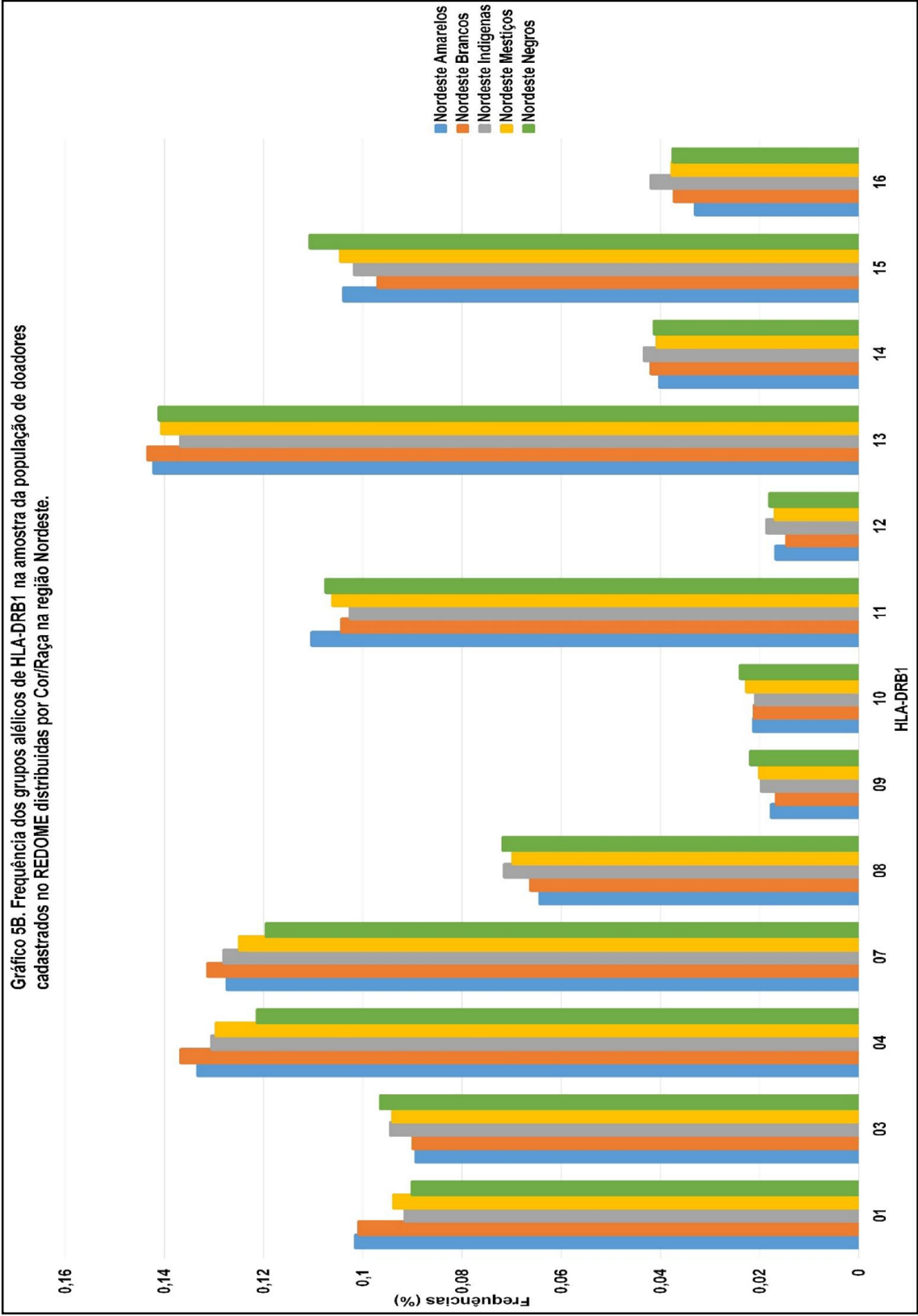


Gráfico 5C. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Centro-Oeste.

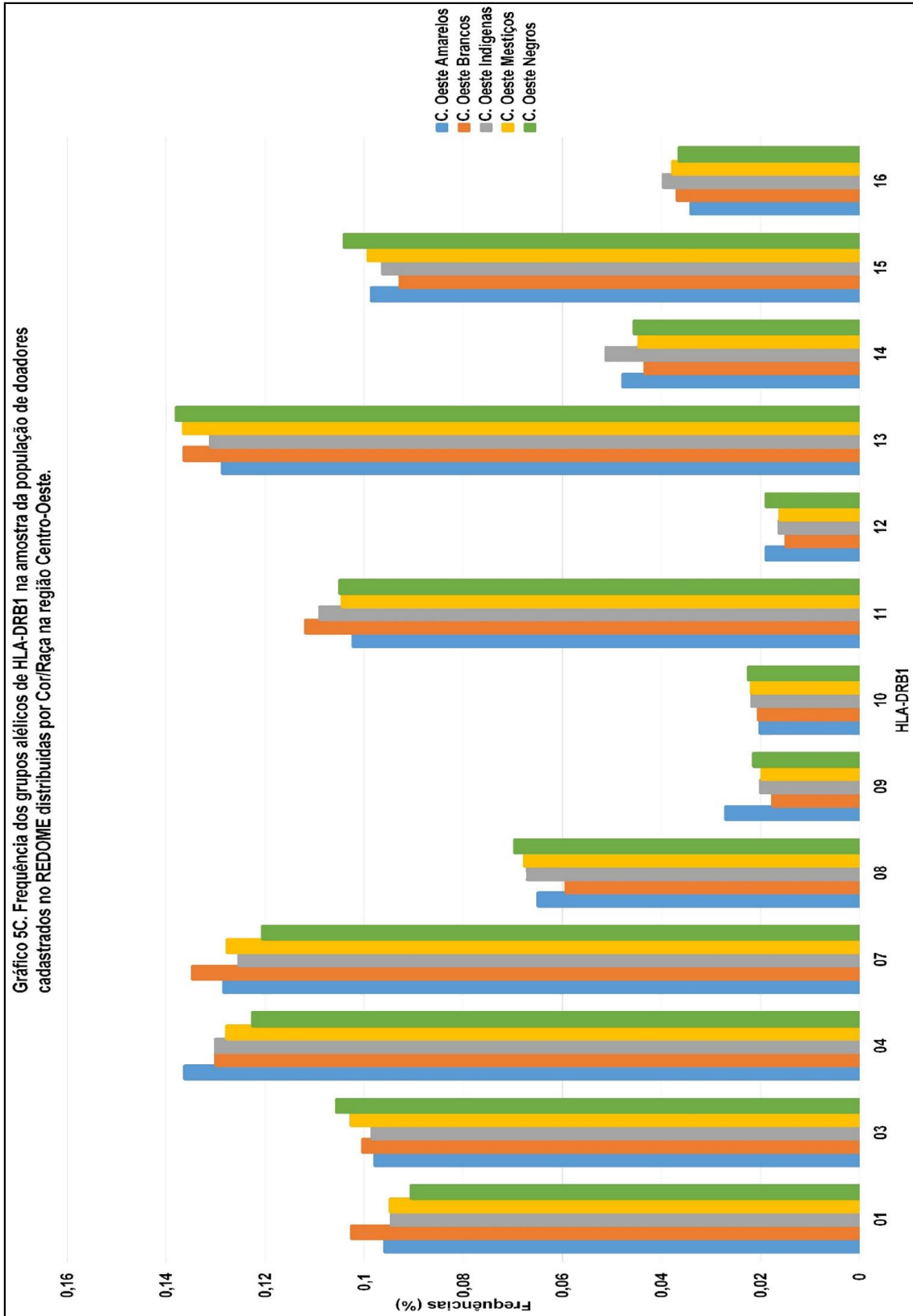


Gráfico 5C. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Centro-Oeste.

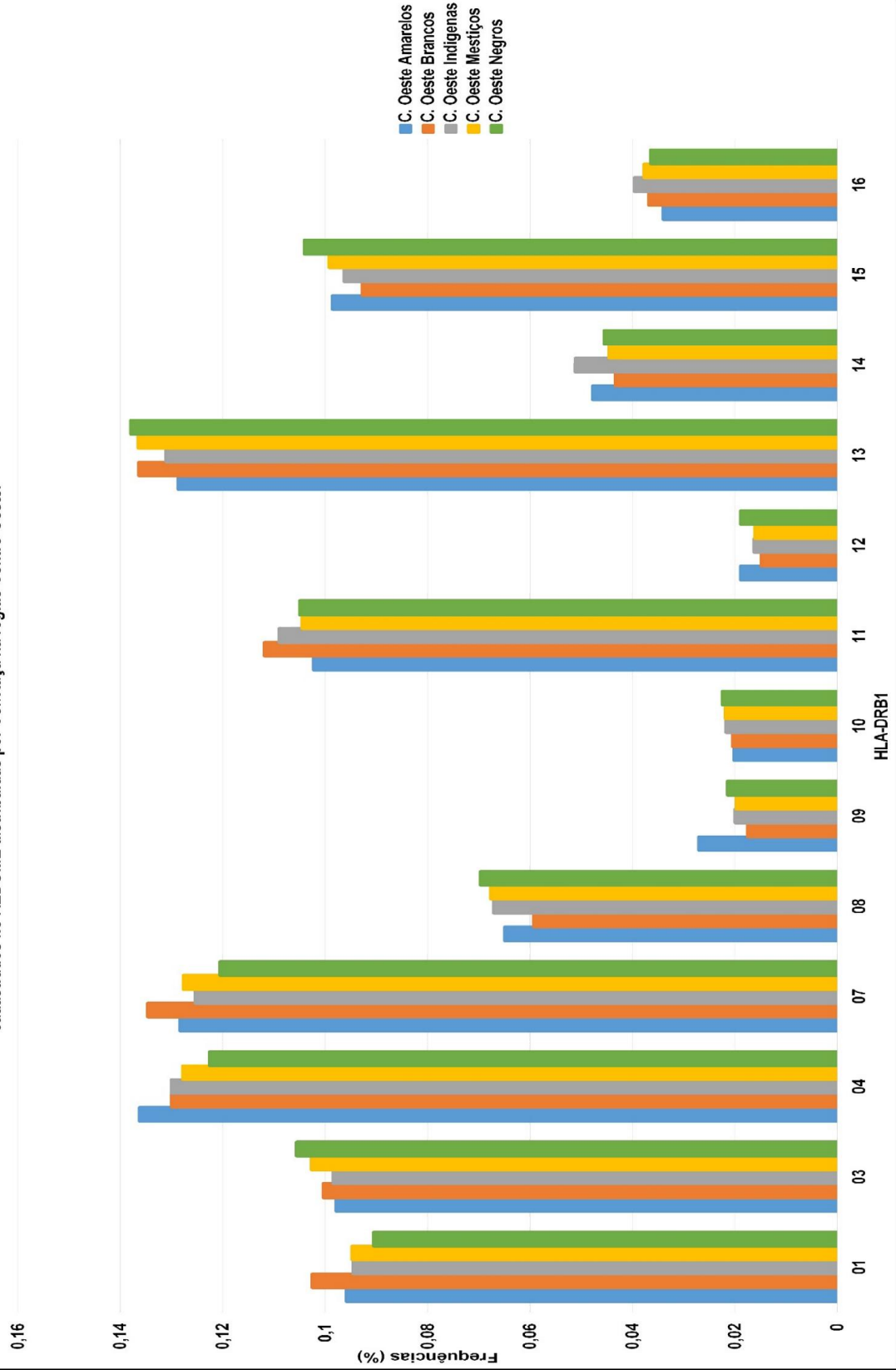
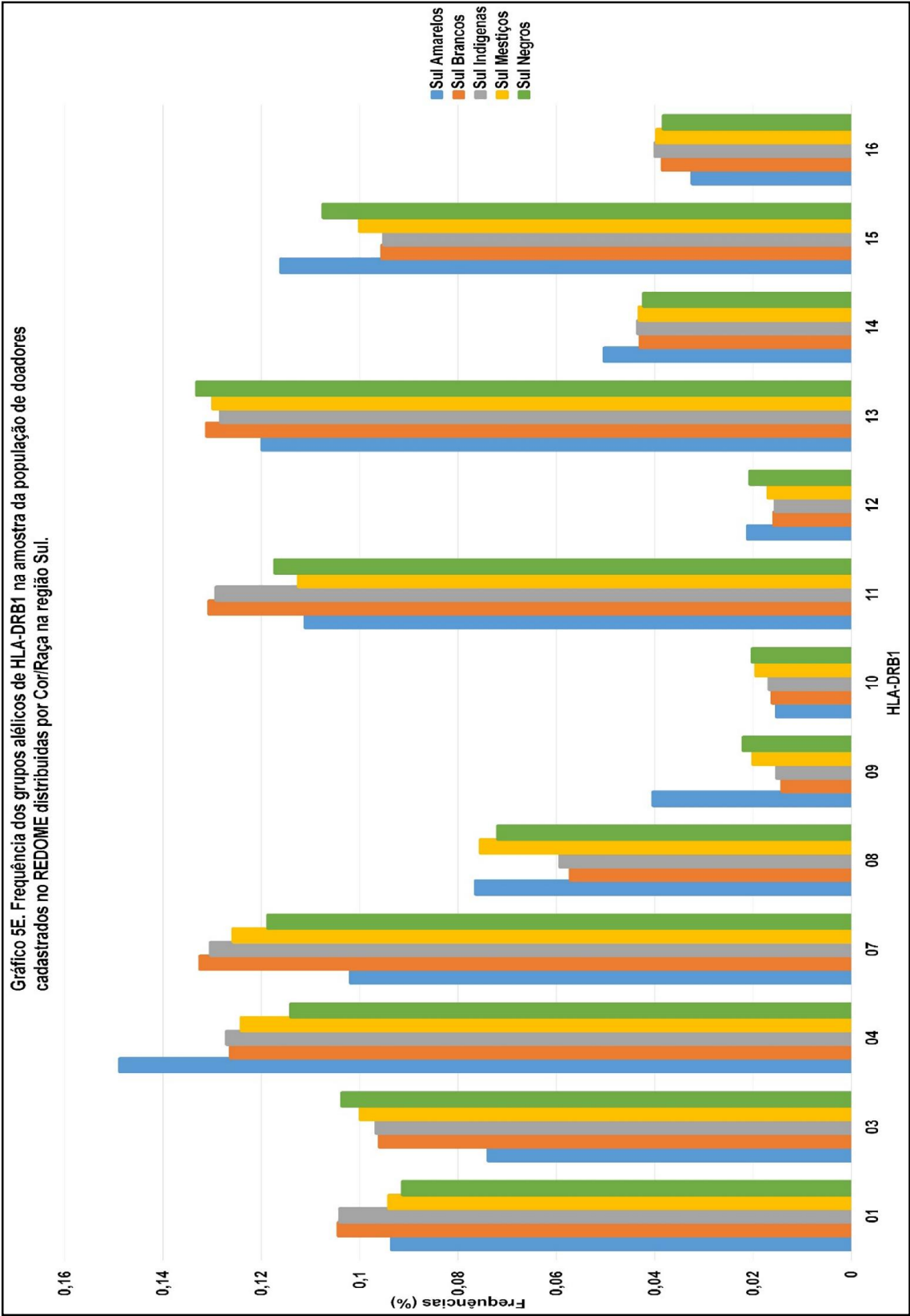


Gráfico 5E. Frequência dos grupos alélicos de HLA-DRB1 na amostra da população de doadores cadastrados no REDOME distribuídas por Cor/Raça na região Sul.



4.2. Frequências Haplótípicas

4.2.1. REDOME e Regiões Geopolíticas do Brasil

3.784 haplótipos HLA-A-B-DRB1 foram identificados e calculados pelo algoritmo EM para a amostra do REDOME (disponível *online* em www.imunogenetica.org). O haplótipo mais frequente no REDOME é o A*01-B*08-DRB1*03 com 2,1% de ocorrência na amostra total e é claramente o haplótipo predominante em todas as amostras analisadas neste estudo e também temos o haplótipo A*29-B*44-DRB1*07 com 1,4% seguido por A*03-B*07-DRB1*15 com 1,0%. Nas Regiões Norte, Nordeste, C. Oeste, Sudeste e Sul foram encontrados 3.517, 3.438, 3.614, 3.798 e 3.544 haplótipos, respectivamente.

A Região Norte é a única região que possui um haplótipo diferente na terceira colocação com A*31-B*39-DRB1*08 (0,8%). A partir do quarto haplótipo em diante no REDOME e nas Regiões brasileiras, diferentes haplótipos são listados em diferentes ordens. A **Tabela 5** mostra uma lista dos 20 haplótipos mais frequentes no REDOME e nas 5 diferentes regiões do Brasil.

Tabela 5

Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME e nas Regiões Geopolíticas do Brasil.

REDOME	freq.	Norte	freq.	Nordeste	freq.
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0219	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0156	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0156
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0148	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0132	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0137
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0104	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0084	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0092
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0084	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0079	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0086
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*24-B*35-DRB1*08	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0081
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0073	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0077	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0066
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0072	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0069	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0064
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0069	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0066	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0061
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0068	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0065	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0061
HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0062	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0063	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0060
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0061	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0063	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0058
HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0059	HLA-A*31-B*39-DRB1*04	0.0059	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0058
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0055	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0057
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0057	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0055	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0052
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0054	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0055	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0052
HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0054	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0055	HLA-A*02-B*14-DRB1*01	0.0052
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0053	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0053	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0051
HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0052	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0052	HLA-A*24-B*07-DRB1*15	0.0047

C. Oeste	freq.	Sudeste	freq.	Sul	freq.
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0208	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0213	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0291
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0152	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0150	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0153
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0091	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0094	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0141
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0088	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0083	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0096
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0077	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0081	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0094
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0073	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0071	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0090
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0069	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0069	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0078
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0067	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0067	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0074
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0064	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0067	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0072
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0063	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0066	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0071
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0060	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0063	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0071
HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0059	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0061	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0066
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0059	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0061	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0062
HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0058	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0060	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0059
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0051	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0059	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0058
HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0048	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0055	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0057
HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0046	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0055	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0056
HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0044	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0052	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0055

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenetica.org.

4.2.2 REDOME por Cor/raça e Regiões do Brasil por Cor/raça

Para as amostras do REDOME que foram subdivididas por cor/raça em Amarelos, Brancos, Indígenas, mestiços e Negros foram encontrados 3.703, 3.626, 3.748, 3.705 e 3.821 haplótipos, respectivamente. Quando estratificamos a amostra do REDOME e as amostras regionais por cor/raça, foi verificado que o haplótipo A*01-B*08-DRB1*03 é também predominante nestas amostras com exceção dos Amarelos (Nordeste e Sul) que apresentam A*29-B*44-DRB1*07 e A*24-B*52-DRB1*15, respectivamente. Na segunda colocação está o haplótipo A*29-B*44-DRB1*07 e em amostras como Amarelos (Nordeste e Sul), A*01-B*08-DRB1*03 está na segunda colocação em ambas as amostras. A **Tabela 6** mostra uma lista dos 20 haplótipos mais frequentes no REDOME por cor/raça e nas Regiões do Brasil, também, por cor/raça.

Tabela 6A

Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça (N=2.491.956).

Amarelos	freq	Branços	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0220	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0254	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0231	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0166	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0151
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0153	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0161	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0149	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0131	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0117
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0098	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0118	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0108	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0082	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0074
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0085	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0090	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0082	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0080	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0069
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0082	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0083	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0079	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0075	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0069
HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0073	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0081	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0077	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0065	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0064
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0073	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0079	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0074	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0063	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0062
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0068	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0077	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0071	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0060	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0058
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0067	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0071	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0071	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0060	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0058
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0066	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0070	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0065	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0056	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0053
HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0065	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0068	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0063	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0054	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0051
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0065	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0063	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0061	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0053	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0051
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0064	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0061	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0059	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0052	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0048
HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0060	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0061	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0058	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0052	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0048
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0059	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0060	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0052	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0047
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0056	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0060	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0058	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0051	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0046
HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0055	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0056	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0049	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0046
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0055	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0057	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0055	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0048	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0043
HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0054	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0055	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0054	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0044	HLA-A*68-B*15-DRB1*03	0.0043
HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0047	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0050	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0048	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0044	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0039

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenética.org.

Tabela 6B - Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça na Região Norte.

Amarelos	freq	Brancos	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0166	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0206	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0156	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0134	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0123
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0141	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0150	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0101	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0130	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0107
HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0089	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0104	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0089	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0101	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0100
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0083	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0091	HLA-A*24-B*35-DRB1*08	0.0088	HLA-A*24-B*35-DRB1*08	0.0093	HLA-A*24-B*35-DRB1*08	0.0084
HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0079	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0076	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0086	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0075	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0068
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0078	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0071	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0082	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0070	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0067
HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0077	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0070	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0081	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0067	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0065
HLA-A*31-B*35-DRB1*08	0.0076	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0069	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0067	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0063
HLA-A*24-B*35-DRB1*14	0.0075	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0064	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0077	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0064	HLA-A*31-B*39-DRB1*04	0.0062
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0073	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0062	HLA-A*31-B*39-DRB1*04	0.0074	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0064	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0062
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0070	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0061	HLA-A*02-B*35-DRB1*04	0.0071	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0062	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0061
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0070	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0058	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0070	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0061	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0061
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0069	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0057	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0070	HLA-A*31-B*39-DRB1*04	0.0061	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0059
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0069	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0057	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0069	HLA-A*24-B*35-DRB1*14	0.0058	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0058
HLA-A*24-B*52-DRB1*15	0.0068	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0056	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0061	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0057	HLA-A*31-B*35-DRB1*08	0.0056
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0067	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0054	HLA-A*24-B*40-DRB1*16	0.0060	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0057	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0054
HLA-A*31-B*39-DRB1*04	0.0063	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0052	HLA-A*02-B*35-DRB1*08	0.0059	HLA-A*02-B*35-DRB1*04	0.0055	HLA-A*02-B*35-DRB1*04	0.0052
HLA-A*02-B*51-DRB1*07	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0050	HLA-A*24-B*35-DRB1*04	0.0057	HLA-A*31-B*35-DRB1*08	0.0054	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0051
HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0057	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0049	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0057	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0051	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0049
HLA-A*24-B*15-DRB1*04	0.0056	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0048	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0056	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0051	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0049

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenetica.org.

Tabela 6C - Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça na Região Nordeste.

Amarelos	freq	Brancos	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0164	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0173	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0144	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0148	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0135
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0140	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0156	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0141	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0127	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0114
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0103	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0098	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0105	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0085	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0079
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0099	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0095	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0084	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0084	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0073
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0085	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0087	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0071
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0074	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0071	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0072	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0064	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0064
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0072	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0067	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0070	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0063	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0064
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0069	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0067	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0060	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0061	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0057
HLA-A*02-B*14-DRB1*01	0.0062	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0064	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0060	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0060	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0057
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0061	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0063	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0057	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0056
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0056	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0062	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0056	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0054
HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0056	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0062	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0055	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0055	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0054
HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0056	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0060	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0054	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0054	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0053
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0050	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0054	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0051	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0049
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0049	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0053	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0051	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0047
HLA-A*24-B*07-DRB1*15	0.0049	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0056	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0052	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0051	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0047
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0049	HLA-A*02-B*14-DRB1*01	0.0055	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0049	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0049	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0047
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0049	HLA-A*24-B*07-DRB1*15	0.0051	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0049	HLA-A*02-B*14-DRB1*01	0.0048	HLA-A*02-B*14-DRB1*01	0.0045
HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0047	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0049	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0049	HLA-A*02-B*51-DRB1*04	0.0047	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0044
HLA-A*01-B*51-DRB1*04	0.0047	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0047	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0049	HLA-A*24-B*07-DRB1*15	0.0046	HLA-A*02-B*15-DRB1*16	0.0043

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenetica.org.

Tabela 6D - Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça na Região Centro-Oeste.

Amarelos	freq	Brancos	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0196	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0228	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0191	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0196	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0159
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0154	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0165	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0137	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0143	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0127
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0090	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0107	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0095	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0085	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0077
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0078	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0096	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0092	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0079	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0070
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0081	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0077	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0066
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0072	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0076	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0073	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0071	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0062
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0072	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0073	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0071	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0065	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0061
HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0070	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0072	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0070	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0065	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0060
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0068	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0069	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0062	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0062	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0060
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0066	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0066	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0060	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0061	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0058
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0064	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0064	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0059	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0061	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0055
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0062	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0062	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0059	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0051
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0061	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0061	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0058	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0051
HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0058	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0061	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0057	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0052	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0051
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0057	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0053	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0055	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0052	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0050
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0054	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0051	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0055	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0049	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0048
HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0054	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0050	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0051	HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0046	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0048
HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0052	HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0046	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0048	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0046	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0048
HLA-A*24-B*52-DRB1*15	0.0049	HLA-A*02-B*51-DRB1*07	0.0045	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0046	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0046	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0044
HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0047	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0045	HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0045	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0044	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0042

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenética.org.

Tabela 6E - Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça na Região Sudeste.

Amarelos	freq	Brancos	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0195	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0238	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0220	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0181	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0156
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0133	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0163	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0155	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0133	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0118
HLA-A*24-B*52-DRB1*15	0.0122	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0103	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0097	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0083	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0081
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0082	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0090	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0084	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0081	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0074
HLA-A*33-B*44-DRB1*13	0.0075	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0083	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0083	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0078	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0069
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0073	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0079	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0073	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0068	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0064
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0071	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0077	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0073	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0064	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0062
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0063	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0074	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0072	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0063	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0058
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0062	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0073	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0070	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0063	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0057
HLA-A*24-B*07-DRB1*01	0.0061	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0071	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0070	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0053
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0060	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0071	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0067	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0057	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0052
HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0060	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0069	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0065	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0056	HLA-A*68-B*15-DRB1*03	0.0050
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0059	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0065	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0064	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0055	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0050
HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0058	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0063	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0063	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0054	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0049
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0056	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0063	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0062	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0051	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0046
HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0056	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0059	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0059	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0048	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0045
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0056	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0058	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0058	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0047	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0042
HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0055	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0057	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0055	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0045	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0042
HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0054	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0053	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0054	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0045	HLA-A*30-B*14-DRB1*15	0.0041
HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0052	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0049	HLA-A*30-B*18-DRB1*03	0.0046	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0044	HLA-A*23-B*07-DRB1*15	0.0040

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenética.org.

Tabela 6F - Os 20 Haplótipos HLA-A*-B*-DRB1* mais frequentes encontrados na amostra de doadores cadastrados no REDOME por Cor/Raça na Região Sul.

Amarelos	freq	Brancos	freq	Indígenas	freq	Mestiços	freq	Negros	freq
HLA-A*24-B*52-DRB1*15	0.0216	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0312	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0284	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0202	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0180
HLA-A*01-B*08-DRB1*03	0.0194	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0159	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0152	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0126	HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0121
HLA-A*29-B*44-DRB1*07	0.0126	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0150	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0132	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0097	HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0084
HLA-A*33-B*44-DRB1*13	0.0115	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0102	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0092	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0076	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0076
HLA-A*24-B*07-DRB1*01	0.0110	HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0100	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0088	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0075	HLA-A*31-B*39-DRB1*08	0.0067
HLA-A*03-B*07-DRB1*15	0.0094	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0095	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0078	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0075	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0066
HLA-A*24-B*54-DRB1*04	0.0075	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0079	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0076	HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0072	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0062
HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0074	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0077	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0075	HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0070	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0061
HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0070	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0073	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0073	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0068	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0061
HLA-A*02-B*44-DRB1*04	0.0066	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0072	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0072	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0066	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0056
HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0064	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0072	HLA-A*02-B*44-DRB1*07	0.0071	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0060	HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0055
HLA-A*11-B*35-DRB1*01	0.0062	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0071	HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0063	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0059	HLA-A*23-B*44-DRB1*07	0.0052
HLA-A*02-B*51-DRB1*11	0.0061	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0066	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0062	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0052
HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0060	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0062	HLA-A*02-B*18-DRB1*11	0.0062	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0057	HLA-A*02-B*15-DRB1*04	0.0051
HLA-A*33-B*14-DRB1*01	0.0059	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0059	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0057	HLA-A*03-B*35-DRB1*01	0.0054	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0049
HLA-A*02-B*07-DRB1*15	0.0059	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0059	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0057	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0054	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0047
HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0059	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0057	HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0057	HLA-A*30-B*42-DRB1*03	0.0051	HLA-A*02-B*15-DRB1*13	0.0047
HLA-A*24-B*35-DRB1*11	0.0056	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0056	HLA-A*02-B*44-DRB1*13	0.0056	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0049	HLA-A*01-B*57-DRB1*07	0.0046
HLA-A*24-B*15-DRB1*04	0.0056	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0056	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0054	HLA-A*68-B*40-DRB1*04	0.0047	HLA-A*02-B*40-DRB1*04	0.0045
HLA-A*24-B*40-DRB1*09	0.0053	HLA-A*02-B*51-DRB1*08	0.0052	HLA-A*02-B*50-DRB1*07	0.0054	HLA-A*02-B*48-DRB1*09	0.0047	HLA-A*02-B*51-DRB1*13	0.0045

Uma lista completa dos haplótipos pode ser acessada em www.imunogenética.org.

4.3. Equilíbrio Hardy-Weinberg

A **Tabela 7** mostra os desvios das frequências genóticas de Hardy-Weinberg nos três *loci* estudados ($p < 0,05$).

Tabela 7
Diversidade, heterozigosidade e resultado do teste de Hardy-Weinberg para os *loci* HLA-A, -B e -DRB1 em 11 amostras analisadas.

Amostra/ Locus	Het.Obs.	Het.Esp.	valor de P	Amostra/ Locus	Het.Obs.	Het.Esp.	valor de P
REDOME				Amarelos			
HLA-A	0.87946	0.99990	<0,0000	HLA-A	0.87883	0.99904	<0,0000
HLA-B	0.93127	0.99987	<0,0000	HLA-B	0.93167	0.97962	<0,0000
HLA-DRB1	0.89241	1.00004	<0,0000	HLA-DRB1	0.89205	0.99755	<0,0000
Região Norte				Branços			
HLA-A	0.88011	0.97276	<0,0000	HLA-A	0.87613	0.99948	<0,0000
HLA-B	0.93030	0.95758	<0,0000	HLA-B	0.93075	1.00040	<0,0000
HLA-DRB1	0.89555	0.96791	<0,0000	HLA-DRB1	0.89185	0.99984	<0,0000
Região Nordeste				Indígenas			
HLA-A	0.88528	0.99697	<0,0000	HLA-A	0.87479	0.97862	<0,0000
HLA-B	0.93282	0.98879	<0,0000	HLA-B	0.92863	0.97447	<0,0000
HLA-DRB1	0.89349	0.99393	<0,0000	HLA-DRB1	0.89017	1.01152	<0,0000
Região C.Oeste				Mestiços			
HLA-A	0.88102	0.99273	<0,0000	HLA-A	0.88722	0.99672	<0,0000
HLA-B	0.93258	0.98284	<0,0000	HLA-B	0.93434	0.99078	<0,0000
HLA-DRB1	0.89397	1.00389	<0,0000	HLA-DRB1	0.89570	0.99172	<0,0000
Região Sudeste				Negros			
HLA-A	0.88201	0.99903	<0,0000	HLA-A	0.89106	1.00837	<0,0000
HLA-B	0.93239	0.99953	<0,0000	HLA-B	0.93423	0.99070	<0,0000
HLA-DRB1	0.89192	0.99951	<0,0000	HLA-DRB1	0.89443	0.99413	<0,0000
Região Sul							
HLA-A	0.87038	1.00090	<0,0000				
HLA-B	0.92808	0.99531	<0,0000				
HLA-DRB1	0.89111	1.00122	<0,0000				

Het. Obs. = Heterozigosidade observada, Het. Esp. = Heterozigosidade esperada.

4.4. Distância Genética

Com o objetivo de obter uma melhor compreensão das amostras analisadas neste estudo sob o ponto de vista genético, decidiu-se verificar a distância genética dessas amostras por regionalidade (**Figura 8A**) e por cor/raça (**Figura 8B**) no REDOME. Os dendogramas apresentados na **Figura 8 (A, B e C)** foram construídos com base na matriz de distância que mostra as relações evolutivas entre os grupos estudados. O comprimento dos ramos é diretamente proporcional à distância genética. A amostra da Região Norte mostra-se mais distante da Região Centro-Oeste do que a Região Nordeste e a mesma observação pode ser feita em relação a Região Sul que localiza-se mais distante da Região Centro-Oeste do que a Região Sudeste. No dendograma das amostras separadas por Cor/raça podemos observar que os mestiços estão mais próximos dos Negros assim como os Indígenas estão mais próximos dos Brancos e a formação de um grupo composto apenas pelos Amarelos. No terceiro dendograma (**Figura 8C**), Indígenas, mestiços, Amarelos e Brancos, todos da Região Nordeste, formam um grupo, em seguida, outro grupo é formado somente por Negros e mestiços das regiões Sudeste, Sul, Nordeste e Centro-Oeste. Podemos observar também a formação de um terceiro grupo formado por todas as amostras da região Norte e outro grupo é formado a partir de amostras de Brancos e Indígenas majoritariamente das regiões Sudeste e Sul e por último, identificamos a formação de um pequeno grupo composto apenas pelas amostras de Amarelos das regiões Sudeste e Sul. Baseando-se na análise filogenética desta última árvore, permite-se inferir que as amostras dos doadores analisadas aqui como grandes grupos amostrais dão apoio aos dois primeiros dendogramas se analisado do ponto de vista macro por região do Brasil e por cor/raça.

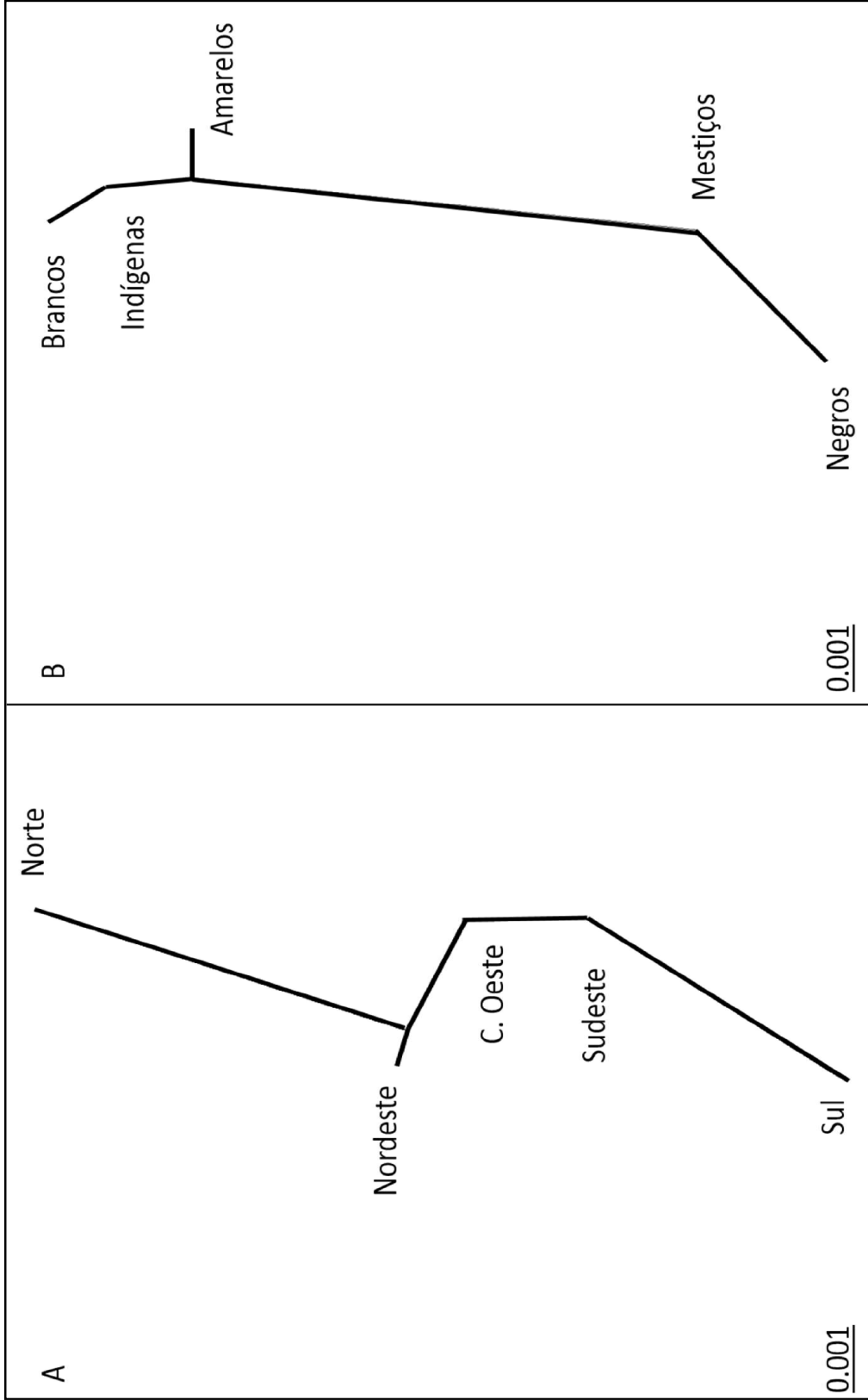


Figura 8. Dendrograma baseado nas frequências haplotípicas encontradas nas amostras de doadores cadastrados no REDOME subdivididos por Regiões Geopolíticas do Brasil (A) e por Cor/Raça (B).

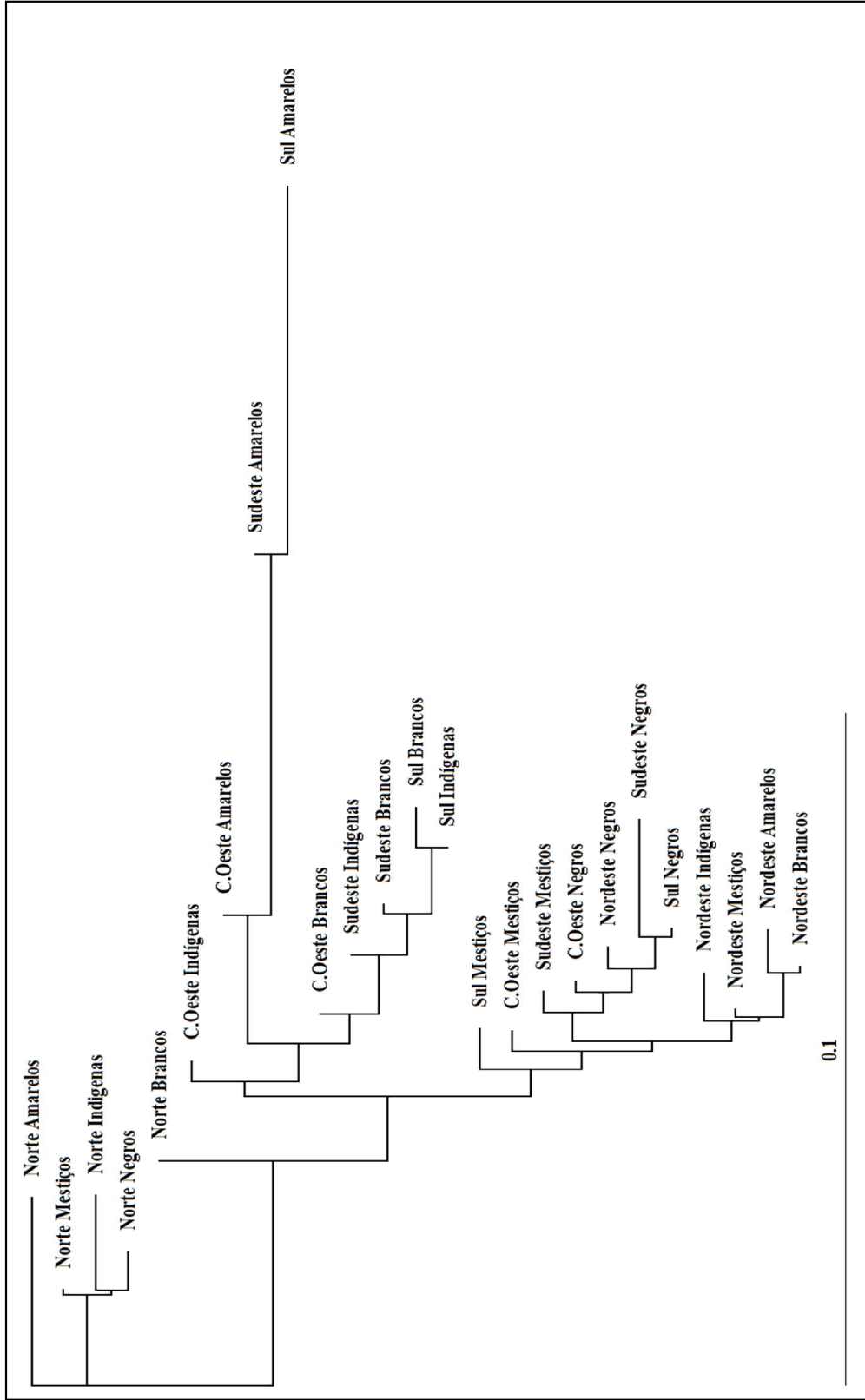


Figura 8C. Dendrograma baseado nas frequências haplotípicas encontradas nas amostras de doadores cadastrados no REDOME subdivididos por Cor/raça nas Regiões Geopolíticas do Brasil.

5. DISCUSSÃO

5.1. Diversidade genética nos *loci* HLA

Foi observada uma grande diversidade alélica nos *loci* HLA conforme tem sido relatado para outras populações do Brasil e do mundo (BELICH *et al.*, 1992; MORAES *et al.*, 1993; PETZL-ERLER *et al.*, 1993; BRAUN-PRADO *et al.*, 2000; MIDDLETON *et al.*, 2000; WILLIAMS *et al.*, 2001; MIDDLETON *et al.*, 2003; TU *et al.*, 2007; MACK *et al.*, 2009). A heterozigosidade para cada um dos três *loci* HLA foi superior a 87% em todas as amostras analisadas neste estudo. O impacto dessa diversidade é extremamente importante para o Registro pois mostra que a probabilidade de se encontrar um doador compatível A*-B*-DRB1*, para um brasileiro no REDOME, em uma primeira fase de análise (tipagem em baixa/média resolução) pulou de 70,53%, em 2011 (BOUZAS, 2011) para 80% em 2014 (BOUZAS, 2014). Ainda que que represente uma grande melhoria, é insuficiente pois os requisitos mínimos para a seleção do doador ideal vêm aumentando progressivamente, e hoje requerem compatibilidade 10x10 (HLA-A,-B, -C, - DRB1 e -DQB1) em nível de resolução alélica e em alguns casos 12x12 (ZINO *et al.*, 2004; ZINO *et al.*, 2007; CROCCHIOLO *et al.*, 2009; FLEISCHHAUER *et al.*, 2012). Quando os potenciais doadores 6x6 são identificados e sua tipagem é (i) estendida para outros *loci* (HLA-C* e DQB1*) e (ii) melhorada em resolução alélica, há uma redução desta chance para <30% apenas.

Também foi identificado 457 cópias de A*43, que é um grupo alélico raro em todo o mundo, sendo mais da metade identificado na região Sudeste (51,2%) e mais prevalente em negros e estes achados também são condizentes com que estão disponíveis na literatura (MIDDLETON *et al.*, 2000; CAO *et al.*, 2004; PAXIMADIS *et al.*, 2012). B*46 é outro grupo alélico raro, porém, é muito prevalente no sudeste asiático (China, Taiwan, Tailândia e Vietnã) (SHAW *et al.*, 1999; SHI *et al.*, 2006; KUPATAWINTU *et al.*, 2010) e isso fortalece os nossos achados pois também encontramos este grupo alélico prevalente em nossa amostra que se

autodeclarou como Amarelo. A maior número de cópias deste grupo alélico (2.559 cópias) é encontrado na Região Sudeste, provavelmente, porque a cidade de São Paulo traz a maior comunidade oriental do mundo. Outros grupos alélicos raros presentes neste estudo são: B*59 (1.079 cópias) com maior prevalência em populações do sudeste asiático e no Brasil (GONZALEZ-GALARZA *et al.*, 2011), B*67 (1700 cópias), que também sugere origem do sudeste asiático e caucasóide (GONZALEZ-GALARZA *et al.*, 2011) e B*83, com apenas 11 cópias, sendo 9 cópias na Região Sudeste. Este grupo alélico, embora raro mundialmente, é mais prevalente na Argentina, Brasil, México, Itália, Croácia, Portugal, Bulgária (GONZALEZ-GALARZA *et al.*, 2011) sugerindo origem caucasóide disseminada entre os latinos (hipótese mais provável) ou mista. No locus HLA-DRB1, não há grupos alélicos raros em nenhuma das amostras analisadas. No entanto, em um futuro estudo, considerando uma resolução de tipagem HLA em nível alélico, poderemos encontrar alguns alelos raros.

Diversos haplótipos HLA-A-B-DRB1 comumente observados em outras populações de outras regiões do mundo foram também observados aqui, embora com frequências distintas. Estes haplótipos estão presentes em europeus (A*01-B*08-DRB1*03, A*29-B*44-DRB1*07 e A*03-B*07-DRB1*15), africanos (A*30-B*42-DRB1*03, A*36-B*53-DRB1*11), orientais (A*11-B*15-DRB1*12, A*02-B*46-DRB1*09 e A*24-B*35-DRB1*12) e ameríndios (A*68-B*39-DRB1*04, A*31-B*39-DRB1*16 e A*24-B*39-DRB1*04). O haplótipo A*01-B*08-DRB1*03, que é um haplótipo Caucásico predominante, é o nosso principal haplótipo e também é importante notar que, de acordo com o algoritmo EM, descobrimos que 554 haplótipos estão presentes em todas as 25 amostras deste estudo (regiões do Brasil por cor/raça) que significa 8,05% de todos os haplótipos encontrados no REDOME.

Embora, na grande maioria das vezes, analisamos os haplótipos mais frequentes, devemos chamar a atenção para as centenas de haplótipos menos comuns que podem estar presentes em nosso Registro. A avaliação contínua desta análise nos permite traçar quais

Regiões ou Cor/Raça apresentam esses haplótipos raros e, conseqüentemente, encontrar mais doadores que possam ter estes haplótipos, aumentando assim as chances de um paciente encontrar um doador compatível que compartilham este haplótipo raro. Nestas circunstâncias, encontramos 992 haplótipos que se apresentam uma única vez em uma das regiões do país. A região Sul possui o maior número de haplótipos que está presente em uma região (271 haplótipos) enquanto que a região Sudeste possui o menor número (146 haplótipos). E, em uma análise preliminar, os Negros apresentam um número maior de haplótipos (257 haplótipos) enquanto que os Brancos apresentam um número menor de haplótipos raros (40 haplótipos). Entretanto, os números referentes às quantidade desses haplótipos dentro da categoria Cor/Raça (921 haplótipos) pode, certamente, sofrer alterações, seja para a permanência ou ausência desses haplótipos devido à existência do número expressivo (17,98%) de doadores cadastrados que não apresentam a informação de Cor/raça em seu cadastro. Ao realizar as frequências haplotípicas da categoria Cor/raça – Não Informado foi identificado 100 haplótipos que se repetem apenas uma vez nesta categoria.

Portanto, nas estimativas de frequências haplotípicas em grandes amostras, fica evidente que é muito pouco provável que todos os haplótipos possíveis possam estar representados em uma população particular. Isto se deve em grande parte à característica da constituição e da estrutura genética própria de cada população.

Considerando a frequência teórica dos haplótipos HLA como o produto da frequência dos alelos de cada *locus*, seria possível obter 9.828 haplótipos distintos nesta análise. No entanto, foram obtidos a partir do algoritmo EM, 3.784 haplótipos válidos ou 38,5% do total teórico possível. Isso é devido ao forte desequilíbrio de ligação e as frequências destes grupos alélicos que ocorrem na região do sistema HLA e os outros 6.044 haplótipos, teoricamente possíveis, devem ter seu desequilíbrio de ligação investigados.

As informações apresentadas sobre haplótipos raros são de fundamental importância pois podem refletir diretamente na busca por um doador de medula óssea não-aparentado caso alguns pacientes apresentem esses haplótipos raros ou mesmo combinações destes. Estes indivíduos que fazem parte dessa “amostra populacional rara” devem tornar-se alvos de uma análise mais aprofundada acerca de sua origem étnica/geográfica para o REDOME, permitindo que se faça parte de uma futura composição genética do Registro. Por outro lado, também, podem significar dificuldades inerentes à constituição e característica genética da população específica. Muitos dos pacientes que apresentem estes haplótipos raros, terão dificuldades em obter um doador compatível visto que nem mesmo nas populações de origem podem apresentar frequências elevadas dos alelos o que ocasionarão menor probabilidade da prevalência dos haplótipos.

5.2. Análise Filogenética

Assim como as regiões do Brasil foram agrupadas com o propósito de ajudar nas interpretações geopolíticas e culturais de gestão do governo brasileiro, também identificamos essa necessidade de se obter uma melhor compreensão acerca das amostras analisadas neste estudo e como elas se relacionam entre si no que diz respeito à filogenética. Os resultados das análises para as regiões brasileiras corroboram com os registros históricos de colonização do país dividindo-o em cinco partes sendo as regiões Norte e Sul as mais distantes das demais e, também, entre si e a região Centro-Oeste servindo de ponte entre as regiões Nordeste e Sudeste ao mesmo tempo em que estas são mais próximas entre si. Na categoria Cor/raça, também, encontramos maiores distâncias entre Brancos e Negros e estes mais próximos de Mestiços. Brancos e Indígenas mais próximos entre si e Amarelos pouco isolados mas ainda perto dos Brancos. O resultado das árvores filogenéticas (Região e Cor/raça) já era esperado entretanto a quantidade de doadores que se autodeclararam Amarelos e Indígenas é muito alta,

principalmente, para as Regiões Sudeste e Sul que correspondem juntas à 80% dos doadores que se autodeclararam Indígenas no REDOME e se somarmos os que se autodeclararam indígenas no Censo de 2010 nas mesmas regiões, temos 176.477 indivíduos ou 9,25% da população brasileira, ou seja, as regiões Sudeste e Sul apresentam mais indivíduos autodeclarados Indígenas no REDOME do que mostra o Censo 2010 para as mesmas regiões e embora o número de indivíduos autodeclarados Amarelos esteja alto, ainda é baixo quando se comparado ao Censo 2010. Neste caso, mesmo a quantidade de doadores sendo alta, os dados disponíveis na literatura juntamente com os deste estudo mostram-se convergentes em seus resultados para a população oriental. Se analisarmos, mesmo que superficialmente, as outras categorias, verificamos que os indivíduos autodeclarados Brancos são a maioria apenas nas regiões Sudeste e Sul pelo Censo 2010 e devido à esse grande número de indivíduos faz com que essa população seja a mais numerosa no Brasil apenas 8 milhões à frente dos autodeclarados mestiços/pardos.

No REDOME, os autodeclarados Brancos também representam a maioria dos doadores inscritos mas só perdem esse status na região Norte. Quando olhamos para o número de doadores por região, verificamos que a região sudeste representa 44% do REDOME e o mesmo pode ser afirmado para o Censo 2010 com, também, 44% para a região Sudeste enquanto que nas outras regiões encontramos desigualdades nas taxas percentuais, principalmente, nas regiões Nordeste e Sul com 15% e 26%, respectivamente, para o REDOME e 27% e 14%, respectivamente, para o Censo 2010. Nas regiões Norte e C. Oeste, as diferenças são mínimas entre REDOME e Censo 2010 e encontram-se apenas invertidas. Os valores para o REDOME são de 7% e 8%, respectivamente, para a região Norte e C. Oeste. Somente essas poucas informações acerca do número de indivíduos cadastrados como doadores de medula óssea no REDOME nos permite refletir a respeito da representatividade da população brasileira dentro do nosso Registro e essa ausência de representatividade reflete diretamente na busca e localização de um doador para o paciente que pode compartilhar da mesma origem. No

dendograma das amostras regionais subdivididas por cor/raça (**Figura 8C**), não houve surpresa nos agrupamentos formados e as mesmas observações feitas para as amostras de Amarelos e Indígenas e, inclusive, representatividade da população dentro do REDOME são pertinentes, ou seja, acreditamos ser mais provável que muitos doadores que se autodeclararam como Indígenas e Amarelos não o sejam. É desejável que uma análise comparativa mais aprofundada com as populações indígenas e orientais utilizando-se os mesmos marcadores HLA, em nível de resolução alélica, juntamente com marcadores de ancestralidade possa elucidar tal questão.

5.3. Equilíbrio de Hardy-Weinberg e Seleção Natural

O alto número de haplótipos encontrados nas amostras analisadas neste estudo e a alta heterozigosidade observada nos permitem pensar a respeito do tipo de seleção natural que pode estar ocorrendo na região HLA. Os valores encontrados para os testes de Hardy-Weinberg foram significativos para as amostras analisadas, o que sugere que há atuação de uma seleção natural do tipo balanceadora. No entanto, uma evidencia direta de tal seleção é difícil de ser demonstrada experimentalmente. Em 1994, houveram pesquisas em tentaram estimar a intensidade da seleção do MHC humano (SATTA *et al.*, 1994) mesmo quando na época o número de alelos descobertos eram limitados e recentemente, novas pesquisas (YASUKOCHI e SATTA, 2013) sugeriram diferentes métodos para se melhor calcular tal coeficiente de seleção através de modelos computacionais e seus resultados são consistentes com as pesquisas anteriores e nossos achados está de acordo com a hipótese inferida para genes HLA. A história demográfica das populações humanas, em particular a brasileira, também pode ser uma explicação para a alta proporção de populações com desvio significativo nos *loci* HLA. A expansão populacional pode resultar em valores de homozigosidade que excedem o esperado em equilíbrio neutro (WATTERSON, 1978; PEDRON *et al.*, 2003). O excesso global de alelos

com frequência intermediária observado nos três *loci* HLA estudados pode também ser atribuído ao regime de seleção balanceada que atua nestes *loci*.

6. CONCLUSÃO

Baseando nos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a região do cromossomo 6 humano que codifica para os alelos HLA apresenta várias características importantes:

- Os grupos alélicos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 mais frequentes no REDOME são: A*02, A*24, A*03, A*01, A*68, B*35, B*44, B*15, B*51, B*07, DRB1*13, DRB1*07, DRB1*04, DRB1*11 e DRB1*01;
- Todos os grupos alélicos já identificados para HLA-A, HLA-B e DRB1 estão presentes neste estudo e nos permite inferir que estão presentes na população brasileira;
- O haplótipo mais frequente em nosso estudo é o HLA-A*01-B*08-DRB1*03 de origem caucasóide e nos permite inferir que é o mais prevalente na população brasileira;
- Foram identificados haplótipos raros nas amostras analisadas;
- O conhecimento da distribuição dos grupos alélicos e haplótipos por cor/raça no REDOME e nas regiões do Brasil é importante para determinar as chances de se encontrar um doador não-aparentado para transplante e diminuir, portanto o tempo de busca;
- As amostras analisadas contidas no REDOME não se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg, sugerindo seleção balanceadora;
- As amostras analisadas ainda carregam características que permitem identificar as distâncias genéticas entre elas;

ANEXO

DOCUMENTO - TERMO DE CONSENTIMENTO/AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE EXAMES/RESULTADOS DE EXAMES

1 - IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ RG _____

Idade: _____ Data de Nasc: ___ / ___ / ___ Est.Civil: _____

Sexo: F () M (.) Peso: _____ Altura: _____ ABO _____ Rh: _____

Fumante : sim () não ()

Endereços:

Residencial: R. _____ nº _____ ap. _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP _____

Comercial: R. _____ nº _____ ap. _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP _____

Profissão: _____ Fone: _____

Nome e telefone de duas pessoas para contato, caso haja dificuldades para encontrá-lo:

Nome: _____ Fone: _____

Nome: _____ Fone: _____

Qual o grupo racial que você se colocaria? (Há tipos de antígenos HLA mais comuns em alguns grupos que em outros):

()Caucasiano/branco ()Mulato ()Cafuso ()Negro ()Oriental ()Outros

Local e data

2. TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, abaixo assinado(a) e acima qualificado(a), pelo presente instrumento CONSINTO que os meus dados cadastrais, o resultado de minha tipagem HLA e os outros resultados dos exames de Histocompatibilidade/Imunogenética sejam incluídos no REGISTRO BRASILEIRO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA - REDOME, coordenado pelo Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional de Câncer – INCA, do Ministério da Saúde. A amostra coletada nesta ocasião poderá ser utilizada em possíveis testes genéticos futuros, desde que de maneira sigilosa.

Nesta data, recebi as orientações sobre o que é o transplante de medula óssea e o transplante de células precursoras e estou ciente de que:

O candidato a doador de medula óssea e/ou tecidos hematopoéticos deve encontrar-se em bom estado de saúde.

Na oportunidade de ser selecionado, o doador deverá passar por exames clínicos e laboratoriais que atestem a inexistência de doenças, especialmente as infectocontagiosas.

Na oportunidade de ser selecionado para doação de medula óssea, o doador passará por internação hospitalar (hospital/dia) sendo necessário submeter-se a procedimento sob anestesia geral para retirada de não mais que 10% de sua medula óssea. O procedimento consiste em punção óssea pela região glútea. (4 a 8 punções). A medula do doador é espontaneamente restaurada em poucas semanas.

Na oportunidade de ser selecionado para doação de precursores hematopoéticos, após utilizar por via subcutânea uma medicação estimulante de células hematopoéticas, o doador será submetido a procedimento semelhante a doação de sangue sendo este realizado em caráter ambulatorial, não sendo para isso necessários os procedimentos mencionados no segundo item deste Termo.

Os riscos para os doadores de medula óssea e/ou tecidos hematopoéticos é praticamente inexistente. Nos casos de doação de medula óssea, devido ao procedimento de punção, é comum haver queixa de dor discreta no local da punção.

Tenho, também, ciência do propósito a que se destina o referido Registro e meu cadastramento nele.

Proponho-me, assim, a ser um eventual doador de medula óssea ou de células precursoras, sabendo que me é reservado o direito da decisão final para a doação, mantendo-se a condição de sigilo acima especificada.

_____, _____ de _____ de _____

Nome legível

Assinatura

TESTEMUNHAS:

1) _____
Nome legível Assinatura

2) _____
Nome legível Assinatura

3 - AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE EXAMES DE HISTOCOMPATIBILIDADE.

Hemocentro :

Endereço :

Telefone :

Responsável técnico :

O Hemocentro acima identificado autoriza o laboratório de histocompatibilidade abaixo identificado a realizar os exames de histocompatibilidade relativos a 1ª fase de identificação de doador, do voluntário acima nominado, para fins de cadastro no REDOME, em conformidade com o estabelecido no Artigo 5º da Portaria GM/MS nº 1.314, de 30 Novembro de 2000 – procedimento código : 30.011.04-3

Laboratório :

CGC :

Endereço :

Local e data

Assinatura do responsável técnico pelo Hemocentro

4.- RESULTADO DOS EXAMES

Tip # _____ Data: _____

A _____ B _____ CW _____

DR _____ DR _____ DQ _____

Tip DNA # _____ Data: _____

DRB1 _____ RB3/B4/B5 _____ DQB1 _____ DPB1 _____

Laboratório: _____ CGC _____

Endereço : _____

Local e data : _____

Assinatura do responsável técnico pelo laboratório

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. apresentação de antígeno. In: (Ed.). **Imunologia Celular e Molecular**
Rio de Janeiro Elsevier
2005a. p.p300.
- _____. O Complexo Principal de Histocompatibilidade. In: (Ed.). **Imunologia Celular e Molecular**
Rio de Janeiro Elsevier
2005b. p.p65-81.
- ALVEGARD, T. A.; HERZIG, G. P.; GRAW, R. G., JR. Allogeneic marrow transplantation for the treatment of leukaemia. A review. **Scand J Haematol**, v. 15, n. 4, p. 287-305, Nov 1975.
- BACH, F. H.; BACH, M. L.; SONDEL, P. M. Differential function of major histocompatibility complex antigens in T-lymphocyte activation. **Nature**, v. 259, n. 5541, p. 273-81, Jan 29 1976.
- BELICH, M. P. et al. Unusual HLA-B alleles in two tribes of Brazilian Indians. **Nature**, v. 357, n. 6376, p. 326-9, May 28 1992.
- BJORKMAN, P. J.; STROMINGER, J. L.; WILEY, D. C. Crystallization and X-ray diffraction studies on the histocompatibility antigens HLA-A2 and HLA-A28 from human cell membranes. **J Mol Biol**, v. 186, n. 1, p. 205-10, Nov 5 1985.
- BOHME, J. et al. HLA-DRB genes vary in number between different DR specificities, whereas the number of DQ alpha genes is constant. **J Immunol**, v. 135, n. 3, p. 2149-55, Sep 1985.
- BOUZAS, L. **Análise da capacidade do REDOME/RENACORD em suprir as necessidades dos pacientes registrados no REREME**. 2011. 91 (Doutorado). Programa de Pós Graduação em Oncologia/INCA, INCA
- BOUZAS, L. Instituto Nacional de Câncer. 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/artigo_explica_portarias_do_ms_que_organizam_cadastro_de_doador_de_medula_ossea>. Acesso em: 11/12/2014.
- BRAUN-PRADO, K. et al. HLA class I polymorphism, as characterised by PCR-SSOP, in a Brazilian exogamic population. **Tissue Antigens**, v. 56, n. 5, p. 417-27, Nov 2000.
- BRAUN, M. The T-cell receptor: just another hypothesis. **Cell Immunol**, v. 25, n. 1, p. 1-7, Jul 1976.
- BROWN, J. H. et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. **Nature**, v. 364, n. 6432, p. 33-9, Jul 1 1993.
- CAMPBELL, R. D.; TROWSDALE, J. Map of the human MHC. **Immunol Today**, v. 14, n. 7, p. 349-52, Jul 1993.

- CAO, K. et al. Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. **Tissue Antigens**, v. 63, n. 4, p. 293-325, Apr 2004.
- CAVALLI-SFORZA, L. **Genes, Povos e Linguas**. São Paulo: Companhia das Letras, 2003.
- CLIFT, R. A.; STORB, R. Histoincompatible bone marrow transplants in humans. **Annu Rev Immunol**, v. 5, p. 43-64, 1987.
- CONFER, D. L. The National Marrow Donor Program. Meeting the needs of the medically underserved. **Cancer**, v. 91, n. 1 Suppl, p. 274-8, Jan 1 2001.
- THE MHC SEQUENCING CONSORTIUM, Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. **Nature**, v. 401, n. 6756, p. 921-923, 10/28/print 1999.
- CROCCHIOLO, R. et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, v. 114, n. 7, p. 1437-44, Aug 13 2009.
- DAUSSET, J. [Iso-leuko-antibodies.]. **Acta Haematol**, v. 20, n. 1-4, p. 156-66, Jul-Oct 1958.
- DEMPSTER, A. P.; LAIRD, N. M.; RUBIN, D. B. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 39, n. 1, p. 1-38, 1977.
- DOAN, C. A. The recognition of a biologic differentiation in the white blood cells: With especial reference to blood transfusion. **Journal of the American Medical Association**, v. 86, n. 21, p. 1593-1597, 1926.
- DOHERTY, P. C.; ZINKERNAGEL, R. M. A biological role for the major histocompatibility antigens. **Lancet**, v. 1, n. 7922, p. 1406-9, Jun 28 1975.
- DORAK, M. T. et al. Conserved extended haplotypes of the major histocompatibility complex: further characterization. **Genes Immun**, v. 7, n. 6, p. 450-67, Sep 2006.
- EXCOFFIER, L., G. LAVAL, S. SCHNEIDER. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. **Evolutionary Bioinformatics Online**, v. 1, p. 47-50, 2005.
- EXCOFFIER, L.; SLATKIN, M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. **Mol Biol Evol**, v. 12, n. 5, p. 921-7, Sep 1995.
- FALK, K. et al. Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. **Nature**, v. 351, n. 6324, p. 290-6, May 23 1991.
- FELSENSTEIN, J. P. (**Phylogeny Inference Package**). Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle: Distributed by the author. 2005.

FLEISCHHAUER, K. et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. **Lancet Oncol**, v. 13, n. 4, p. 366-74, Apr 2012.

GARRETT, T. P. et al. Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. **Nature**, v. 342, n. 6250, p. 692-6, Dec 7 1989.

GONZALEZ-GALARZA, F. F. et al. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. **Nucleic Acids Res**, v. 39, n. Database issue, p. D913-9, Jan 2011.

GORER, P. A. The Detection of Antigenic Differences in Mouse Erythrocytes by the Employment of Immune Sera. **Br J Exp Pathol**, p. 42-50, 1936, Feb, 17.

GUO, S. W.; THOMPSON, E. A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. **Biometrics**, v. 48, n. 2, p. 361-72, Jun 1992.

H. IZAABEL, S. D., H.-J. GARCHON, S. CAILLAT-ZUCMAN, G. BEAURAIN, O. AKHAYAT, J.-F. BACH, I. KHALIL, S. BENHAMAMOUCHE, L. DEGOS, I. DESCHAMPS, J. HORS, A. SANCHEZ-MAZAS. Anthropology/human genetic diversity population reports. In: J.A. Hansen, ed. Immunobiology of the Human MHC: Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference Seattle, WA: IHWG Press. v. Volume I, p. p591-592., 2007.

HALDANE, J. The Genetics of Cancer. **Nature**, v. 132, n. 132, p. 265-267, Aug 19 1933.

HORTON, R. et al. Gene map of the extended human MHC. **Nat Rev Genet**, v. 5, n. 12, p. 889-99, Dec 2004.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2000. Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default_populacao.shtm >. Acesso em: 30/10/2014.

J.R. MORAES, M. E. M., M.M. ESTEVES, R.K. BENDIT, M. ROMERO, M.A. FAVRIN, R. NAKAMO, F. DULLEY, D.F. CHAMONE. Brazilian bone marrow bank and registry. **Human Immunology**, v. 40, p. 114, 2003.

JANEWAY JR, C. A. **The Immune System in Health & Disease**. 6th Edition. 2005.

KILLMANN, S. A. A study of antigens of human leukocytes. **Vox Sang**, v. 3, n. 6, p. 409-25, Dec 1958.

KLEIN, J.; SATO, A. The HLA system. First of two parts. **N Engl J Med**, v. 343, n. 10, p. 702-9, Sep 7 2000a.

_____. The HLA system. Second of two parts. **N Engl J Med**, v. 343, n. 11, p. 782-6, Sep 14 2000b.

KLITZ, W. Immunogenetics. Viruses, cancer and the MHC. **Nature**, v. 356, n. 6364, p. 17-8, Mar 5 1992.

KUPATAWINTU, P. et al. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in the Thai Stem Cell Donor Registry. **Tissue Antigens**, v. 75, n. 6, p. 730-6, Jun 2010.

LANCASTER, A. et al. PyPop: a software framework for population genomics: analyzing large-scale multi-locus genotype data. **Pac Symp Biocomput**, p. 514-25, 2003.

LANDSTEINER, K. Individual Differences in Human Blood. **Science**, v. 73, n. 1894, p. 403-9, Apr 17 1931.

LEE, J. S. et al. Sequence of an HLA-DR alpha-chain cDNA clone and intron-exon organization of the corresponding gene. **Nature**, v. 299, n. 5885, p. 750-2, Oct 21 1982.

LI, S. et al. Association of polymorphic MHC microsatellites with GVHD, survival, and leukemia relapse in unrelated hematopoietic stem cell transplant donor/recipient pairs matched at five HLA loci. **Tissue Antigens**, v. 63, n. 4, p. 362-8, Apr 2004.

LEFRANC, M. P. et al. IMGT, the international ImMunoGeneTics information system. **Nucleic Acids Res**, v. 33, n. Database issue, p. D593-7, Jan 1 2005.

LITTLE, C. C.; TYZZER, E. E. Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a Transplantable tumor, Carcinoma (J. W. A.) of the Japanese waltzing Mouse. **J Med Res**, v. 33, n. 3, p. 393-453, Jan 1916.

MACK, S. J. et al. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European Americans from the general European American population. **Tissue Antigens**, v. 73, n. 1, p. 17-32, Jan 2009.

MADDEN, D. R. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. **Annu Rev Immunol**, v. 13, p. 587-622, 1995.

MARRONI, F. et al. Microgeographic variation of HLA-A, -B, and -DR haplotype frequencies in Tuscany, Italy: implications for recruitment of bone marrow donors. **Tissue Antigens**, v. 64, n. 4, p. 478-85, Oct 2004.

MARSH, S. G. HLA class II region sequences, 1998. **Tissue Antigens**, v. 51, n. 4 Pt 2, p. 467-507, Apr 1998.

MARSH, S. G. et al. An update to HLA nomenclature, 2010. **Bone Marrow Transplant**, v. 45, n. 5, p. 846-8, May 2010.

MEDAWAR, P. B. Immunity to homologous grafted skin; the relationship between the antigens of blood and skin. **Br J Exp Pathol**, v. 27, p. 15-24, Feb 1946a.

_____. Immunity to homologous grafted skin; the suppression of cell division in grafts transplanted to immunized animals. **Br J Exp Pathol**, v. 27, p. 9-14, Feb 1946b.

_____. Relationship between the antigens of blood and skin. **Nature**, v. 157, p. 161, Feb 9 1946c.

- MIDDLETON, D. et al. New allele frequency database: <http://www.allelefrequencies.net>. **Tissue Antigens**, v. 61, n. 5, p. 403-7, May 2003.
- MIDDLETON, D. et al. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. **Hum Immunol**, v. 61, n. 10, p. 1048-52, Oct 2000.
- MORAES, M. E. et al. HLA class II DNA typing in two Brazilian populations. **Tissue Antigens**, v. 41, n. 5, p. 238-42, May 1993.
- MULLIS, K. B.; FALOONA, F. A. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. **Methods Enzymol**, v. 155, p. 335-50, 1987.
- NEI, M.; ROYCHOUDHURY, A. K. Gene differences between Caucasian, Negro, and Japanese populations. **Science**, v. 177, n. 4047, p. 434-6, Aug 4 1972.
- NEPOM, G. T.; ERLICH, H. MHC class-II molecules and autoimmunity. **Annu Rev Immunol**, v. 9, p. 493-525, 1991.
- PAGE, R. D. TreeView: an application to display phylogenetic trees on personal computers. **Comput Appl Biosci**, v. 12, n. 4, p. 357-8, Aug 1996.
- PARHAM, P. Virtual reality in the MHC. **Immunol Rev**, v. 167, p. 5-15, Feb 1999.
- PARKER, K. C.; BIDDISON, W. E.; COLIGAN, J. E. Pocket mutations of HLA-B27 show that anchor residues act cumulatively to stabilize peptide binding. **Biochemistry**, v. 33, n. 24, p. 7736-43, Jun 21 1994.
- PASQUINI, M. C. Impact of graft-versus-host disease on survival. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 21, n. 2, p. 193-204, Jun 2008.
- PATEL, R.; TERASAKI, P. I. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. **N Engl J Med**, v. 280, n. 14, p. 735-9, Apr 3 1969.
- PAXIMADIS, M. et al. Human leukocyte antigen class I (A, B, C) and II (DRB1) diversity in the black and Caucasian South African population. **Hum Immunol**, v. 73, n. 1, p. 80-92, Jan 2012.
- PEDRON, B. et al. Common genomic HLA haplotypes contributing to successful donor search in unrelated hematopoietic transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 31, n. 6, p. 423-7, Mar 2003.
- PETERSDORF, E. W. et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 104, n. 9, p. 2976-80, Nov 1 2004.
- PETZL-ERLER, M. L. Genetics of the immune responses and disease susceptibility. **Ciência e Cultura (SBPC) São Paulo**, v. v.51, n. 3/4, p. p199-211, 1999.
- PETZL-ERLER, M. L.; LUZ, R.; SOTOMAIOR, V. S. The HLA polymorphism of two distinctive South-American Indian tribes: the Kaingang and the Guarani. **Tissue Antigens**, v. 41, n. 5, p. 227-37, May 1993.

PROJETO DE LEI Nº 334, DE 2004 - Institui o Programa Permanente do Transplante de Médula Óssea - PROMEDULA, e dá providências correlatas. PAULO, A. L. D. E. D. S. 15/05/2004.

PULLEN, A. M.; KAPPLER, J. W.; MARRACK, P. Tolerance to self antigens shapes the T-cell repertoire. **Immunol Rev**, v. 107, p. 125-39, Feb 1989.

REINHERZ, E. L. et al. Separation of functional subsets of human T cells by a monoclonal antibody. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 76, n. 8, p. 4061-5, Aug 1979.

ROBINSON J et al. **IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex** *Nucleic Acids Research*. Nucleic Acids Research Oxford University Press. 31: 311-314 p. 2014.

ROCK, K. L.; SHEN, L. Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. **Immunol Rev**, v. 207, p. 166-83, Oct 2005.

ROSALES, T. et al. Human leukocyte A and B antigen, gene and haplotype frequencies in the population of the city of Sao Paulo in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 25, n. 1, p. 39-47, 1992.

SAIKI, R. K. et al. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 86, n. 16, p. 6230-4, Aug 1989.

SAITOU, N.; NEI, M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. **Mol Biol Evol**, v. 4, n. 4, p. 406-25, Jul 1987.

SATTA, Y. et al. Intensity of natural selection at the major histocompatibility complex loci. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 91, n. 15, p. 7184-8, Jul 19 1994.

SCHMIDT, A. H. et al. Criteria for initiation and evaluation of minority donor programs and application to the example of donors of Turkish descent in Germany. **Bone Marrow Transplant**, v. 44, n. 7, p. 405-12, Oct 2009.

SCHMIDT, A. H. et al. Selective recruitment of stem cell donors with rare human leukocyte antigen phenotypes. **Bone Marrow Transplant**, v. 40, n. 9, p. 823-30, Nov 2007.

SHAW, C. K. et al. Distribution of HLA gene and haplotype frequencies in Taiwan: a comparative study among Min-nan, Hakka, Aborigines and Mainland Chinese. **Tissue Antigens**, v. 53, n. 1, p. 51-64, Jan 1999.

SHI, L. et al. HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1 alleles and haplotypes in Naxi and Han populations in southwestern China (Yunnan province). **Tissue Antigens**, v. 67, n. 1, p. 38-44, Jan 2006.

SHIINA, T. et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. **J Hum Genet**, v. 54, n. 1, p. 15-39, Jan 2009

SHIKU, H. et al. Immunogenetic identification of functional T-cell subsets. **Transplant Proc**, v. 8, n. 3, p. 381-5, Sep 1976.

SHIMONKEVITZ, R. et al. Antigen recognition by H-2-restricted T cells. I. Cell-free antigen processing. **J Exp Med**, v. 158, n. 2, p. 303-16, Aug 1 1983.

SHOKER, A. S. et al. Analysis of the CD40/CD40L role in the sustenance of alloreactive antibody production. **Transpl Immunol**, v. 8, n. 4, p. 219-28, Feb 2001.

SNELL, G. D. Methods for the study of histocompatibility genes. **J Genet**, v. 49, n. 2, p. 87-108, Oct 1948.

STEVEN J., M. A. H. A. E. **Ticuna from Brazil**. Seattle, WA:
: IHWG Press, 2007. pp. 645-646.

TODD, J. A. et al. A molecular basis for MHC class II--associated autoimmunity. **Science**, v. 240, n. 4855, p. 1003-9, May 20 1988.

TRACHTENBERG, A. et al. The HLA polymorphism in five Brazilian populations. **Ann Hum Biol**, v. 15, n. 3, p. 213-21, May-Jun 1988.

TROWSDALE, J. "Both man & bird & beast": comparative organization of MHC genes. **Immunogenetics**, v. 41, n. 1, p. 1-17, 1995.

TROWSDALE, J.; RAGOUSSIS, J.; CAMPBELL, R. D. Map of the human MHC. **Immunol Today**, v. 12, n. 12, p. 443-6, Dec 1991.

TSUNETO, M. L. P.-E. A. L. T. **Guarani-Kaiowá Amerindians from Mato Grosso do Sul State, Brazil**. Seattle, WA:
: IHWG Press, 2007. pp. 642-643.

TU, B. et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies in an African American population. **Tissue Antigens**, v. 69, n. 1, p. 73-85, Jan 2007.

UNANUE, E. R.; ALLEN, P. M. The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. **Science**, v. 236, n. 4801, p. 551-7, May 1 1987.

VAN-ROOD, J. J.; VAN-LEEUVEN, A. Leucocyte Grouping. A Methods and its application. **Journal of Clinical Investigation**, n. 42(9), p. 1382-1390, 1963.

WATTERSON, G. A. The Homozygosity Test of Neutrality. **Genetics**, v. 88, n. 2, p. 405-417, Feb 1978.

WILLIAMS, F. et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. **Hum Immunol**, v. 62, n. 6, p. 645-50, Jun 2001.

WILLIAMSON, C. S. Further studies on the transplantation of the kidney. **The American Journal of Surgery**, v. 1, n. 5, p. 307, 1926.

XIAO-JUN, H. et al. HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for chronic myeloid leukemia: Improved outcomes in patients in accelerated phase and blast crisis phase. **Ann Med**, p. 1-12, Mar 10 2008.

YASUKOCHI, Y.; SATTA, Y. Current perspectives on the intensity of natural selection of MHC loci. **Immunogenetics**, v. 65, n. 6, p. 479-83, Jun 2013.

ZHU, H. Y. et al. [Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for post-operatively treating acute non-lymphocytic leukemia patient complicated with renal cell carcinoma: one case report]. **Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi**, v. 16, n. 1, p. 203-6, Feb 2008.

ZIEGLER, K.; UNANUE, E. R. Identification of a macrophage antigen-processing event required for I-region-restricted antigen presentation to T lymphocytes. *J. Immunol.* 1981. 127: 1869-1875. **J Immunol**, v. 179, n. 1, p. 5-11, Jul 1 2007.

ZINO, E. et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. **Blood**, v. 103, n. 4, p. 1417-24, Feb 15 2004.

ZINO, E. et al. Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 13, n. 9, p. 1031-40, Sep 2007.