

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
MESTRADO EM SAÚDE E AMBIENTE

**Polimorfismo Genético do
Sistema HLA em uma amostra de
Doadores Voluntários de Medula
Óssea do Maranhão**

Francileide Lisboa Ferreira

São Luís
2007

CDU

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
MESTRADO EM SAÚDE E AMBIENTE

**Polimorfismo Genético do
Sistema HLA em uma amostra de
Doadores Voluntários de Medula
Óssea do Maranhão**

Francileide Lisboa Ferreira

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Saúde e Ambiente da
Universidade Federal do Maranhão
para obtenção do título de Mestre em
Saúde e Ambiente.

Orientadora: Prof^a Dra Emygdia Rosa
do Rêgo Barros Pires Leal Mesquita

São Luís
2007

Francileide Lisboa Ferreira

POLIFORMISMO GENÉTICO DO SISTEMA HLA EM UMA AMOSTRA DE DOADORES
VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA DO MARANHÃO

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Profª Dra. Emygdia Rosa do Rêgo Barros Pires Leal Mesquita
(Orientadora)

Profª Dra. Alcione Miranda dos Santos

Profª Dra. Flávia Raquel Fernandes do Nascimento

Profª Dra. Semiramis Jamil Hadad do Monte

*A minha mãe, Francisca, por ser minha luz pelos caminhos de minha vida, e
meu pai, José, que mesmo sem entender minhas escolhas, aficou-me
incondicionalmente.*

Aos meus irmãos José, Jorge e Fernanda.

Aos meus avós, tios, primos e sobrinhos.

Você não pode provar uma definição. O que você pode fazer é provar que ela faz sentido.

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A Dra. Emygdia Rosa, que me introduziu no mundo da pesquisa e guiou todos os meus passos nos trabalhos já realizados por mim. Pelos conselhos e ensinamentos e principalmente pelos exemplos profissionais e pessoais demonstrados.

A Msc. Marcelo Andrade pelas sugestões valiosas neste trabalho.

A Dra. Alcione pela relevante ajuda dada a mim neste trabalho.

A Fábio França, Roxana Veras, Andréya Márcya, Fernando Patrício, Magda Helena pelo trabalho e aprendizado em conjunto.

A Patrícia Maria por tudo de bom que compartilhamos não só no laboratório.

A Claudia Silva pela amizade ímpar, incondicional e gratuita.

A Antonísio Lopes pelo companheirismo, carinho e ajuda em todos os momentos.

A Marcelo França e Rodrigo França irmãos que a vida me deu.

A Sra. Nicéia e Sr. Manoel Felipe, família que o amor, o tempo, respeito e a admiração conquistaram e que me acolhe tão bem.

A Sra. Luzia que cuida de mim até mesmo quando deviria ser o contrário.

Aos amigos Flavio Colins e Abraão Colins, pela amizade e ajuda relevante na conclusão deste trabalho e amizade gratuita.

A Silvia e Amanda pelo incentivo e amizade dedicada desde minha infância.

A Sra. Dolores pela presença relevante em momentos importantes de nossas vidas.

A Vânia Cantanhede e Priscila Monteiro amigas que o estudo uniu.

E a FAPEMA, pelo apoio institucional.

RESUMO

O Sistema HLA tem como uma de suas principais características o alto grau de polimorfismo genético e sabe-se que as moléculas HLA representam os principais aloantígenos relacionados à rejeição de enxertos de órgãos sólidos e à reação de enxertos contra hospedeiro em transplantes de células tronco hematopoéticas. Essas propriedades permitem que os alelos HLA sejam utilizados como instrumento de caracterização da composição genética de diferentes povos, uma vez que as freqüências alélicas e haplotípicas são características de cada grupo étnico e população; para o estudo de associações de alelos HLA com doenças e para avaliar a compatibilidade entre doadores e receptores de órgãos. Neste estudo verificou-se as freqüências alélicas e as associações haplotípicas presentes numa amostra de DVMO do estado do Maranhão e o poder destes *loci* em exames de paternidade. Foram analisados 1151 indivíduos não aparentados, nascidos no Maranhão. Todas as amostras foram analisadas pelo método PCR – SSO, no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular (LIB) da UFPI. Observou-se que os genes HLA-A mais freqüentes foram *02 (24,87%), *24 (9,87%), *01 (7,63%), *03 (6,96%) e *31 (6,71%). Para os alelos HLA-B as maiores freqüências foram *44 (9,44%), *35 (9,19%), *15 (7,42%) e *07 (5,56%), e para HLA-DRB1 observou-se que *07 (12,81%), *13 (10,61%), *04 (8,07%), *11 (7,86%) e *03 (7,27%) foram os mais freqüentes. As associações haplotípicas mais freqüentes foram HLA A*02 B*44 DRB1*07 (0,61%), HLA A*01 B*08 DRB1*03 (0,52%), HLA A*02 B*44 DRB1*13 (0,46%), HLA A*02 B*15 DRB1*04 (0,35%), HLA A*02 B*51 DRB1*13 (0,29%). As freqüências observadas mostraram-se semelhantes às encontradas em outros estudos populacionais brasileiros e em comparação com outros grupos étnicos, houve maior semelhança com as freqüências de grupos europeus seguido do africano. Esse resultado pode ser explicado pelas características da formação da população maranhense, que teve contribuição efetiva de três grupos étnicos: o índio, o branco (principalmente o português) e o negro. Os valores do Poder de Exclusão e Poder de Discriminação observados nos *loci* HLA em estudo foram superiores aos observados em marcadores de uso comum para exames de exclusão de paternidade.

Palavras chave: Polimorfismo, Genes HLA, Haplótipos HLA, Maranhão.

ABSTRACT

The HLA system has as one of their main characteristics the high degree of genetic polymorphisms and it is known that the HLA molecules represent the main alloantigens related to the rejection of grafts of solid organs and to the reaction of grafts against host in transplants of cells trunk hematopoietic. Those properties allow that the HLA alleles are used as instrument of characterization of the genetic composition of different people, once the allelic and haplotypes frequencies are characteristic of each ethnic group and population; for the study of HLA alleles associations with diseases and to evaluate the compatibility between donors and receivers of organs. In this study it was verified the allelic frequencies and the haplotype associations present in a sample of DVMO of the state of Maranhão and the power of these *loci* in exams of paternity. 1151 unrelated individuals, born in Maranhão, were analyzed. All of the samples were analyzed by PCR - SSO method, in the Laboratory of Imunogenética and Molecular Biology (LIB) of UFPI. It was observed that the most frequent HLA-A genes were *02 (24,87%), *24 (9,87%), *01 (7,63%), *03 (6,96%) and *31 (6,71%). The largest frequencies for HLA-B alleles the were *44 (9,44%), *35 (9,19%), *15 (7,42%) and *07 (5,56%), and for HLA-DRB1 it was observed that *07 (12,81%), *13 (10,61%), *04 (8,07%), *11 (7,86%) and *03 (7,27%) were the most frequent. The haplotypes associations more frequent were HLA A*02 B*44 DRB1*07 (0,61%), HLA A*01 B*08 DRB1*03 (0,52%), HLA A*02 B*44 DRB1*13 (0,46%), HLA A*02 B*15 DRB1*04 (0,35%), HLA A*02 B*51 DRB1*13 (0,29%). The observed frequencies showed similar to those found in other Brazilian population studies and in comparison with other ethnic groups, there was larger similarity with the frequencies of European groups, following by the African. This result can be explained by the characteristics of the formation of the population from Maranhão that had effective contribution of three ethnic groups: the Indian, the white (mainly the Portuguese) and the black. The values of the Power of Exclusion and Power of Discrimination observed in the HLA *loci* in study were superior to the observed in common markers used for exams of exclusion of paternity.

Keywords: Polymorphism, Genes HLA, Haplotypes HLA, Maranhão.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Principais características imunológicas das moléculas HLA classe I e II.....	16
TABELA 2	Alelos com marcantes associações a doenças.....	20
TABELA 3	Freqüências alélicas para o <i>locus</i> HLA-A na amostra maranhense e freqüências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.....	37
TABELA 4	Freqüências alélicas para o <i>locus</i> HLA-B na amostra maranhense e as freqüências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.....	38
TABELA 5	Freqüências alélicas para o <i>locus</i> HLA-DRB1 na amostra maranhense e as freqüências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.....	41
TABELA 6	Haplótipos HLA-A*B*DRB1 mais freqüentes observados na amostra estudada, distribuídos entre os grupos étnicos observados.....	45
TABELA 7	Valores da H, PD e PE para os <i>loci</i> HLA na população do Maranhão e de 3 <i>loci</i> de VNTRs para a população de São Luís, Ma.....	47
TABELA 8	Freqüência alélica do <i>locus</i> HLA-A em várias populações mundiais.....	72
TABELA 9	Freqüência alélica do <i>locus</i> HLA-B em várias populações mundiais.....	91
TABELA 10	Freqüência alélica do <i>locus</i> HLA-DRB1 em várias populações mundiais.....	118

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Componentes do Sistema Imunológico	12
1.2	Organização Genômica do Sistema HLA	13
1.3	Imunogenética	17
1.4	HLA e Doenças	19
1.5	HLA e Transplantes	21
1.5.1	Transplante de Medula Óssea – TMO	23
1.6	Os genes HLA e a genética forense	29
1.7	HLA e estudos populacionais	30
2	OBJETIVOS	34
2.1	Objetivo Geral	34
2.2	Objetivos Específicos	34
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1	Casuística	34
3.2	Considerações Éticas	35
3.3	Análise dos Dados	35
3.4	Análise Estatística	36
4	RESULTADOS	36
4.1	Características gerais da amostra	36
4.2	Freqüências alélicas dos <i>loci</i> HLA	36
4.3	Freqüência dos <i>loci</i> HLA na população do Maranhão em comparação com outros grupos populacionais	43
4.4	Freqüências haplotípicas	45
4.5	Heterozigozidade (He), Poder de Discriminação (PD) e Poder de Exclusão (PE)	47
5	DISCUSSÃO	48
6	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXOS	68
	APÊNDICES	71

1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é um conjunto de moléculas, células e tecidos e de todos os mecanismos de defesas que são responsáveis pela proteção do corpo e por mantê-lo funcionando livre de doenças. É ele que lida com uma enorme quantidade de microorganismos invasores e distingue o **próprio** do **não próprio** com alto grau de precisão. E qualquer vertebrado que nasça com defeito severo neste sistema poderá ter morte precoce, a menos que medidas sejam tomadas para isolá-lo de agentes infecciosos – bacteriano, viral, micótico ou parasitário (JANEWAY et al., 2002; ALVES et al., 2005; INCA, 2007).

As reações do sistema imunológico são destrutivas por isso, é essencial que estas sejam feitas somente à eliminação dos antígenos, organismos invasores ou quaisquer moléculas tóxicas por eles produzidos, e não àquelas que pertencem ao próprio hospedeiro. Ocasionalmente o sistema imunológico falha em fazer a distinção e reage destrutivamente contra as moléculas do próprio hospedeiro, gerando doenças auto-imunes, que podem ser fatais (ALVES et al., 2005).

As reações imunológicas estão divididas em duas classes, a **Imunidade Inata** e a **Imunidade Adaptativa** ou **Adquirida** (BENJAMINI et al., 2002).

A imunidade inata é conferida por elementos com os quais o indivíduo nasce e estão sempre presentes e disponíveis como a pele, as mucosas, os reflexos da tosse e o pH, que constituem barreiras efetivas contra a invasão por vários microorganismos. Inúmeras reações, como a febre e a inflamação, são também características da imunidade inata e afetam diretamente os antígenos ou aumentam a eficiência das reações do hospedeiro. Células fagocíticas como os neutrófilos, macrófagos e as células microgliais do sistema nervoso central, também estão incluídas na imunidade inata e participam da destruição e eliminação do material estranho que tenha penetrado através das barreiras físicas e químicas (BENJAMINI et al., 2002; ALVES et al., 2005).

A produção de anticorpos a um dado agente infeccioso é conhecida como Imune Adaptativa ou Imunidade Adquirida já que é obtida durante a vida de um indivíduo como reação adaptativa à presença de patógenos específicos. Em muitos casos a resposta imune adaptativa confere imunidade protetora contra reinfecções pelo mesmo agente infectante. Este grupo de reações é mais especializada do que as da imunidade inata, e suplementam a proteção proporcionada por essa última (JANEWAY et al., 2002; ALVES et al., 2005; STEPNIAK & KONING, 2006).

Tanto a imunidade inata quanto a imunidade adquirida depende da atividade de células do sangue, os leucócitos. Os granulócitos estão amplamente associados à imunidade inata e os linfócitos são mediadores das respostas imune adquiridas, que proporcionam as imunidades duradouras, manifestadas após a doença ou vacinação. Em conjunto, o sistema imunológico inato e adaptativo contribui para uma defesa notavelmente efetiva do organismo, garantindo que raramente apresentem enfermidades, embora passem a vida cercado por germes, e quando a infecção ocorre ela é geralmente combatida com sucesso e seguida por imunidade persistente (JANEWAY et al., 2002; STEPNIAK & KONING, 2006).

1.1 Componentes do Sistema Imunológico

Na medula óssea são originadas as células que atuam nas respostas imunes. Estas células darão origem aos leucócitos polimorfonucleares, aos macrófagos e aos linfócitos que são dois tipos: os linfócitos B, que amadurecem na medula óssea e os linfócitos T, que amadurecem no timo. Dessa forma a medula óssea e o timo são conhecidos como órgãos linfóides centrais (BENJAMINI et al., 2002; KAISER et al., 2004).

Uma vez amadurecidos, os linfócitos e os macrófagos, migram para os tecidos do corpo, mas todas as células do sistema imunológico circulam no sangue. Os linfócitos circulam continuamente do sangue para os órgãos linfóides periféricos, onde o antígeno é capturado, retornando ao sangue através dos vasos linfáticos. Os três principais tipos de órgãos linfóides periféricos são o baço, que coletam antígenos

do sangue; os linfonodos, que apanham os antígenos dos sítios de infecção nos tecidos; e o tecido linfóide associado ao intestino que recolhe os antígenos deste órgão. Outros epitélios, como os brônquios e as mucosas, têm associado a eles o tecido linfóide difuso. A resposta imune adquirida é iniciada nos tecidos linfóides periféricos (JANEWAY et al., 2002).

Os linfócitos T podem ainda, detectar células infectadas com patógenos intracelulares, porque essas expõem em suas superfícies fragmentos peptídicos oriundos da degradação dos patógenos. Os peptídeos estranhos são expostos na superfície celular por intermédio de glicoproteínas celulares especializadas, que são codificadas num grande grupo de genes primeiramente identificados por seus fortes efeitos na resposta imune contra tecidos transplantados. Por este motivo esse complexo genético foi chamado de *Major Histocompatibility Complex (MHC)*, Complexo Principal de Histocompatibilidade, e as glicoproteínas ligadoras de peptídeos foram denominadas moléculas MHC (BENJAMINI et al., 2002; ALVES et al., 2005).

A região que constitui o MHC humano é internacionalmente designada de HLA – *Human Leukocytes Antigens*, Antígeno Leucocitário Humano, nomeado assim, por ter sido reconhecido primeiramente em leucócitos humanos e as glicoproteínas ligadoras de peptídeos são denominadas moléculas HLA (ALVES et al., 2005; RUIZ et al., 2005).

1.2 Organização Genômica do Sistema HLA

O sistema HLA compreende uma região de genes altamente polimórficos localizados no braço curto do cromossomo 6, na porção distal da região 6p21.3. Cada *locus* pode conter um entre diferentes genes para uma determinada glicoproteína, ao que chamamos de polimorfismo, e que possibilitam assim, grande variação na expressão destas glicoproteínas (BENJAMINI et al., 2002; MONTE et al., 2004; ALVES et al., 2005).

Os genes HLA estão agrupados fisicamente em três regiões bem definidas e vizinhas, denominadas classe I, II e III como mostra a FIGURA 1 (RUIZ et al., 2005).

Os genes de HLA classe I são 10 e a nomenclatura oficializada desses genes é: HLA-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G, -H (HFE), -K e -L. Os três primeiros genes de classe I são comumente usados na identificação de histocompatibilidade em transplantes. Os genes HLA-E e F codificam moléculas encontradas em tecidos fetais e em alguns tecidos da fase adulta e estão relacionadas com a ativação das células NK (*natural killer*). Os genes HLA-G codificam moléculas que também estão diretamente ligadas à ativação das células NK e estão indiretamente relacionadas com a ativação do HLA-E presentes em tecidos placentários. Os *loci* HLA-J, -K e -L não codificam proteínas, sendo denominados pseudogenes. De modo geral, os genes de classe I expressam moléculas na superfície de todas as células nucleadas do organismo (JANEWAY et al., 2002; SULLIVAN et al., 2006).

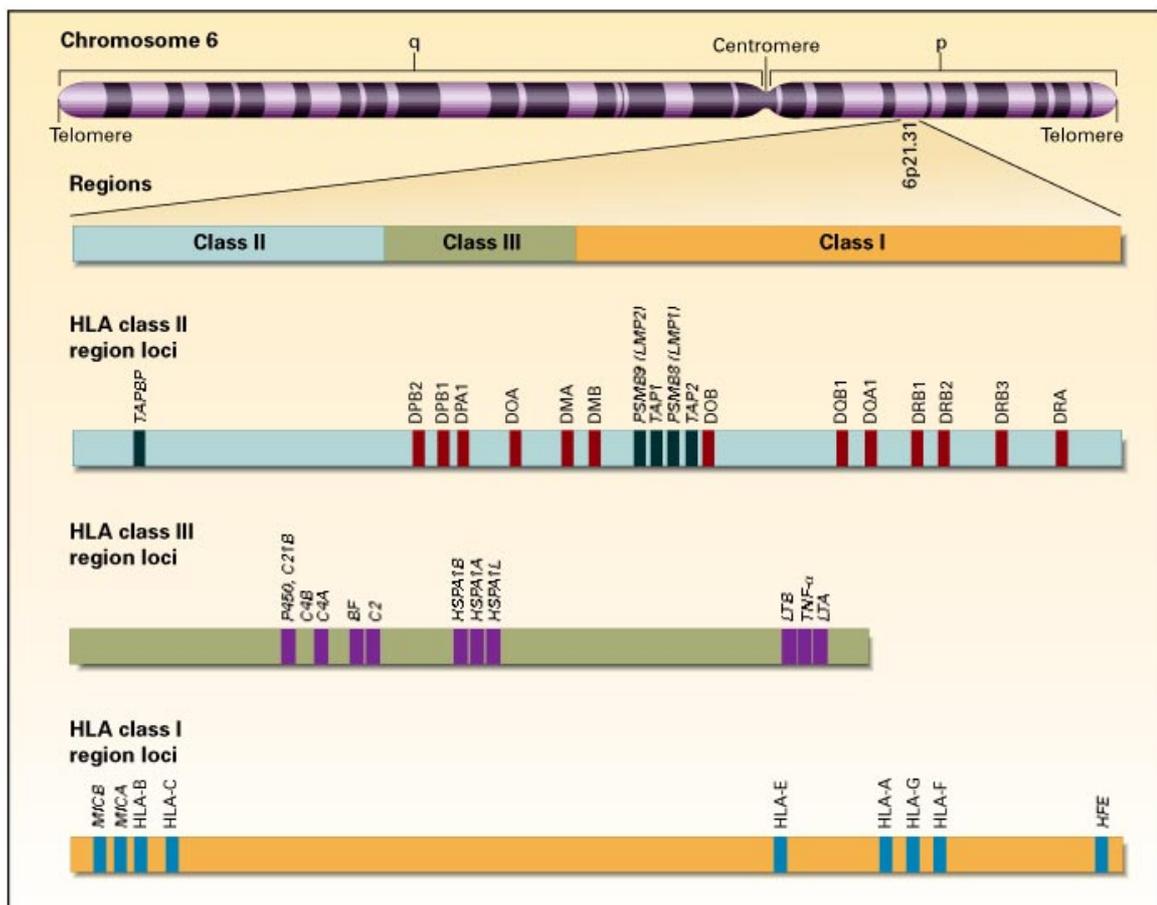


FIGURA 1 - Organização genômica do sistema HLA (KLEIN & SATO, 2000)

Na região de classe II, são reconhecidos os seguintes genes: HLA-DRA; DRB1-9; DQA1,2; DQB1,3; DOA, DOB, DMA; DMB; DPA1,2; DPB1,2; TAP1,2; LMP2,7 e MICA-E. Os produtos dos genes HLA-DR, DQ e DP são as moléculas clássicas de histocompatibilidade de classe II. Os genes DOA e DOB codificam as cadeias α e β das moléculas de HLA, respectivamente, produzindo moléculas estruturalmente semelhantes àquelas codificadas pelos genes clássicos de classe II. Além desses, são também encontrados os genes responsáveis pela codificação de moléculas relacionadas ao processamento, transporte e associação de peptídeos às moléculas do HLA, os genes LMP 2 e 7 que codificam proteossomas que funcionam como endopeptidases, promovendo a degradação de proteínas citosólicas endógenas ou virais em pequenos peptídeos (OLIVEIRA & SELL, 2002; ALVES et al., 2005; SULLIVAN et al., 2006).

Os produtos dos genes TAP 1 e 2 transportam os peptídeos degradados no citosol para o retículo endoplasmático, facilitando a associação do peptídeo com a molécula HLA de classe I. As moléculas HLA-DMA e DMB auxiliam no processamento e inserção do peptídeo às moléculas clássicas de histocompatibilidade de classe II. Os genes MIC, relacionados com a codificação de moléculas relacionadas com as de classe I, foram recentemente distribuídos nas categorias MICA, MICB, MICC, MICD e MICE. Existem vários pseudogenes incluídos na região do HLA de classe II, tais como DRB2, 6, 7, 8 e 9; DQA2, DQB2 e DQB3, e, ainda, DPA2 e DPB2 (OLIVEIRA & SELL, 2002; ALVES et al., 2005; SULLIVAN et al., 2006).

As moléculas de classe II são expressas apenas na superfície de um pequeno número de células, incluindo os macrófagos, monócitos, células dendríticas foliculares, linfócitos B, representantes teciduais dos fagócitos mononucleares (OLIVEIRA & SELL, 2002; ALVES et al., 2005; SULLIVAN et al., 2006).

As moléculas expressas pelos genes HLA de classe I e II estão diretamente relacionadas à rejeição de enxertos. São glicoproteínas de superfície celular e membros da super família de genes das imunoglobulinas, que inclui, além das próprias imunoglobulinas, o receptor de células T (TCR) e as moléculas CD4 e CD8, moléculas do conjunto de diferenciação que estão na superfície celular e são

identificadas por anticorpos monoclonais. Essas moléculas são diferenciadas com base nas suas estruturas, distribuição tecidual e função (TABELA 1) (JANEWAY et al., 2002; ALVES et al., 2005).

TABELA 1 - Principais características imunológicas das moléculas HLA classe I e II (JANEWAY et al., 2002).

Características	CLASSE I	CLASSE II
Genes	HLA-A, B, C	HLA-D, DR, DQ, DP
Degradação do epítipo depois de internalizado	Citoplasma	Vesículas intracitoplasmáticas
Procedência dos epítopos reconhecidos	Vírus, tumor	Bactérias, fungos, parasitas, vacinas
Células às quais o antígeno é apresentado	Linfócitos T CD8+	Linfócitos T CD4+
Distribuição tissular	Todas as células nucleadas	Céls. dendríticas, linfócitos B, macrófagos, céls. endoteliais, céls. epiteliais (timo)

A região HLA de classe III compreende pelo menos 59 genes, entretanto não é conhecido se todos os genes desta região são funcionais ou pseudogenes. Dentre eles destacam-se os do sistema complemento (C4A, C4B, Fator B e C2), os genes que codificam a enzima 21-hidroxilase (21-OH), a proteína do choque térmico, Hsp 70, e TNF e LTA que codificam as citocinas TNF- α e LT- β (antigo TNF- β) respectivamente (FERNANDES et al., 2003; ALVES et al., 2005).

Pelo fato dos genes HLA estarem muito próximos uns dos outros, eles são herdados em bloco. O conjunto de genes, herdados em bloco, oriundos do cromossomo materno ou paterno é designado de haplótipo. Os haplótipos compreendem complexos de genes fortemente unidos que, com efeito, raramente sofrerão recombinação durante o *crossing over*, isso faz com que a maioria dos indivíduos herde um conjunto intacto de alelos HLA parentais de cada progenitor. Outra característica dos alelos HLA é o perfil de expressão co-dominante, assim indivíduos heterozigotos expressam os dois haplótipos que possui (FERNANDES et al., 2003).

Mesmo no caso de genes muito estreitamente ligados, com a passagem de milhares de anos, pode-se esperar que a permutação genética resulte em associação ao acaso de alelos em cada *locus*. Observou-se, contudo, que certos alelos HLA são encontrados numa frequência maior ou menor do que seria esperado se todos os alelos HLA estivessem em equilíbrio genético. Este fenômeno, conhecido como desequilíbrio de ligação pode refletir a origem recente de alguns alelos, as origens geográficas, os padrões de acasalamento do homem, a seleção de certos haplótipos sobre outros ou a supressão de reconhecimento genético operando em alguns haplótipos. O desequilíbrio de ligação é um fator importante na tentativa de se atribuir à suscetibilidade a doenças a um determinado alelo HLA (JANEWAY et al., 2002; RUIZ et al., 2005).

1.3 Imunogenética

A imunogenética inclui o uso de anticorpos e, mais recentemente, de células T para a caracterização das diferenças genéticas ou de polimorfismos dentro de uma população. O primeiro sistema polimórfico a ser estudado pela imunogenética foi o grupo sanguíneo ABO, definido por Karl Landsteiner. A imunogenética desempenha papel muito importante na análise dos genes do HLA, altamente polimórficos (BENJAMINI et al., 2002; RUIZ et al., 2005).

O polimorfismo do sistema HLA pode ser detectado por métodos celulares ou de biologia molecular. Os métodos celulares mais usados são o da microlinfocitotoxicidade de Terasaki e a cultura mista de linfócitos. O primeiro método detecta os antígenos leucocitários através de citotoxicidade mediada por anticorpo e dependente do complemento, e o segundo utiliza células com fenótipo conhecido para definir as especificidades do sistema HLA (ALVES et al., 2005).

As técnicas sorológicas ainda são muito utilizadas para tipificar antígenos HLA classe I, no entanto, os reagentes empregados não são suficientemente específicos para determinar a exata identidade estrutural das moléculas HLA em indivíduos não aparentados que possam ter herdado genes proximalmente relacionados, porém distintos. Estudos recentes têm mostrado erros freqüentes na tipagem sorológica entre 5-25% para antígenos classe I e de 32,6% para antígenos de classe II. Desta forma, a identidade dos alelos HLA em indivíduos não relacionados pode ser estabelecida apenas mediante as análises direta de seus genes, que atualmente é feita com a utilização da reação em cadeia da polimerase, a PCR (*Polimerase Chain Reaction*) (DEGHAIDE et al., 2003; DUARTE et al., 2003).

Os métodos moleculares mais usados são o SSP (*Sequence-Specific Primers*) e o SSOP (*Sequence Specific Oligonucleotides Probes*). Ambos utilizam o DNA amplificado pela PCR (ALVES et al., 2005).

A PCR visa amplificar uma região específica do DNA *in vitro*. Nesta reação é colocado em uma mesma solução oligonucleotídeos sintéticos (*primers*) complementares à seqüência de DNA que flanqueia àquela região, o DNA genômico, que servirá como molde, os nucleotídeos e a enzima DNA polimerase que possibilitará a síntese dos novos fragmentos. Esta solução é submetida a variações cíclicas de temperatura possibilitando o processo de replicação do DNA. Ao final de vários ciclos, tem-se a produção de milhões de cópias de um fragmento específico do DNA genômico estudado (ITOH et al., 2005; FANER et al., 2006).

Os estudos moleculares expandiram as possibilidades de descrição do polimorfismo do sistema HLA. De acordo com a literatura, em 1994, através de análise de seqüências, havia 48 alelos para o *locus* A, 95 para o *locus* B e 111 para o DRB1. Em abril de 2006, o *Nomenclature Committee for Factors of the HLA System* reconheceu 489 alelos para HLA-A, 830 para HLA-B e 463 para HLA-DRB1 (EBI, 2007).

Com o desenvolvimento da tipagem molecular, as discrepâncias observadas na tipagem sorológica puderam ser resolvidas e a exatidão no teste de histocompatibilidade teve relevante importância no resultado do transplante. Uma

maior compatibilidade significa a redução do risco de mortalidade relacionada ao transplante de medula óssea, por exemplo, e conseqüente redução da incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro (*GVHD – Graft-Versus-Host Disease*). Possibilitou também a determinação mais precisa do papel dos genes do HLA em várias doenças (DUARTE et al., 2003; RUIZ et al., 2005; KITCHAROEN et al., 2006).

Outros reflexos do uso da análise molecular dos genes HLA estão na utilização do grande número de polimorfismos gerados pelas combinações dos diferentes alelos de classe I e II em casos de exclusão de paternidade, pois, a maioria dos indivíduos herda variantes de cada gene, onde a chance de se encontrar indivíduos geneticamente iguais é mínima (RUIZ et al., 2005).

Para avaliar a utilidade dos *loci* HLA na determinação de paternidade são estimados o poder de discriminação (PD) e o poder de exclusão médio (PEM). O primeiro pode ser definido como a proporção de indivíduos da população que pode ser discriminado (possui genótipo único), enquanto o segundo, o PEM, é a chance de um indivíduo que não é pai de uma criança ser excluído em um teste de paternidade (FUNG et al., 2002; CIFUENTS, 2006).

Vários estudos também mostram a correlação de genes HLA à suscetibilidade a muitas desordens imunes e nos processos de evolução do sistema HLA no que se refere ao papel do polimorfismo na seleção genética, sendo de grande relevância em estudos populacionais (RUIZ et al., 2005).

1.4 HLA e Doenças

Estudos de populações e famílias têm sido usados para demonstrar a relação entre genes marcadores dentro do complexo HLA e várias condições de doenças. As doenças associadas a antígenos do HLA apresentam um padrão de distribuição hereditário, mas uma fraca penetrância e, assim não têm uma associação absoluta com um dado alelo HLA. A associação entre a presença de um alelo e uma doença é mostrada através de análises estatísticas que calculam o risco relativo, ou seja, a chance que um indivíduo com um alelo HLA associado à doença tem de desenvolvê-

la em relação a um indivíduo que não possui aquele mesmo alelo (LOMBARD et al., 2006 (a)).

Algumas das principais doenças cuja maior ou menor susceptibilidade parece estar associada a certos alelos HLA são doenças auto-imunes, o que é compreensível devido ao papel central desempenhado pelo HLA na resposta imune. Possivelmente pelas mesmas razões, predisposição a patologias infecto-parasitárias também tenham sido associadas aos genes HLA. Alguns exemplos de associações de alelos do HLA com doenças estão descritos na TABELA 2 (NUSSBAUM et al., 2004).

TABELA 2 – Alelos com marcantes associações a doenças (Modificado de NUSSBAUM et al, 2004).

Doença	Alelo de HLA
Espondilite anquilosante	B*27
Síndrome de Reiter	B*27
Uveíte anterior aguda	B*27
Tireoidite subaguda	B*35
Psoríase vulgar	Cw*06
Narcolepsia	DQ*06
Doença de Grave	DR*03
Diabetes tipo I	DR*03 e DR*04
Artrite Reumatóide	DR*04
Artrite Reumatóide Juvenil	DR*08
Doença Celíaca	DQ*02
Esclerose múltipla	DR*02, DQ*06
Diabetes insulino-dependente	DQ*08
Hemocromatose	A*03
Hiperplasia adrenal congênita (deficiência de 21-OH)	B*47

Outros estudos mostram que o alelo HLA-DRB1*02 está associado ao lúpus sistêmico. Em análises feitas com pacientes do Kuwait o HLA-DRB1*04 está associado à artrite reumática. Na Korea, investigações mostraram que o alelo HLA-DRB1*07 tem correlação positiva com a progressão da infecção crônica pelo vírus da Hepatite B. Em Venda, estudos mostraram que o alelo A*26 está associado ao lento progresso da AIDS e no sul da África, as investigações revelaram que o alelo DRB1*1302 está fortemente associado à tuberculose (KAWASHIMA et al., 2005; ALSAEID et al., 2006; KIM et al., 2006; LOMBARD et al., 2006 (a); LOMBARD et al., 2006 (b)).

Em Gâmbia, na África, o alelo HLA-B*53 teve forte efeito protetor contra a malária grave nesta população e o alelo HLA-DRB1*1302 protege contra a infecção pelo vírus da hepatite B na mesma população (JORDE et al., 2000).

No Brasil, estudos realizados com famílias do sudeste, verificou a associação do haplótipo DRB1*03*04 com a diabetes tipo I (VOLPINI et al., 2001).

1.5 HLA e Transplantes

O transplante é um processo de transferência de células, tecidos ou órgãos (enxertos) de um doador para um receptor. Um enxerto transplantado de um indivíduo para ele próprio é denominado transplante autólogo. Um enxerto transplantado entre dois indivíduos geneticamente diferentes, mas da mesma espécie é denominado transplante alogênico (CLAAS et al., 2005).

A principal dificuldade para o sucesso dos transplantes são as respostas imunes adaptativas aos tecidos enxertados, pois a rejeição dos enxertos é uma resposta mediada principalmente por células T. Tais respostas são muito semelhantes às que danificam os tecidos na auto-imunidade. Quando o receptor reconhece moléculas como estranhas gera uma resposta imune, estas moléculas são denominadas aloantígenos (JANEWAY et al., 2002; CLAAS et al., 2005).

Na transfusão de sangue, que é o primeiro e ainda o mais freqüente transplante de tecidos, deve-se comparar os antígenos dos grupos sanguíneos ABO e Rh, para evitar a rápida destruição dos eritrócitos não compatíveis pelos anticorpos. Isso é relativamente fácil, pois, para o sistema ABO, existem apenas três principais tipos sanguíneos e dois tipos Rh. Porém, quando são transplantados tecidos com células nucleadas, quase sempre as respostas de células T a moléculas HLA altamente polimórficas desencadeiam uma resposta contra o órgão enxertado (CLAAS et al., 2005).

A compatibilidade entre o tipo HLA do doador com o receptor aumenta a taxa de êxito dos enxertos, e mesmo conseguindo uma compatibilidade perfeita, as diferenças genéticas em outros *loci* podem desencadear a rejeição (CLAAS et al., 2005).

Sabe-se que embora vários genes diferentes possam contribuir para a rejeição, descobriu-se que os genes HLA classe I e II são os principais determinantes da histocompatibilidade. Sendo assim, o estudo da variabilidade dos genes HLA em uma população determina a chance de se encontrar doadores não aparentados compatíveis com os receptores. Isto faz do estudo dos alelos HLA presentes em uma população, uma ferramenta indispensável para o alcançar o sucesso na seleção de doadores compatíveis (ALVES et al., 2005).

Depois de esclarecido que o reconhecimento das moléculas HLA estranhas é o principal determinante da rejeição do enxerto, foram feitos grandes esforços para igualar o HLA do receptor com o doador. Porém, a semelhança de HLA não evita a rejeição. Há duas razões para isso, a primeira é que a tipagem HLA pelo método sorológico é imprecisa, devido ao grande polimorfismo genético e complexidade do HLA humano. Isso significa que indivíduos não aparentados, tipados como HLA-idênticos pelo uso de anticorpos para as proteínas HLA, raramente possuem genótipos HLA idênticos. Segundo, pela presença de *mH-Ags* (*Minor Hostocompatibility Antigens*), antígenos secundários de histocompatibilidade ou antígenos H menores que também causam rejeição, mesmo quando o receptor e doador têm genótipo HLA idênticos (MALARKANNAN et al., 2005; PIETZ et al., 2005; GOULMY, 2006).

Estudos mostraram que os antígenos mH-Ags são peptídeos derivados de proteínas polimórficas apresentados pelas moléculas HLA do enxerto e que possuem especificidade celular, imunológica e funções oncogênicas. Virtualmente, todas as proteínas formadas pelas células podem produzir peptídeos que são reconhecidos como mH-Ags. Um outro conjunto de proteínas que induz respostas mH-Ags, conhecidos com H-Y, pois são codificadas no cromossomo Y (MALARKANNAN et al., 2005; PIETZ et al., 2005; GOULMY, 2006).

De modo geral, como todas as células do enxerto expressam mH-Ags, mesmo que tenha havido um pareamento exato quanto ao genótipo HLA, os mH-Ags podem desencadear potentes respostas das células T, que irão destruir todo o enxerto. Não é, pois, de admirar que para o sucesso do transplante seja necessário o emprego de potentes drogas imunossupressoras (MALARKANNAN et al., 2005; PIETZ et al., 2005; GOULMY, 2006).

1.5.1 Transplante de Medula Óssea - TMO

A medula óssea é o local da hematopoese, geração dos elementos celulares do sangue, incluindo as hemácias, os monócitos, os leucócitos polimorfonucleares e as plaquetas. É sítio de desenvolvimento de células B e a fonte de células-tronco que dão origem aos linfócitos T que depois irão migrar para o timo. Assim, o transplante de medula óssea pode restaurar todos os elementos celulares do sangue, incluindo as células exigidas pela imunidade adaptativa (AMORIM et al., 2003; PIETZ et al., 2005; LI et al., 2006).

O uso da medula óssea como forma de tratamento teve início em 1891 quando foi administrada por via oral no tratamento de leucemia por Brown-Sequard e D'Arsonval. A partir das tragédias nucleares de Novo México (EUA) e de Hiroshima (Japão) em 1945, os estudos se impulsionaram e, conjuntamente com o esclarecimento do sistema HLA em 1964, por Dausset, permitiram que em 1972, Thomas e colaboradores realizassem, com sucesso, o primeiro TMO alogênico em um paciente portador de anemia aplástica grave (INCA, 2007).

Atualmente o TMO é uma terapia especialmente utilizada para tratar pacientes com doenças hematológicas e certas alterações genéticas, para os quais alternativas terapêuticas foram consideradas e excluídas. Pacientes que apresentam doenças como a Anemia Aplástica Grave e em alguns tipos de leucemias, como a Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Mielóide Crônica, Leucemia Linfóide Aguda. O transplante também pode estar indicado para o Mieloma Múltiplo e Linfomas (NUSSBAUM et al., 2004; RUIZ et al., 2005; LI et al., 2006; SCOTT & DEEG, 2006).

De acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer - INCA, as taxas de incidência de leucemias no Maranhão, para 2006, são de 90 casos para homens no estado (taxa bruta de 2,89/ 100.000 hab), com 30 novos casos só na capital, São Luís, (taxa bruta de 5,71/100.000hab). Para as mulheres esses valores são de 60 casos no estado (taxa bruta de 2,07/100.000hab) e de 30 casos em São Luís (taxa bruta de 5,31/100.000hab) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

As regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores taxas enquanto que, as regiões Norte e Nordeste mostraram taxas mais baixas e a região Centro-Oeste apresentou um padrão intermediário, como se observa nas FIGURAS 3 e 4. Essas taxas são baixas se comparadas aos índices dos Estados Unidos, que é de 14,6/100.000 hab, de acordo com os dados do *U.S Câncer Statistics Working Group* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; U.S., 2007).

No entanto, não se pode afirmar que os dados acima citados sobre o Brasil refletem a realidade, pois a mortalidade tem sido a principal fonte de informação para compreensão do perfil epidemiológico das populações. E utilizar apenas as informações de pacientes que foram a óbito para o conhecimento das neoplasias malignas desenvolvidas não permite o conhecimento real da magnitude do problema, uma vez que existem diferenças entre vários tipos de câncer em função da letalidade e sobrevida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Nesse sentido, o acesso à informação sobre incidência é fundamental para definir o papel dos fatores de risco e estabelecer prioridades na prevenção, planejamento e gerenciamento nos serviços de saúde. Entretanto, tais informações raramente estão disponíveis em níveis nacionais ou regionais. No Brasil, assim como em vários países desenvolvidos, não se sabe o número real de casos novos de neoplasias que são diagnosticados a cada ano pelos serviços de saúde, em função da ausência de um registro de câncer que cubra todo o território nacional, o que faz como que as estimativas anuais de incidência continuem sendo de grande valia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Nas FIGURAS 2 e 3, pode-se observar a comparação do Maranhão com os demais estados da federação. O Maranhão apresenta uma das mais baixas taxas de incidência de leucemia no Brasil.

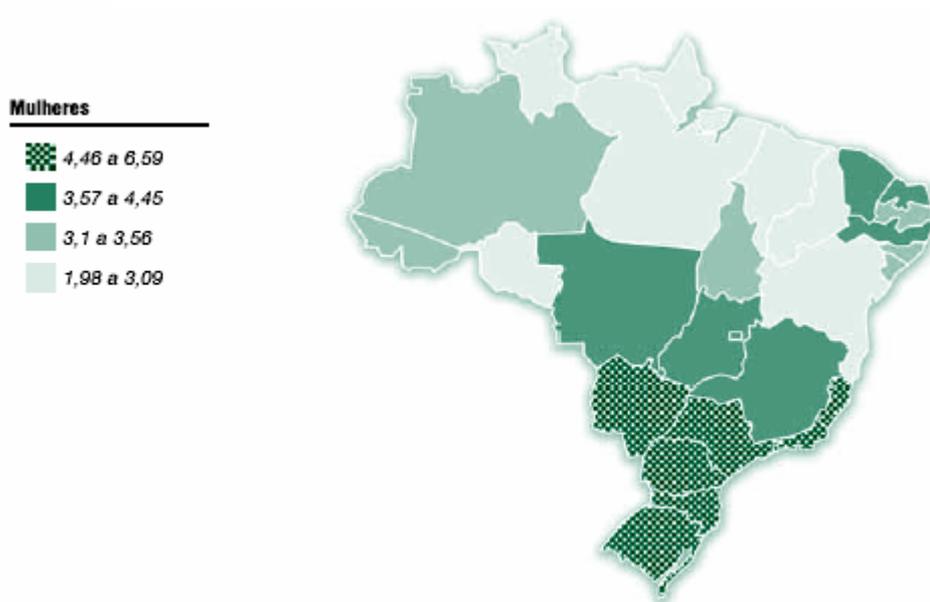


FIGURA 2 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (leucemias) (Brasil, 2005)

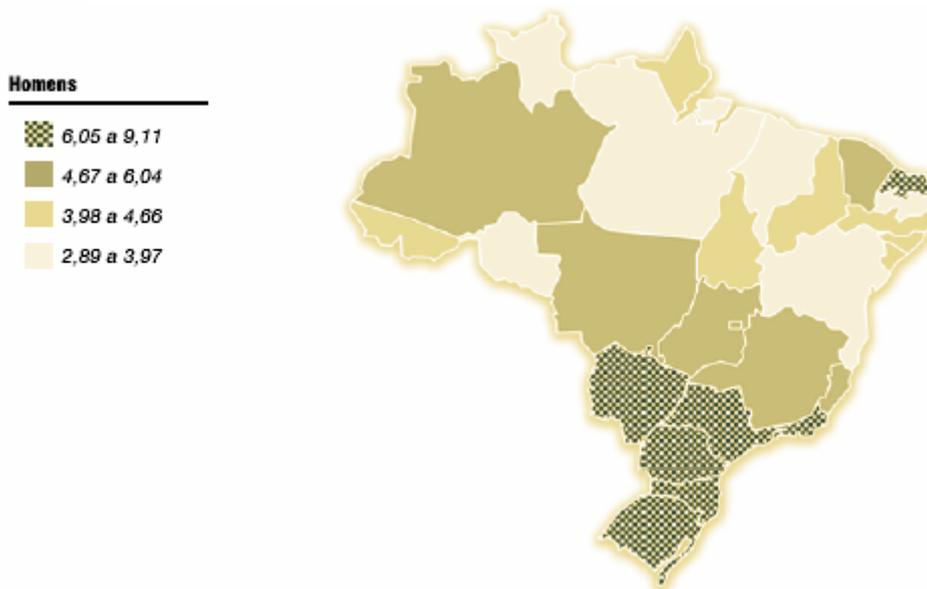


FIGURA 3 – Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 homens, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (leucemias) (Brasil, 2005)

O conceito básico do tratamento por TMO é que a partir de um doador são coletadas as células progenitoras (*stem cells*) capazes de constituir a medula óssea e estas são injetadas no receptor (paciente) após preparo adequado com o regime de condicionamento. O regime de condicionamento é caracterizado por altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia que variam dependendo da doença de base, e vai criar as condições imunológicas para que o receptor aceite a medula transplantada (GIESSING et al., 2003; LI et al., 2006).

Para que um TMO seja bem sucedido é necessário que, além dos fatores supracitados, haja compatibilidade para moléculas codificadas pelos genes HLA. Essa compatibilidade evita e/ou minimiza o processo de rejeição do enxerto através de uma resposta imunológica do receptor contra antígenos histoincompatíveis do doador, assim como a doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) e outras complicações pós-transplantes oriundas de uma possível incompatibilidade HLA. Embora drogas imunossupressoras reduzam a possibilidade de ocorrência da

rejeição, a compatibilidade HLA é indispensável para o sucesso do tratamento (CLAAS et al., 2005; RUIZ et al., 2005; LI et al., 2006).

Conhecendo-se as frequências dos alelos HLA nas populações pode-se estimar as chances de se encontrar um doador compatível. Contudo, apenas o conhecimento da frequência do tipo HLA específico do paciente na população não garante que ele encontre o doador compatível. É necessário, também, que o portador desse tipo HLA se encontre cadastrado num registro nacional como doador voluntário. Como a população brasileira é altamente miscigenada, a probabilidade de se encontrar um doador não relacionado com o mesmo grau de miscigenação fora do Brasil é muito pequena. Daí a importância da conscientização da doação voluntária para ampliação dos cadastros nacionais visando, justamente, melhorar as perspectivas de pacientes em lista de espera (GIESSING et al., 2003; RUIZ et al., 2005).

A partir da indicação de TMO, o paciente tem de 25-35% de probabilidade de encontrar um irmão HLA compatível, ou seja, 65% de probabilidade de não possuir um doador. Quando não há um doador aparentado, a solução para o transplante de medula é procurar um doador compatível entre os grupos étnicos semelhantes, mas não aparentados. Desta forma o paciente poderá recorrer a fontes alternativas de células (sangue de cordão umbilical) ou recorrer a doadores voluntários não familiares (banco de medula óssea) (CLAAS et al., 2005; RUIZ et al., 2005; KITCHAROEN et al., 2006; INCA, 2007).

O Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea (REDOME), instalado no INCA, foi criado para reunir as informações (nome, endereço, resultados de exames, características genéticas) de pessoas que se dispõem a doar medula para o transplante. Desta forma, com as informações do receptor, que não disponha de doador aparentado, busca-se no cadastro do REDOME um doador que seja compatível com ele e, se encontrado, articula-se a doação. O REDOME é o banco de doadores de medula óssea público do Brasil. No exterior existe, por exemplo, o NMDP-USA (*National Marrow Donor Program*) (GIESSING et al., 2003; RUIZ et al., 2005; INCA, 2007).

Até 2003, o REDOME oferecia 11% do material utilizado para transplante no Brasil, hoje esta percentagem é de 70%. Em 2002, o REDOME possuía 25 mil cadastrados e até outubro de 2006 atingiu a marca de 300 mil doadores. Números animadores e que mostram a importância de campanhas de esclarecimento e incentivo à doação voluntária de medula óssea (RUIZ et al., 2005, INCA, 2007).

O INCA, em parceria com os hemocentros, empresas e instituições no Brasil, tem realizado desde de 18 de junho de 2004 várias campanhas de conscientização, doação e coleta de medula óssea, o que possibilitou o aumento de cadastrados no REDOME. Em 2005 foram realizadas campanhas no Maranhão, Fortaleza, Piauí, Pará e Amazonas e cadastradas mais de 8.700 pessoas. Esse número equivale a um aumento em cerca de 300% de possíveis doadores nessas regiões (INCA, 2007).

Uma das prioridades das campanhas é aumentar o número de doadores nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. O Maranhão realizou em abril de 2005 uma campanha de conscientização e de coleta de doadores voluntários de medula óssea, CDVMO. Este trabalho foi realizado pelo Hospital Universitário Presidente Dutra, através da CNCDO-MA (Central de Notificação Capitação e Distribuição de Órgãos do Maranhão), o Hemocentro do Maranhão – Hemomar e o INCA. Atualmente já existem mais de mil doadores voluntários do Maranhão cadastrados no REDOME. É de extrema relevância para o desenvolvimento de programas de transplante que a coleta passe a ser contínua no Hemomar (INCA, 2007).

O sucesso da busca do doador mais compatível, através de análises genéticas e sorológicas, leva a um aumento significativo das chances do transplante não ser fortemente rejeitado e com conseqüente aumento da sobre vida do paciente. No entanto, as chances de se encontrar um doador em bancos de voluntários dependem da tipagem do HLA, da forma da tipagem e do número de doadores voluntários cadastrados no banco, e apesar de crescente, o número de DVMO ainda é insuficiente para atender à demanda de pacientes, principalmente, pelo fato da probabilidade de se achar um doador compatível dentro do Brasil ser de um em cem mil. A coleta para DVMO deve ser contínua e as parcerias firmadas com instituições e

empresas tem auxiliado o INCA a superar as expectativas em relação ao número de doadores cadastrados (GIESSING et al., 2003; RUIZ et al., 2005; INCA, 2007).

O sistema gênico HLA não é o único que codifica moléculas que se comportam como marcadores da histocompatibilidade. Os antígenos secundários de histocompatibilidade (mH-Ags), H-Y e o ABO também se relacionam com o sucesso ou insucesso de um transplante. No entanto, o sistema HLA é considerado um dos mais importantes fatores genéticos, pois seus produtos, sendo fortemente imunogênicos, têm maior impacto no processo de rejeição. Além disso, os genes HLA são importantes marcadores da individualidade biológica, razão pela qual são fundamentais quando se trata de transplantes clínicos (GIESSING et al., 2003; PIETZ et al., 2005; RUIZ et al., 2005).

1.6 Os genes HLA e a genética forense

O elevado polimorfismo observado nos genes HLA os tornam importantes excelentes marcadores da individualidade biológica, sendo indicados em casos de identificação pessoal, como o exame de exclusão de paternidade. RIBEIRO (2002) mostrou que os valores da Heterozigosidade (H_e), do Poder de Exclusão (PE) e o Poder de Discriminação (PD) observados nos *loci* HLA-A, -B e -DRB1 na população de Belém, foram superiores aos valores atingidos por marcadores usados rotineiramente para realização do teste de exclusão de paternidade. A H_e , PD e PE são parâmetros utilizados para selecionar marcadores moleculares para identificação pessoal, marcadores com valores próximos de um são considerados bons para utilização na genética forense (RIBEIRO, 2002).

LAIRD et al. (2004) mostraram que a técnica de comparação de genoma (GMT – *Genomic Matching Technique*) que foi desenvolvida para identificar seqüências polimórficas fixas de 200-300 kb (*PFBs – Polymorphics Frozen Blocks*) dentro do complexo HLA, tem alto poder na diferenciação de indivíduos em nível molecular e por isso pode ser utilizada na identificação pessoal.

1.7 HLA e Estudos Populacionais

Estudos genéticos populacionais são realizados, em sua maioria, com a utilização de marcadores moleculares autossômicos. No Maranhão os genes da fibrose cística, do cromossomo Y, o gene da α 1-antitripsina e VNTRs (vWA1, F13A1, D1S44, APO-B e D1S80) já foram utilizados em estudos genéticos da população deste estado (LEAL-MESQUITA et al., 2000; LEAL-MESQUITA et al., 2001; ANDRADE, 2002; NOGUEIRA, 2004; FERREIRA et al., 2005).

Mais recentemente, os genes HLA também têm sido utilizados com sucesso nos estudos da composição genética de grupos populacionais. Uma das vantagens observadas são os altos valores de heterozigozidade apresentados pelos genes deste grupo (RIBEIRO, 2002).

Os estudos das freqüências alélicas dos *loci* HLA mostram as semelhanças e as variações nas freqüências alélicas entre os grupos populacionais, revelando suas composições genéticas. Em estudos desenvolvidos com as populações de Cuba, Argentina, Sul da França, Norte, Sul e Centro de Portugal, Cabo Verde revelaram o alelo A*02 como o mais freqüente. No Kenia o A*6802 e no Japão o A*24 foram os mais freqüentes (LUO et al., 2002; DUBOIS et al., 2004; KATO et al., 2004; MARCOS et al., 2004 (a); SPÍNOLA et al., 2004; WILLIAMS et al., 2004 (g); SPÍNOLA et al., 2005).

Em investigações sobre as freqüências apresentadas pelo gene HLA-B, observou-se que Cuba apresentou o alelo B*44 como mais freqüente, a Argentina e o Sul de Portugal o B*35, os Estados Unidos o B*4202, a Alemanha o B*08, o Sul da França, o Norte e o Centro de Portugal o alelo B*44, a Colômbia e em Cabo Verde o B*15 foi o mais freqüente, que foi o mesmo observado no Japão (ARAKI et al., 2004; CAO et al., 2004 (c); DUBOIS et al., 2004; FERENCIK et al., 2004 (b); FLEISCHHAUER et al., 2004; MARCOS et al., 2004 (a); SPÍNOLA et al., 2004; WILLIAMS et al., 2004 (g)).

Em Camarão, o alelo HLA-B mais freqüente foi o B*5301, na China o B*40 foi o mais freqüente. Em Senegal foi o B*35, e na Índia o B*4006 (LUO et al., 2002; ANDRIEN et al., 2004 (c); FERENCIK et al., 2004 (a); RAJALINGAM et al., 2004).

Em estudos realizados para verificar as freqüências alélicas do gene HLA DRB1 em vários grupos populacionais observou-se que na Argentina os alelos DRB1*07 e DRB1*0701 são os mais freqüentes, no Peru o DRB1*08, na Austrália o DRB1*04, no sul da França, no sul de Portugal, em Madeira, na Jamaica e em Cabo Verde o DRB1*13 foi o mais freqüente (DUBOIS et al., 2004; HEWARD et al., 2004; MARCOS et al., 2004 (a); OLIVER et al., 2004; SPÍNOLA et al., 2004; WITT et al., 2004).

No Norte de Portugal o alelo DRB1*07 foi o mais freqüente, já no Centro de Portugal os alelos DRB1*03 e DRB1*13 apareceram com maior freqüência. A Espanha apresentou o alelo DRB1*0701, o Zaire o DRB1*15 e Guiné-Bissau o DRB1*1304 (ALVAREZ-LOPEZ et al., 2004; ANDRIEN et al., 2004 (b); HALLE et al., 2004; SPÍNOLA et al., 2004).

Trabalhos realizados em populações brasileiras como Belo Horizonte, Curitiba, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, Belém, Pernambuco, populações do nordeste, sudeste e sul do Brasil e populações Ameríndias, também têm contribuído de forma relevante para o conhecimento da estrutura genética da população brasileira com relação aos alelos dos genes HLA (GOLDBERG et al., 1998; BRAUN-PRADO et al., 2000; LOUZADO-JUNIOR et al., 2001; RIBEIRO, 2002; ARAÚJO et al., 2003; CORGI et al., 2003; FERREIRA et al., 2003; LEÃO et al., 2003; CASTILHO et al., 2003; TSUNETO et al., 2003; MACIAG et al., 2004; MORGUN et al., 2004; TEMIN et al., 2004; TSUNETO et al., 2004 (a); TSUNETO et al., 2004 (b); TSUNETO et al., 2004 (c); WILLIANS et al., 2004 (f); RUIZ et al., 2005).

Em Pernambuco, NIGAM et al. (2004), analisaram a freqüência dos *loci* HLA-A, HLA-B e HLA-Cw e encontraram como alelos mais freqüentes HLA-A*02 (28,71%), HLA-B*15 (12,38%) e HLA-Cw*04 (22,77%). LÁZARO et al. (1999) estudando uma tribo indígena, Terena, do Mato Grosso do Sul, observaram que os alelos mais freqüentes para esta população foram HLA-A*680102 (25%), HLA-B*4803 (16,37%).

Em Teresina, MONTE et al. (2004), observaram as frequências alélicas de 97 mestiços para quatro *loci* HLA, HLA-A, B, DRB1 e DQB1, e permitiram concluir que o mestiço de Teresina apresenta características predominantemente de origem branca e negra. Os resultados deste estudo reforçam o uso de genes HLA como instrumento de investigação étnica de população.

Estudos das frequências alélicas dos *loci* HLA nas populações além de contribuir para o esclarecimento da composição genética das populações, têm implicações para os programas de transplante de órgãos com doador não aparentado, que tem como fator determinante a compatibilidade HLA. Uma vez sabendo-se a frequência dos antígenos HLA do tipo étnico dominante da região, pode-se prever o tempo em lista de espera do receptor para os programas de transplante de rim e medula óssea com doador não aparentado (MONTE et al., 2004).

Contudo, apenas o conhecimento da frequência do tipo HLA específico do paciente na população não garante que ele encontre o doador compatível. É necessário, também, que o portador desse tipo HLA se encontre cadastrado no REDOME como doador voluntário (RUIZ et al., 2005).

Como a população brasileira é altamente miscigenada, a probabilidade de se encontrar um doador não relacionado com o mesmo grau de miscigenação fora do Brasil é muito pequena. Daí a importância da conscientização da doação voluntária para ampliação dos cadastros nacionais. Com um registro de doadores voluntários relativamente grande, as perspectivas dos pacientes em lista de espera melhoram significativamente. Por isso, é fundamental que além de se conhecer as frequências HLA dos doadores voluntários de medula óssea de todas as regiões do país, haja também, estímulo à doação voluntária para a ampliação dos registros nacionais (RUIZ et al., 2005).

O conhecimento dos genes HLA na população do Maranhão possibilitará uma análise mais precisa de compatibilidade na relação doador/ receptor para o TMO fazendo desse estudo, uma ferramenta indispensável para o alcançar o sucesso na

seleção de doadores os mais compatíveis possíveis. Tornará possível também, o estudo das características genéticas da população.

Os dados deste trabalho poderão fornecer informações para estudos futuros que expliquem as diferenças nas respostas imunológicas encontradas na relação doador/receptor, pois a variação alélica dos genes HLA pode estar direta ou indiretamente relacionada com estas respostas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a variabilidade genética dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 de uma amostra DVMO da população do Maranhão.

2.2 Objetivos Específicos

Verificar as frequências alélicas dos *loci* HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1.

Verificar as associações haplotípicas presentes na população do Maranhão.

Avaliar a utilidade destes genes para identificação de indivíduos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Durante o ano de 2005, o CNCDO-MA, o Hospital Universitário em parceria com o Hemomar e o INCA realizaram uma grande campanha de incentivo a doação voluntária de medula óssea em São Luís, Maranhão. Participaram da campanha cerca dois mil doadores voluntários, dos quais foram coletados dez mililitros de sangue em tubo *vácuo tainer*. Todas as amostras foram enviadas e tipadas no Laboratório de Imunogenética e de Biologia Molecular (LIB) da Universidade Federal do Piauí.

Os resultados obtidos foram enviados para a CNCDO-MA, para serem então, cadastrados no REDOME. Os dados utilizados neste estudo foram coletados dos prontuários dos doadores armazenados na CNCDO-MA. A amostra foi composta por indivíduos nascidos no Maranhão, perfazendo um total de 1.151.

3.2 Considerações Éticas

Todos os doadores voluntários de medula óssea leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) no período da coleta do material, possibilitando assim a utilização de seus resultados nesta pesquisa (Anexo 1).

3.3 Análise dos Dados

A frequência alélica (FA) foi calculada por contagem direta. A heterozigosidade intralocus (H) mede a probabilidade de um indivíduo escolhido ao acaso, oriundo de uma população com acasalamentos também ao acaso, seja heterozigoto para um determinado *locus*, foi calculada de acordo com NEI (1987).

Para a comparação das FAs da amostra maranhense com os grupos populacionais Ameríndios, Europeus, Africanos e Asiáticos foram calculadas as médias ponderadas de cada alelo em cada grupo populacional e estas foram comparados aos valores encontrados na amostra em estudo. Todas as populações analisadas estão no APÊNDICE (AYRES et al., 2003).

As associações haplotípicas foram feitas através do programa Arlequin (EXCOFFIER et al., 2005).

As estimativas de PD e PE, dos *loci* HLA, parâmetros utilizados para testar a viabilidade do uso destes alelos para teste de paternidade foram calculados de acordo com métodos descritos em CHAKRABORTY & STIVERS (1996) e GUO & ELSTON (1999). Esse valores foram comparadas com resultados dos estudos de *loci* de VNTRs realizados por FERREIRA et al. (2005) que são de utilização atual em exames de identidade biológica.

3.4 Análise Estatística

As freqüências alélicas (FAs) encontradas na população em estudo foram comparadas com as FAs apresentadas na literatura através do teste Qui-Quadrado, quando aplicável, ou teste Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi igual a 5%.

Todos os testes foram feitos utilizando o programa Bioestat 3.0 (AYRES et al., 2003).

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais da amostra

A amostra em estudo foi composta por 49,53% de homens e 50,47% de mulheres. E a distribuição entre os grupos étnicos foi: mulato com 36,75%; caucasóides com 32,05%; negro com 15,44%; cafuzo com 4,28%; oriental com 0,42% e outros com 11,05%. Estes são os grupos étnicos, definidos pelo INCA em seu termo de consentimento livre e esclarecido, ao qual cada doador de medula óssea deve ler, responder e assinar.

As características gerais da amostra do Maranhão são semelhantes aos descritos pelo censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE no ano de 2004 para a população do Maranhão. De acordo com este senso, o Maranhão possui 49,1% de pessoas do sexo masculino e 50,9% do sexo feminino. A distribuição da população por grupo étnico é: 24,5% de brancos; 5,0% de pretos; 0,5% de amarelos; 69,6% de pardos e 0,4% de indígenas (IBGE, 2007).

4.2 Freqüências alélicas dos *loci* HLA

A população do Maranhão apresentou 54 dos 489 alelos já descritos para o *locus* HLA*A, o que equivale a 11,04%. Apresentou 139 alelos dos 830 já descritos para HLA*B, 16,74% do total de alelos existentes para este *locus*. E 75 dos 463

alelos descritos para o *locus* HLA*DRB1, que equivale a 16,2% do total de alelos já descritos para este *locus*.

As frequências alélicas encontradas para os *loci* HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 estão descritas nas TABELAS 3, 4 e 5, respectivamente.

TABELA 3 - Frequências alélicas para o *locus* HLA-A na amostra maranhense e frequências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.

Frequência alélica do <i>locus</i> HLA-A							
	Maranhão 2n=2302	Caucasóide 2n=648	Mulato 2n=764	Negro 2n=308	Cafuzo 2n=104	Asiático 2n=6	Outros 2n=472
Alelo	f%	f%	f%	f%	f%	f%	f%
A*01	7.63	8.64	8.77	6.49	7.55		6.78
A*0102	0.38		0.13	1.95			0.42
A*02	24.87	28.39	23.82	21.43	21.70	16.67	23.73
A*0201	0.04				0.94		
A*0202	0.13	0.15	0.13	0.32			
A*03	6.96	7.40	6.94	5.84	7.55		6.78
A*0302	0.30	0.62	0.13			16.67	0.21
A*04	0.17		0.13				
A*07	0.04		0.13				
A*08	0.04		0.13				
A*11	4.60	4.63	3.66	3.90	4.72		6.78
A*23	5.94	5.86	4.71	7.47	6.60		6.36
A*24	9.87	9.41	10.99	9.09	12.26	33.33	9.11
A*2406	0.08		0.13				
A*2431	0.04		0.13				
A*25	0.21	0.62	0.13				
A*2501	0.93	1.39	0.92	0.97	0.94		0.42
A*26	2.23	1.85	3.01	1.30	1.89		2.33
A*2602	0.04		0.13				
A*2608	0.25	0.31	0.26				0.42
A*29	3.63	3.7	3.80	3.57	0.94		3.60
A*2902	0.04		0.13				
A*30	4.43	2.62	4.84	6.49	5.66		4.66
A*3001	1.35	1.70	1.18	1.95	0.94		0.85
A*31	6.75	5.40	7.07	8.12	6.60	33.33	6.78
A*3101	0.04	0.15					
A*3107	0.04	0.15					
A*32	2.74	2.62	2.62	2.92	5.66		2.54
A*3203	0.04			0.32			
A*33	3.29	3.09	3.53	1.62	4.72		4.03
A*3301	0.04	0.15					
A*34	1.39	0.92	1.05	3.25	1.89		0.85
A*35	0.04				0.94		

Continua

A*3502	0.08		0.26				
A*3508	0.04						0.21
A*3511	0.04		0.13				
A*36	0.25	0.46	0.13	0.32			0.21
A*3601	0.59	0.46	0.65	0.65			0.64
A*38	0.08	0.31					
A*4802	0.04	0.15					
A*51	0.04	0.15					
A*64	0.04		0.13				
A*66	1.26	1.54	1.05	2.60	0.94		0.42
A*6602	0.21	0.15	0.13				0.64
A*6603	0.04						
A*6701	0.04	0.15					
A*68	6.58	5.09	7.07	7.79	6.60		6.99
A*6801	0.08		0.26				
A*6808	0.04						0.21
A*6901	0.21	0.15	0.13				0.42
A*74	1.43	1.23	1.05	0.97	0.94		2.97
A*7403	0.04		0.13				
A*7405	0.08	0.15	0.13				
A*8001	0.21	0.31		0.32			0.42
A*84	0.04			0.32			

TABELA 4 - Frequências alélicas para o *locus* HLA-B na amostra maranhense e as frequências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.

Alelo	Frequência alélica do <i>locus</i> HLA-B						
	Maranhão 2n=2302 f%	Caucasóide 2n=648 f%	Mulato 2n=764 f%	Negro 2n=308 f%	Cafuzo 2n=104 f%	Asiático 2n=6 f%	Outros 2n=472 f%
B*07	5.56	5.86	5.50	5.52	8.49	16.67	5.93
B*0702	0.76	1.08	0.92		0.94		0.42
B*0703	0.04	0.15					
B*0718	0.04			0.32			
B*08	4.13	3.86	4.32	3.57	3.77		4.66
B*0801	0.08	0.15		0.32			
B*11	0.04		0.13				
B*12	0.04	0.15					
B*13	0.55	1.08	0.52	0.32			0.21
B*1302	0.42	0.15	0.39	0.65	0.94	16.67	0.42
B*1303	0.04		0.13				
B*1311	0.04	0.15					
B*14	0.46	0.31	0.65		1.89		0.64
B*1401	0.89	1.23	0.65	0.97			1.06
B*1402	3.88	4.48	3.80	3.90	2.83		3.39
B*1403	0.04		0.13				

Continua

B*1404	0.04						
B*1405	0.04		0.13				
B*1413	0.04		0.13				
B*15	7.42	6.64	7.59	7.47	8.49		8.47
B*1501	0.04	0.15					
B*1502	0.04						0.21
B*1503	1.26	0.93	1.18	1.30	1.89		1.91
B*1504	0.80	1.23	0.65	0.97			0.21
B*1505	0.17						
B*1506	0.04						0.21
B*1507	0.04	0.15					
B*1508	0.25	0.62	0.26	0.65			0.42
B*1509	0.08		0.26				
B*1510	0.25	0.31	0.26	0.32			0.21
B*1514	0.04		0.13				
B*1516	0.04		0.13				
B*1517	0.67	0.77	0.52	0.32			1.27
B*1520	0.42	0.46	0.26	0.65			0.42
B*1539	0.04		0.13				
B*1560	0.04						
B*1562	0.04		0.13				
B*18	3.79	4.48	3.27	3.25	4.72		4.24
B*1801	0.04	0.15					
B*1802	0.04			0.32			
B*1804	0.04						0.21
B*1815	0.04		0.13				
B*19	0.04		0.13				
B*23	0.04			0.32			
B*27	1.77	1.54	1.70	1.62	4.72		1.91
B*2702	0.13		0.26				0.21
B*2703	0.21	0.31	0.26		0.94		
B*2708	0.08	0.15					0.21
B*2719	0.04	0.15					
B*28	0.04	0.15					
B*31	0.08		0.26				
B*32	0.04	0.15					
B*35	9.19	9.88	8.90	13.96	10.38		6.14
B*3501	0.04	0.15					
B*3502	0.59	0.62	0.79	0.65	0.94		0.21
B*3505	0.51	0.31	0.65				0.85
B*3506	0.34	0.15	0.13	0.32			0.42
B*3508	0.59	0.31	0.52		0.94	16.67	1.27
B*3510	0.04						
B*3511	0.17	0.15	0.26	0.32			
B*3520	0.17	0.31	0.13	0.32			
B*3524	0.08	0.15	0.13				
B*3568	0.04				0.94		
B*37	0.76	0.77	0.52	0.65			0.85
B*3701	0.04		0.13				
B*38	1.31	2.01	1.18	0.32	0.94		1.27
B*3801	0.17		0.26				
B*3802	0.04	0.15					
B*39	2.91	1.85	3.01	5.19	0.94		3.39
B*3901	0.21	0.31	0.13	0.32			

Continua

B*3902	0.08		0.13			0.21
B*3903	0.13		0.13			0.21
B*3905	0.34	0.15	0.26	0.32	0.94	0.64
B*3906	0.25	0.15	0.26	0.65		0.21
B*3907	0.04	0.15				
B*3909	0.17	0.15	0.26			
B*3913	0.34	0.46	0.13	0.65		0.64
B*3930	0.04					0.21
B*40	4.55	4.94	4.71	2.27	2.83	5.51
B*4001	0.08				0.94	
B*4002	0.08		0.26			
B*4003	0.08		0.26			
B*4004	1.01	1.39	0.52	0.97	1.89	1.06
B*4006	0.04		0.13			
B*4011	0.04	0.15				
B*4052	0.04		0.13			
B*41	0.42	0.62	0.52	0.32		
B*4101	0.30	0.46	0.39			0.21
B*4102	0.67	0.62	1.31	0.32		0.42
B*42	0.34	0.46	0.39	0.65		
B*4201	1.01	0.31	0.92	2.27	0.94	1.27
B*4202	0.34	0.31	0.26			0.42
B*4204	0.04		0.13			
B*44	9.44	9.72	8.64	7.14	9.43	10.59
B*4402	0.08	0.15		0.32		
B*4403	0.17	0.46	0.13			
B*45	1.90	1.39	1.57	3.90	2.83	1.69
B*4501	0.04		0.13			
B*4701	0.21	0.31	0.26			0.21
B*48	0.08		0.13		16.67	
B*4802	0.63	0.46	0.65	0.97		0.64
B*4803	0.04			0.32		
B*49	0.63	0.31	0.52	0.97		0.85
B*4901	1.85	1.08	2.09	1.95	2.83	2.33
B*4902	0.04	0.15				
B*4904	0.30	0.15	0.52	0.32		0.21
B*50	0.42	0.77	0.52			0.21
B*5001	1.56	2.01	1.44	0.65	1.89	1.69
B*5002	0.55	0.31	0.92		0.94	0.42
B*51	5.61	6.17	4.71	3.25	6.60	7.84
B*5101	0.21	0.15	0.26	0.65		
B*5104	0.17	0.31	0.13		0.94	
B*5107	0.34	0.31	0.26	0.32	0.94	0.42
B*5137	0.21	0.15			16.67	0.64
B*5157	0.04					0.21
B*52	0.93	1.23	1.05	0.97	0.94	0.42
B*5201	1.18	0.77	1.57	1.30	0.94	1.27
B*520101	0.04					0.21
B*5202	0.78	0.62	0.79	0.97	0.94	0.85
B*53	1.10	0.46	1.18	2.27		1.06
B*5301	1.48	1.54	0.92	4.22	0.94	0.85
B*5305	0.04			0.32		
B*55	0.67	0.62	0.79		0.94	1.06
B*56	0.13	0.31	0.13			

Continua

B*5601	0.46	0.31	0.39	1.30		16.67	0.21
B*5615	0.08	0.31					
B*57	1.85	1.54	2.75	0.97	2.83		1.27
B*5701	0.04		0.13				
B*5702	0.08	0.15	0.13				
B*5703	0.21	0.31	0.26				
B*5705	0.04	0.15					
B*58	2.45	2.01	3.14	2.27	3.77		2.12
B*5802	0.76						
B*6701	0.04	0.15					
B*74	0.04						0.21
B*7801	0.08			0.65			
B*81	0.46	0.62	0.79				0.21
B*82	0.04						
B*8201	0.04		0.13				
B*8202	0.08						

TABELA 5 - Frequências alélicas para o *locus* HLA-DRB1 na amostra maranhense e as frequências alélicas em cada grupo étnico identificado na mesma amostra.

Frequência alélica do <i>locus</i> HLA-DRB1							
	Maranhão 2n=2302	Caucasóide 2n=648	Mulato 2n=764	Negro 2n=308	Cafuzo 2n=104	Asiático 2n=6	Outros 2n=472
Alelo	f%	f%	f%	f%	f%	f%	f%
DRB1*01	4.90	5.86	4.84	4.55	6.60		5.30
DRB1*0102	3.13	3.70	2.49	2.27	4.72		3.39
DRB1*0103	0.25						
DRB1*0104	0.13		0.13	0.32	0.94		
DRB1*02	0.13	0.15	0.26				
DRB1*03	7.27	6.33	7.72	6.49	3.77		9.96
DRB1*0301	0.13		0.26	0.32			
DRB1*0302	1.23	0.46	1.05	3.90	0.94		0.85
DRB1*0305	0.04		0.13				
DRB1*0306	0.04		0.13				
DRB1*0311	0.04	0.15					
DRB1*0312	0.04						0.21
DRB1*04	8.07	8.49	8.51	6.49	10.38		6.99
DRB1*0401	0.21		0.52				0.21
DRB1*0402	0.89	1.23	0.92	0.32	0.94		0.64
DRB1*0404	0.04		0.13				
DRB1*0407	0.46	0.62	0.52				0.64
DRB1*0408	0.30	0.31	0.52				0.21
DRB1*0410	0.21	0.31	0.13			16.67	
DRB1*0411	2.96	3.09	2.75	2.27	2.83		2.97
DRB1*0413	0.04	0.15					
DRB1*0492	0.04						0.21

Continua

DRB1*05	0.08		0.13				0.21
DRB1*0502	0.04			0.32			
DRB1*07	12.81	14.04	11.26	10.39	13.21	33.33	14.19
DRB1*0701	0.42	0.31	0.65	0.32	0.94		0.21
DRB1*08	3.42	2.93	3.93	4.22	0.94		3.39
DRB1*0801	0.08		0.26				
DRB1*0802	1.86	1.39	1.70	2.60	0.94	33.33	2.33
DRB1*0804	2.20	1.85	2.75	2.60	2.83		1.91
DRB1*0806	0.17	0.31		0.32			0.21
DRB1*0809	0.08		0.13	0.32			
DRB1*0828	0.04		0.13				
DRB1*09	1.39	1.39	1.05	3.25	1.89		0.85
DRB1*0901	0.93	0.62	1.18	1.95			0.85
DRB1*0911	0.04						
DRB1*10	0.04		0.13				
DRB1*1001	1.82	2.01	1.70	3.25			1.27
DRB1*11	7.86	8.02	7.72	8.44	10.38	16.67	6.36
DRB1*1101	0.08		0.13				0.21
DRB1*1102	1.35	1.23	1.31	1.30			1.91
DRB1*1103	0.38	0.77	0.39				0.21
DRB1*1104	0.04	0.15					
DRB1*1111	0.04	0.15					
DRB1*12	1.14	0.77	1.18	1.30			1.69
DRB1*13	10.61	10.34	11.13	9.42	10.38		10.81
DRB1*1301	0.21		0.65				
DRB1*1302	2.37	2.31	1.70	3.25			2.97
DRB1*1303	0.04		0.13				
DRB1*1304	0.72	0.31	0.39	1.95			1.27
DRB1*1305	0.08	0.31					
DRB1*1310	0.04			0.32			
DRB1*1316	0.04		0.13				
DRB1*1336	0.04						0.21
DRB1*1340	0.04		0.13				
DRB1*14	3.63	4.01	2.88	3.57	8.49		3.60
DRB1*1401	0.63	0.77	0.92	0.32			0.42
DRB1*1402	0.08			0.32			0.21
DRB1*1404	0.04		0.13				
DRB1*1406	0.21	0.31	0.26	0.32			
DRB1*1407	0.04	0.15					
DRB1*1415	0.04	0.15					
DRB1*1419	0.04				0.94		
DRB1*15	6.17	6.33	7.46	3.25	8.49		5.08
DRB1*1501	0.25	0.31		0.97			0.21
DRB1*1502	0.04			0.32			
DRB1*1503	2.28	2.31	1.83	2.60	2.83		3.18
DRB1*1505	0.04						

Continua

DRB1*1508	0.04		0.13			
DRB1*16	1.01	1.54	1.18	0.65	2.83	0.85
DRB1*1601	0.93	1.08	1.18	0.65	2.83	0.21
DRB1*1602	3.21		3.27	4.55		3.60
DRB1*160201	0.04				0.94	
DRB1*1608	0.04	0.15				
DRB1*3506	0.08		0.26			
DRB1*52	0.04	0.15				

4.3 Freqüência dos *loci* HLA na população do Maranhão em comparação com outros grupos populacionais.

Os dez alelos mais freqüentes observados na população do Maranhão para cada *loci* HLA, foram comparadas com as freqüências descritas na literatura mundial agrupadas por etnia. Os resultados estão podem ser observados nas FIGURAS 4, 5 e 6.

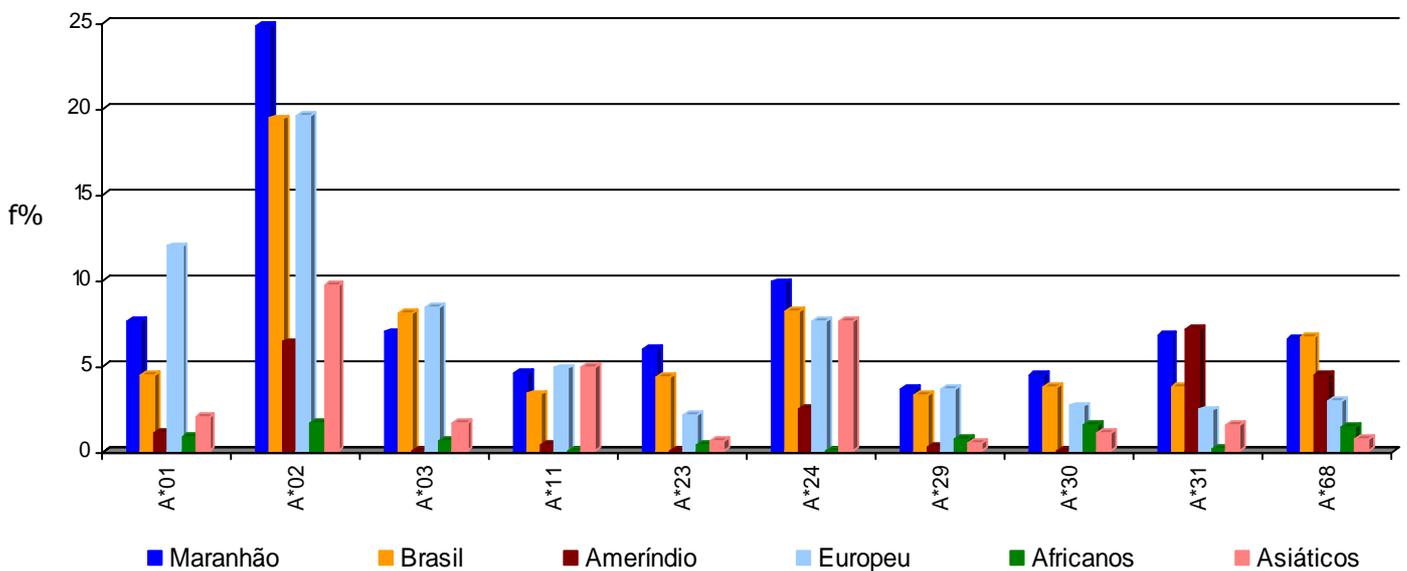


FIGURA 4 - Comparação dos dez alelos mais freqüentes do *locus* HLA*A na população do Maranhão em comparação com outras populações mundiais

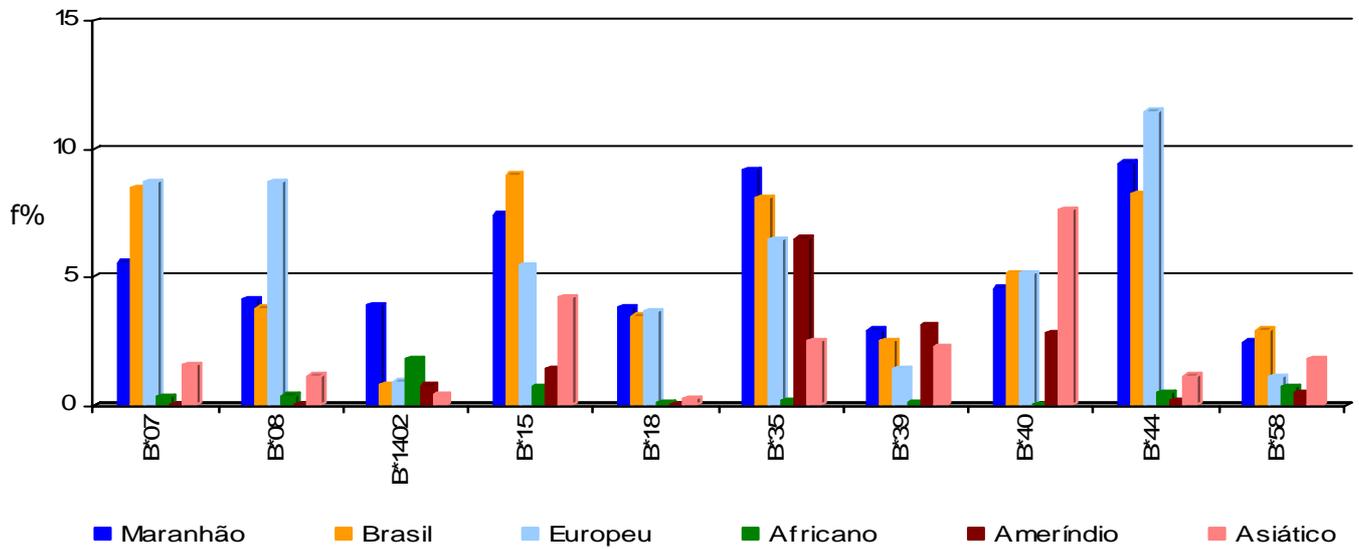


FIGURA 5 - Comparação dos dez alelos mais freqüentes do *locus* HLA*B na população do Maranhão em comparação com outras populações mundiais

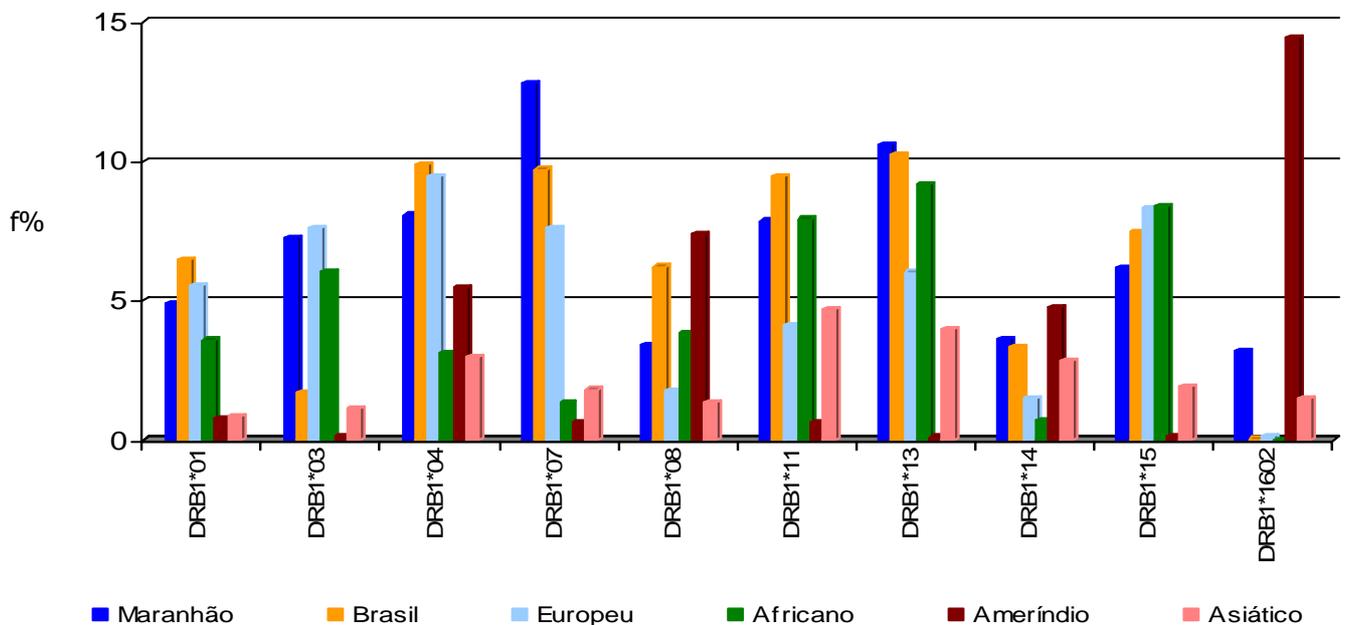


FIGURA 6 - Comparação dos dez alelos mais freqüentes do *locus* HLA*DRB1 na população do Maranhão em comparação com outras populações mundiais.

4.4 Freqüências haplotípicas

Os haplótipos mais freqüentes HLA-A*B*DRB1 no estudo estão dispostos na TABELA 6.

TABELA 6 - Haplótipos HLA-A*B*DRB1 mais freqüentes observados na amostra estudada, distribuídos entre os grupos étnicos observados.

Grupo Étnico	HLA A*B*DRB1*	f
Cafuzo n=52 Total de haplótipos=331	01 07 15	0.018868
	01 57 07	0.018868
	02 08 13	0.018868
	02 15 13	0.018868
	02 18 14	0.018868
	02 51 04	0.018868
	11 45 04	0.018868
	23 35 15	0.018868
	23 44 0411	0.018868
	24 07 14	0.018868
	24 35 07	0.018868
	31 35 14	0.018868
Caucasóide n=324 Total de haplótipos=1769	01 08 03	0.016562
	02 07 15	0.007716
	02 15 01	0.006173
	02 15 04	0.007716
	02 1504 1602	0.007716
	02 35 14	0.006793
	02 40 13	0.006173
	02 44 04	0.007716
	02 44 07	0.016975
	02 44 13	0.007250
	02 51 11	0.008173
	02 58 07	0.006173
	03 07 15	0.007716
	03 35 01	0.010803
	11 35 01	0.006173
	23 1402 0102	0.006173
	23 15 11	0.006176
	23 44 07	0.006173
	24 35 0804	0.006173
29 44 07	0.013889	
33 1402 0102	0.009259	
Mulato n=382 Total de haplótipos=2070	01 08 03	0.014398
	01 08 15	0.005236
	01 44 13	0.007853
	02 07 15	0.006545
	02 1402 0102	0.006545
	02 15 03	0.005236
	02 15 13	0.008394
	02 44 07	0.019634
	02 4901 04	0.005236
	02 51 07	0.009162
	02 57 07	0.005236
	03 07 11	0.006432
	03 35 01	0.006545
26 38 13	0.005236	

Continua

	30 18 03	0.006432
	31 40 04	0.005236
	33 1402 0102	0.005236
	68 40 15	0.005236
Negro	01 08 03	0.013072
n=154	01 08 1304	0.006536
Total de haplótipos=954	01 3700 1001	0.006536
	0102 4901 1302	0.006536
	02 1402 0102	0.006536
	02 15 04	0.009804
	02 18 03	0.006536
	02 35 0411	0.006536
	02 35 13	0.006536
	02 40 1602	0.006536
	02 44 07	0.018651
	02 44 13	0.009804
	02 53 07	0.009804
	02 5301 11	0.006536
	03 07 15	0.006536
	03 15 11	0.006536
	03 35 03	0.006536
	03 35 11	0.006536
	11 35 07	0.006536
	11 51 11	0.006536
	11 5601 01	0.006536
	23 35 11	0.009804
	23 57 07	0.006536
	23 58 0302	0.006536
	24 35 11	0.009804
	24 35 12	0.006536
	24 44 07	0.006536
	30 18 11	0.006536
	30 4201 0302	0.006536
	31 35 04	0.006536
	31 39 04	0.009804
	31 39 08	0.009804
	32 1302 07	0.006536
	32 15 07	0.006536
	33 1402 11	0.006536
	34 39 1501	0.006536
	68 15 01	0.009804
Outros	01 08 03	0.016949
n=236	01 08 1304	0.008475
Total de haplótipos=1304	02 1402 13	0.006356
	02 18 03	0.008475
	02 35 1602	0.008475
	02 3505 04	0.006356
	02 39 13	0.006356
	02 44 03	0.006356
	02 44 07	0.010593
	02 44 13	0.005990
	02 4901 04	0.006356
	02 51 07	0.007467
	02 51 08	0.008475
	02 51 13	0.008841
	03 07 04	0.008475
	03 07 15	0.006356
	11 35 01	0.012712

Continua

11 44 07	0.006722
11 51 07	0.006998
23 15 11	0.008475
23 40 07	0.006356
24 40 0411	0.005297
24 40 1602	0.005297
26 45 04	0.006356
29 44 07	0.012712
30 18 03	0.010593
33 1402 0102	0.008475
68 4004 0411	0.006356
68 51 07	0.014831
74 15 13	0.006356

4.5 Heterozigosidade (He), Poder de Discriminação (PD) e Poder de Exclusão (PE).

Os valores de He, do PD e PE da população estudada esta disposta na TABELA 7.

TABELA 7 - Valores da H, PD e PE para os *loci* HLA na população do Maranhão e de 3 *loci* de VNTRs para a população de São Luís, Ma (FERREIRA et al., 2005).

	HLA*A	HLA*B	HLA*DRB1	WVA1	APO'B	D1S80
N	1186	1186	1183	117	154	136
He	0.8974	0.9598	0.9401	0,7151	0,8181	0,7810
PD	0.9827	0.9969	0.9932	0,8890	0,8398	0,8593
P.E.	0.7902	0.9184	0.8779	0,4519	0,957	0,9655

5 DISCUSSÃO

A população do Maranhão é considerada uma população tri-híbrida e bastante miscigenada, como a maioria dos grupos populacionais brasileiros. Os três grupos étnicos de maior influência na formação da população maranhense são o Europeu, o Africano e, com menor intensidade, o Ameríndio (FERREIRA et al., 2005).

As características gerais da amostra estudada são congruentes aos dados do último censo do IBGE realizado em 2004 e com os estudos moleculares realizados por FERREIRA et al. (2005), podendo-se assim, considerar a amostra em estudo representativa para efeito de estudo populacional.

Todos os alelos HLA*A observados na população do Maranhão estão descritos na TABELA 3, o alelo A*02 foi o mais freqüente. Comparando-se as freqüências dos cinco alelos mais freqüentes neste *locus*, nos grupos étnicos da amostra estudada, não se observa grande variação. Contudo, vários alelos não apareceram em todos os grupos, isso reforça, por exemplo, a importância da análise da composição étnica os grupos populacionais, para a montagem do banco de dados para busca de doadores não aparentados para o TMO (MONTE et al., 2004; RUIZ et al., 2005).

O alelo A*02 também é o mais freqüente nos grupos populacionais brasileiros, ameríndios, europeus, africanos e asiáticos como mostra a FIGURA 4. Contudo, a freqüência do A*02 na população maranhense foi maior e difere estatisticamente de todos os outros grupos populacionais.

Comparando os três alelos HLA-A mais freqüentes do Maranhão com as freqüências observadas nas populações do Rio de Janeiro, Teresina e Curitiba, Belém e Pernambuco, que apresentam, respectivamente, A*02 (24,87%; 27,54%; 22,7%; 29,9%, 31% e 28,71%), A*24 (10,05%; 14,6%; 9,8%; 14,1%, 11% e 9,9%) e A*01 (7,71%, 16,2%; 5,3%; 10,1%, 4% e 8,42%), pode-se observar as particularidades de cada grupo populacional e a partir do conhecimento destas diferenças entender a dinâmica da formação destas populações com impacto direto em programas de transplantes de órgãos (BRAUN-PRADO et al., 2000; RIBEIRO, 2002; CASTILHO et al., 2003; MONTE et al., 2004; NIGAM et al., 2004).

Apesar de haver diferença estatística das freqüências alélicas do *locus* HLA-A observada na população do Maranhão com outros grupos populacionais mundiais, as freqüências mais parecidas foram a do Brasil e europeu. De maneira geral, pode-se observar na FIGURA 4, as freqüências alélicas HLA-A na população do Maranhão e em outros grupos populacionais. Esta semelhança com populações européias pode ser explicada pelas características da formação da população maranhense, que teve como forte componente, o elemento europeu, principalmente portugueses. Quando comparadas freqüências da amostra do Maranhão com a amostra da população de Portugal, observam-se os mesmos alelos como os mais freqüentes A*02, B* 44 e DRB1* 07 (MEIRELES, 1994; SPINOLA et al., 2004; FERREIRA et al., 2005).

Resultado semelhante foi encontrado por MONTE et al. (2004) em um estudo realizado em mestiços de Teresina, mostrando que esta população possui características genéticas predominantemente branca e negra, com pouca participação ameríndia.

Os 10 alelos HLA-B mais freqüentes estão na FIGURA 5. O B*44 foi o mais freqüente no Maranhão (0.0944). As freqüências que mais diferiram para este alelo foram as do grupo africano (0.0047), ameríndio (0.0015) e asiático (0.0113). No Brasil, o B*15 é o mais freqüente, no grupo dos ameríndios o B*35, na Europa o B*44, na África o B*1402 e nos asiáticos o mais freqüente é B*40. Quando comparados os alelos mais freqüentes, somente o Brasil não foi diferente estatisticamente do Maranhão.

Comparando-se as freqüências do *locus* HLA-B somente com outros grupos populacionais brasileiros não há igualdade. Em Belo Horizonte, Rio de Janeiro e Belém, o B*35 é o mais freqüente, em Teresina é B*07, em Pernambuco é B*15 e em índios Terena do Mato Grosso o mais freqüente foi B*4803 (LÁZARO et al., 1999; RIBEIRO, 2002; CASTILHO et al., 2003; MONTE et al., 2004; NIGAM et al., 2004; WILLIAMS et al., 2004 (d)).

Semelhante ao observado no *locus* HLA-B, as freqüências HLA-DRB1 observadas no Maranhão foram menos diferentes das observadas no Brasil como todo, mas o DRB1*13 é o alelo mais freqüente no Brasil, e o DRB1*07 no Maranhão.

Os alelos mais freqüentes nos outros grupos populacionais também diferiram significativamente do observado no Maranhão. O grupo populacional que se mostrou menos diferente foi o africano (FIGURA 6).

A composição genética de uma população está intimamente relacionada às variantes alélicas presentes nas populações fundadoras que contribuíram para a formação dos primeiros grupos populacionais que habitaram o estado (efeito fundador). A variação das freqüências alélicas observada nas populações pode, entre outros, ser um importante instrumento de estudos de relações históricas entre as populações do mundo (RUIZ et al., 2005).

As freqüências alélicas dos *loci* HLA-A, -B e -DRB1 em várias populações mundiais mostram o conjunto alélico destas populações e podem ajudar a compreender a composição genética da população do Maranhão. Em populações européias os alelos mais freqüentes são A*02, B*44 e DRB1*15 (19,6%, 11,46% e 8,34% respectivamente), diferente do Maranhão somente para o DRB1 (TABELA 6) (ALVAREZ-LOPEZ et al., 2004; ANDRIEN et al., 2004 (a); ANDRIEN et al., 2004 (b); DUBOIS et al., 2004; FERENCIK et al., 2004 (a); FERENCIK et al., 2004 (b); FERRARA et al., 2004 (a); FERRARA et al., 2004 (b); IVANOVA et al., 2004; RENDINE et al., 2004; SANCHEZ-VELASCO et al., 2004 (a); SANCHEZ-VELASCO et al., 2004 (b); SPINOLA et al., 2004; TESTI & MARIANI, 2004; WITT et al., 2004; WILLIAMS et al., 2004 (a); WILLIAMS et al., 2004 (e); WILLIAMS & MIDDLETON, 2004 (a)).

Em populações das Américas, os estudos mostraram que A*02, B*35 e DRB1*1602 são os mais freqüentes (18,24%, 13,18% e 8,81% respectivamente). Já em estudos de populações ameríndias, os alelos com maiores freqüências observadas foram A*0201 (18,71%), B*3501 (10,36%) e DRB1*1602 (14,44%), sendo este último, diferente do que apresentou o Maranhão (LÁZARO et al., 1999; MIDDLETON et al., 2000; ARNAIZ-VILLENA et al., 2004; CAO et al., 2004 (a); CAO et al., 2004 (b); CAO et al., 2004 (c); CAO et al., 2004 (d); FLEISCHHAUER et al., 2004; GOMEZ-CASADO et al., 2004; LEFFELL et al., 2004; MARCOS et al., 2004 (a);

MARCOS et al., 2004 (b); MARCOS et al., 2004 (c); MARCOS et al., 2004 (d); OLIVER et al., 2004; OLIVO-DÍAZ et al., 2004; VARGAS-ALARCON et al., 2006).

Nas populações africanas observa-se que A*0201 (7,47%), B*5301 (8,28%) e DRB1*13 (9,19%) são os mais freqüentes, somente o *locus* A é semelhante ao resultado observado na amostra do Maranhão. E nas populações asiáticas, A*1101 (14,61%), B*4001 (9,34%) e DRB1*0701 (4,79%), foram os alelos mais freqüentes. Neste grupo só o DRB1 foi semelhante ao observado Maranhão (MIDDLETON et al., 2000; SANCHEZ-VELASCO et al., 2001; WILLIAMS et al., 2001; LUO et al., 2002; LIN et al., 2003; ARAKI, 2004; BEGOVICH et al., 2004; CAO et al., 2004 (c); CHANDANAYINGYONG, 2004; HALLE et al., 2004; HEWARD et al., 2004; KATO et al., 2004; MACHULLA, 2004; CHU et al., 2004; MOORMANN et al., 2004 (a); MOORMANN et al., 2004 (b); FERENCIK et al., 2004 (b); RAJALINGAM et al., 2004; UÇAR et al., 2004; WILLIAMS et al., 2004 (b); WILLIAMS et al., 2004 (c); WILLIAMS & MIDDLETON, 2004 (b); SPINOLA et al., 2005).

As freqüências alélicas dos *loci* HLA-A, -B e -DRB1 observadas em algumas populações que tiveram papel relevante na formação da população maranhense revelam algumas semelhanças. O alelo A*02 é o mais freqüente na amostra maranhense e também no Sul da França, Norte, Sul e Centro de Portugal e a variante A*020101 foi a mais freqüente em Cabo Verde e Guiné Bissau (LUO et al., 2002; DUBOIS et al., 2004; SPINOLA et al., 2004; SPINOLA et al., 2005).

O alelo B*44, mais freqüente no Maranhão, também é na França mas não é nos estudos em Portugal (B*35 e B*15). E em Cabo Verde e Guiné Bissau, observa-se o B*350101, como alelo mais freqüente (LUO et al., 2002; DUBOIS et al., 2004; MOORMANN et al., 2004 (a); SPINOLA et al., 2004; SPINOLA et al., 2005).

Comparando-se o *locus* HLA-DRB1, observa-se variação semelhante aos outros dois *loci* citados à cima. No Maranhão, o alelo mais freqüente foi DRB1*07, no sul da França, DRB1*13, em Portugal, DRB1* 07 e 13, em Cabo Verde, DRB1*1101 e em Guiné Bissau, DRB1*1304 (LUO et al., 2002; DUBOIS et al., 2004; MOORMANN et al., 2004 (a); SPINOLA et al., 2004; SPINOLA et al., 2005).

A distribuição dos haplótipos nos grupos étnicos observados nas TABELA 5 mostra grande variabilidade na distribuição destes haplótipos dentro dos grupos étnicos, de tal forma que somente o haplótipo HLA-A*01 B*08 DRB1*03 está presente entre os mais freqüentes em quatro, dos cinco grupos citados na tabela, caucasóide, mulato, negro e outros.

Em estudos realizados numa amostra de DVMO de Curitiba, Paraná, o haplótipo A*01 B*08 DRB1*03 foi o mais freqüente, este, no Maranhão, foi o haplótipo mais observado. E 12, dos 20 haplótipos mais freqüentes em Curitiba, estão presentes no grupo étnico caucasóide do Maranhão (RUIZ et al., 2005).

Trabalhos realizados em Portugal, Madeira, Cabo Verde mostram que o Maranhão compartilha vários haplótipos com estas populações. Guiné Bissau, e Paquistão mostraram baixa similaridade dos haplótipos mais freqüentes nestes grupos populacionais com os mais freqüentes no Maranhão (MOHYUDDIN et al., 2004; SPÍNOLA et al., 2004; SPÍNOLA et al., 2005).

O tamanho da amostra de orientais (n=3) neste estudo afetou a distribuição dos haplótipos.

O conhecimento das freqüências haplotípicas HLA, assume papel relevante no contexto do transplante de medula óssea. Uma classificação dos haplótipos mais freqüentes por etnia pode encurtar e muito a procura do doador ideal, pois a busca inicial pode ser efetuada dentro do próprio grupo étnico do paciente onde há, teoricamente, maiores chances dele encontrar um doador compatível. Nossos estudos somam-se aos poucos anteriormente realizados em populações brasileiras num contexto de amostras populacionais. A maioria das informações sobre freqüências HLA foram obtidas de estudos que investigavam a associação de antígenos HLA com a susceptibilidade a doenças (MONTE et al., 2004; RUIZ et al., 2005).

É importante enfatizar que apenas o conhecimento da freqüência do tipo HLA específico do paciente na população não garante que ele encontre o doador compatível. É necessário, também, que o portador desse tipo HLA se encontre

cadastrado no REDOME como doador voluntário, pois a população brasileira é altamente miscigenada e a probabilidade de se encontrar um doador não relacionado com o mesmo grau de miscigenação fora do Brasil é muito pequena, aumentando-se assim, a importância da conscientização da doação voluntária para ampliação dos cadastros nacionais (MONTE et al., 2004; RUIZ et al., 2005).

Com um registro de doadores voluntários relativamente grande, as perspectivas dos pacientes em lista de espera melhoram significativamente porque eles podem contar com um número muito maior de doadores (RUIZ et al., 2005).

Foi observada, na amostra do Maranhão, a presença do alelo HLA-A*03 (6,89%), este alelo está associado a hemacromatose. O alelo HLA-B*27 (1,82%), também foi observado, e de acordo com a literatura, este alelo está relacionado com Espondilite aguda, Síndrome de Reiter, Uveíte anterior aguda. Foi observado o alelo HLA-B*35 (9,28%) que está relacionado com Tireoidite subaguda (NUSSBAUM et al., 2004).

Outros alelos como: HLA-DRB1*02 e HLA-DRB1*04, presentes na população maranhense com frequências de 13% e 7,55%, respectivamente, estão associadas ao lúpus sistêmico e artrite reumática. O alelo A*26 está associado ao lento progresso da AIDS e está presente na população maranhense com uma frequência de 2,26% (KAWASHIMA et al., 2005; LOMBARD et al., 2006(a)).

Os valores de PD e PEM, assim como, da He foram altos (TABELA 7), mostrando que estes *loci* são considerados bons para a sua utilização na identificação pessoal e medicina forense. Quando comparados com marcadores do tipo VNTRs, também utilizados na identificação pessoal, observou-se que todos os *loci* HLA apresentam valores superiores aos destes *loci*. Isso determina uma grande vantagem do uso de genes HLA em testes de determinação pessoal. Outra vantagem é taxa de mutação, que é mais baixa que a de microssatélites. A única desvantagem para o uso de genes HLA seria o custo alto do teste, porém a conclusão é que, genes HLA são mais eficientes em testes de paternidade e também em outros testes de identificação individual, como os de medicina forense (RIBEIRO, 2002).

6 CONCLUSÕES

Através desse estudo pode-se concluir que:

- Os alelos HLA-A*02, B*15 e DRB1*07 foram os mais freqüentes;
- O haplótipo A*01 B*08 DRB1*03 está presente em quatro, dos cinco grupo étnicos estudados n população do Maranhão;
- O valores da He, PD e PE observados para os *loci* em estudos mostram que esses podem ser utilizados como marcadores moleculares para identificação pessoal.
- Os resultados encontrados neste estudo somam-se aos já existentes e têm papel relevante no conhecimento da composição genética de uma população e no contexto do transplante de medula óssea.

REFERÊNCIA

ALSAEID, K.; ALAWADHI, A.; AL-SAEED, O.; HAIDER, M. Z. Human leukocyte antigen DRB1*04 is associated with rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients. **Joint Bone Spine** 73, 62–65, 2006.

ALVAREZ-LOPEZ, M. R.; MURO, M.; MOYA-QUILES, R. M. HLA-A, -B, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 alleles in a population from Murcia, Spain. **Human Immunology** 65, 1097-1100, 2004.

ALVES, C.; MEYER, I.; VIEIRA, N.; TORALLES, M. B.; Associação do Sistema de Histocompatibilidade Humana (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes. **Revista Brasileira da Saúde Pública** 29, 105-120, 2005.

AMORIM, R. G.; GLEHN-PONSIRENAS, R.; FERREIRA, L. M.; RIBEIRO, R. O. S.; OKOINSKI, M. M.; KNEIB, C.; CONTINI-DUARTE, D.; CAZAROTE, H. B.; VIEIRA, I. N.; SCHAFHAUSER, C.; FERREIRA, S. M.; TAKIMURA, C. H.; CAMARGO, J. P.; POSSEBON, G. C.; BERTOZZI, T. B.; KAMINSKI, L.; OMAIRI, K.; COSTA, M. A.; LIMA, J. H.; CHICORA, V. J.; BANDEIRA, V. C. F.; IKEDA, M. Z. P.; SANTOS, C.; GLEHN, C. Q. C. Let's take a second at the patients and donors HLA-A and –B typing. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 94, 2003.

ANDRADE, M. S. **Freqüência gênica das mutações mais comuns (Z e S) no gene para deficiência da alfa-1-antripsina em doadores de sangue do hemocentro do Maranhão.** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2002.

ANDRIEN, M.; DUPONT, E. HLA- DRB1 allele frequencies in a Zaire expatriate population living in Belgium. **Human Immunology** 65, 866, 2004 (a).

ANDRIEN, M.; DUPONT, E. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a population from Belgium. **Human Immunology** 65, 865-866, 2004 (b).

ANDRIEN, M.; DUPONT, E. HLA-B and –DRB1 allele frequencies in a populations from Dakar, Senegal. **Human Immunology** 65, 1071-1072, 2004 (c).

ARAKI, N. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies em a population from Hyogo, Japan. **Human Immunology** 65, 996-997, 2004.

ARAÚJO, M. A.; BRANDALISE, S. R.; BIRAL, A. C.; OLIVEIRA, V. C.; SAKAMOTO, A. M.; ARAMEGA, V. L.; MAGNA, L. A.; KRAEMER, M. H. S. Análise de segregação para

os genes do complexo principal de histocompatibilidade relacionado à susceptibilidade genética em famílias com leucemias agudas e anemia aplástica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 91, 2003.

ARNAIZ-VILLENA, A.; VARGAS-ALARCON, G.; GRANADOS, J.; GOMEZ-CASA, E.; LONGAS, J., GONZALEZ-HEVILLA, M.; ZUNIGA, J.; SALGADO, N.; MOSCOSO, M.; ZAMORA, J.; HERNANDEZ-PACHECO, G.; GUILLEN, J.; MARTINEZ-LASO, J. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in Mazatecan population from Mexico. **Human Immunology** 65, 1006-1007, 2004.

AYRES, M.; AYRES, M.Jr.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. **Bioestat 3.0**: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília CNPq, 2003.

BEGOVICH, A. HLA-DPA1, -DPB1, -DQA1 and -DQB1 allele frequencies in a population from Cameroon. **Human Immunology** 65, 897-898, 2004.

BENJAMINI, E., COICO, R., SUNSHINE, G. **Imunologia**. 4^o ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BRASIL (PAÍS); MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER; COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Estimativa 2006**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

BRAUN-PRADO, K.; VIEIRA MION, A. L.; FARAH PEREIRA, N.; CULPI, L.; PETZLER-ERLER, M.L. HLA class I polymorphism, as characterized by PCR-SSOP, in Brazilian exogamic population. **Tissue antigens** 56, 417-427, 2000.

CAO, K.; HOLLENBACH, J. A.; SHI, X. J.; SHI, W. X.; CHOPEK, M.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A, -B and -Cw alleles in an African American population from the USA. **Human Immunology** 65, 1191-1193, 2004 (a).

CAO, K.; HOLLENBACH, J. A.; SHI, X. J.; SHI, W. X.; CHOPEK, M.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A -B, and -Cw allele frequencies in a Hispanic population from the USA. **Human Immunology** 65, 1206-1208, 2004 (b).

CAO, K.; HOLLENBACH, J. A.; SHI, X. J.; SHI, W. X.; CHOPEK, M.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A -B, and -Cw allele frequencies in a Caucasian population from the USA. **Human Immunology** 65, 1196-1198, 2004 (c).

CAO, K.; HOLLENBACH, J. A.; SHI, X. J.; SHI, W. X.; CHOPEK, M.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A -B, and -Cw allele frequencies in a Native Amerindian population from the USA. **Human Immunology** 65, 1208-1211, 2004 (d).

CASTILHO, S. L.; PEIXOTO, H. M.; BARBOSA, G.; LOPES, M.; AMORIM, L. Frequência alélica de genes HLA classe I e classe II no Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 99, 2003.

CHAKRABORTY, R.; STIVERS, D. N. Paternity exclusion by DNA markers: effects of paternal mutations. **Journal of Forensic Science** 41, 671-677, 1996.

CHANDANAYINGYONG, D. HLA-A, -B, -Cw, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 allele in a population from Bangkok, Thailand. **Human Immunology** 65, 1181-1183, 2004.

CHU, C. C.; LEE, H. L.; TREJAUT, J.; CHANG, H. L.; LIN, M. HLA-A, -B, -Cw and -DRB1 allele frequencies in a Taroko population from Taiwan. **Human Immunology** 65, 1166-1171, 2004.

CIFUENTES, L. O. Probability of exclusion in paternity testing: time to reassess. **Journal Forensic Science** 5, 349-350, 2006.

CLAAS, F. H. J.; DANKERS, M. K.; OUDSHOORN, M.; VANROOD, J. J.; MULDER, A.; ROELEN, D. L.; DUQUESNOY, R. J.; DOXIADIR, I. I. N. Differential immunogenicity of HLA mismatches in clinical transplantation. **Transplant Immunology** 14, 187-191, 2005.

CORGI, D. B.; GONÇALVES, N. S. L.; PAVAN, M. H. P.; LAZARANI, M. S. K.; MARQUES, S. B. D.; GONÇALVES JÚNIOR, F. L. Estudo dos alelos HLA classe II em pacientes com infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (VHC). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 91, 2003.

DEGHAIDE, N. H. S.; SILVEIRA, R. D.; CAMPI, E.; VOLTARELLI, J. C. Importância da tipificação SSP-PCR em relação à tipagem sorológica para determinação da compatibilidade HLA na seleção de doadores para transplante de medula óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 99, 2003.

DUARTE, M.; TEIXEIRA LEÃO, I. M.; ARAÚJO PIRON, L. H.; GOMES PINHO, N.; WILCOX, G. H.; KRÖLLS, T.; BRAYNER CAVALCANTI, M.; MORAIS MELO, R. A. Discrepância na tipagem HLA pelo método sorológico em comparação à tipagem molecular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 95, 2003.

DUBOIS, V.; GEBUHRER, L. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1 – DQB1 and –DRB1 alleles and KIR gene frequencies in a population from south East France. **Human Immunology** 65, 937-939, 2004.

EBI - EUROPEAN BIOINFORMATICS INSTITUTE. Disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>. Acessado em 02 jan 2007.

EXCOFFIER, L. G.; LAVAL, SCHNEIDER, S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online* 1:47-50, 2005.

FANER, R.; CASAMITJANA, N.; COLL, J.; CARO, P.; PUJOL-BORRELL, R.; PALOU, E.; JUAN, MANEL. Real-time PCR using fluorescent resonance emission transfer probes for HLA-B typing. **Human Immunology** 67, 374–385, 2006.

FERENCIK, S.; GONG, F.; GROSS-WILDE, H. HLA-A, -B, -Cw, -DQB1 and –DRB1 alleles frequencies in a population from Wuhan, China. **Human Immunology** 65, 905-906, 2004 (a).

FERENCIK, S.; GROSS-WILDE, H. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a population from Essen, Germany. **Human Immunology** 65, 945-947, 2004 (b).

FERNANDES, A. P. M.; MACIEL, L. M. Z.; FOSS, M. C.; DONADI, E. A. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica** 47, nº 5, 2003.

FERRARA, G. B.; DELFINO, L.; LONGO, A.; MORABITO, A.; PARODI, A. M. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a population from Bergamo, Italy. **Human Immunology** 65, 974-980, 2004(a).

FERRARA, G. B.; DELFINO, L.; LONGO, A.; MORABITO, A.; PARODI, A. M. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 alleles in a population from North Italy. **Human Immunology** 65, 982-987, 2004 (b).

FERREIRA, F. L.; LEAL-MESQUITA, E. R.; SANTOS, S. E. B.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K. C. Genetic characterization of population of São Luís, Ma, Brazil. **Genetic and Molecular Biology** 28 (1), 22-31, 2005.

FERREIRA, S. M.; TAKIMURA, C. H.; CAMARGO, J. P.; POSSEBON, G. C.; OKOINSKI, M. M.; CAZAROTE, H. B.; VIEIRA, I. N.; SCHAFHAUSER, C.; KAMINSKI, L.; BANDEIRA, V. C. F.; SANTOS, C.; BERTOZZI, T. B.; GLEHN, C. Q. C. Analysis of the distribution of HLA-A, B and DRB1 allelic frequencies of the bone marrow donors

recruited in Curitiba. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 94, 2003.

FLEISCHHAUER, K.; ZINO, E. HLA-A, -B, and -Cw allele frequencies in Two populations from Colombia. **Human Immunology** 65, 906-908, 2004.

FUNG, W. K.; CHUNG, Y.; WONG, D.; Power of exclusion revisited: probability of excluding relative of the tree father from paternity. **International Journal Legal Medicine** 116, 64-67, 2002.

GIESSING, M., SLOWINSKI, T., DEGER, S., et al. 20-Year Experience With Elderly Donors in Living Renal Transplantation. **Transplantation Proceedings** 35, 2855-2857, 2003.

GOLDBERG, A. C.; CHIARELLA, J. M.; MARIN, M. L. C.; ROSALES, C.; BANIC, D.; OLIVEIRA, M. A.; RODRIGUES, H.; VIGGIANI, C. S.; KALIL, J. Molecular typing of HLA class II antigens in a São Paulo population. **Genetic and Molecular Biology** 21(3), 301-305, 1998.

GOMEZ-CASADO, E.; MARTINEZ-LASO, J.; ZAMORA, J.; MARTIN-VILLA, M.; PEREZ DE BLAS, M.; LOPEZ-SANTALLA, M.; LUCAS DE GRAMJO, P.; SILVERA, C.; LOWY, E.; ARNAIZ-VILLENA, A. HLA-A, -B, -DQB1 and -DRB1 alleles frequencies in a Mayan population from Guatemala. **Human Immunology** 65, 947-948, 2004.

GOULMY, E. Minor histocompatibility antigens: from transplantation problems to therapy of cancer. **Human Immunology** 67, 433-438, 2006.

GUO, X.; ELSTON, R. C. Linkage information content of polymorphic genetic markers. **Human Heredity** 49, 112-118, 1999.

HALLE, L.; JAEGER, G.; KAPLAN, C. HLA-DPB1, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in a Bantu population from the Democratic Republic of Congo Kinshasa. **Human Immunology** 65, 908-911, 2004.

HEWARD, J. M.; MIJOVIC, C. H.; KELLY, M. A.; MORRISON, E.; BARNETT, A. H. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in a population from Jamaica. **Human Immunology** 65, 993-994, 2004.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>. Acessado em 05 jan 2007

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: Disponível em: <http://www.inca.br>. Acessado em 02 jan 2007.

ITOH, Y.; MIZUKI, N.; SHIMADA, T.; AZUMA, F.; ITAKURA, MITSUO.; KASHIWASE, K.; KIKKAWA, E.; KULSKI, J. K.; SATAKE, M.; INOKO, H. High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR–SSOP–Luminex method in the Japanese population. **Immunogenetics** 57, 717–729, 2005.

IVANOVA, M.; MIHAILOVA, S.; TYFEKCHIEV, N.; MICHAILOVA, A.; NAUMOVA, E. HLA-A, -B and –DRB1 alleles and cytokine polymorphism frequencies in a population from Bulgaria. **Human Immunology** 65, 886-897, 2004.

JANEWAY, C. A.; TRAVES, P. **Imunobiologia**: o sistema imunológico na saúde e na doença. 5ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 2002.

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.; WHITE, R. L. **Genética médica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

KAISER, P.; ROTHWELL, L.; AVERY, S.; BALU, S. Evolution of the interleukins. **Developmental & Comparison Immunology** 28, 374-394, 2004.

KATO, T. HLA-A, -B, -Cw and –DRB1 allele frequencies in a population from Aichi, Japan. **Human Immunology** 65, 994, 2004.

KAWASHIMA, Y.; SATOH, M.; OKA, S.; TAKIGUCHI, M. Identification and characterization of HIV-1 epitopes presented by HLA-A*2603: comparison between HIV-1 epitopes presented by a*2601 and A*2603. **Human Immunology** 66, 1155-1166, 2005.

KEMPENICH, J. H.; SETTERHOLIM, M.; MAIERS, M. Haplotype associations of 90 rare alleles from the National Marrow Donor Program. **Tissue Antigens** 67, 284-289, 2006.

KIM, J. –H.; PYO, C.; KOH, D. K.; HUR, J. K.; KANG, J. H.; KIM, T. Alteration of the influences of HLA classes I and II alleles on the perinatal hepatitis B virus infection after immunoprophylaxis in Korean children. **Hepatology Research** 35, 118–126, 2006.

KITCHAROEN, KI.; WITL, C. S.; ROMPHRUK, A. V.; CHRISTIANSEN, F. T.; LEELAYUWAT, C. MICA, MICB and MHC beta block matching in bone marrow transplantation: relevance to transplantation outcome. **Human Immunology** 67, 238-346, 2006.

KLEIN, J.; SATO, A. Advances in Immunology: The HLA system. **R. New England Journal of Medicine** 343, n. 10, 2000. Disponível em: <http://www.eisenberg.hpg.ig.com.br/hlanejum.html>

LAIRD, R.; DAWKINS, R. L.; JACOBSEN, N.; GAUDIERY, S. Forensic applications of the genomic matching technique: profiling the alpha block in the major histocompatibility complex. **International Congress Series** 1261, 580–582, 2004.

LÁZARO, A. M.; MORAES, M. E.; MARCOS, C. Y.; MORAES, J. R.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A.; STASTNY, P. Evolution of HLA-Class I compared to HLA-Class II polymorphism in Terena a South-American Indian tribe. **Human Immunology** 60, 1138-1149, 1999.

LEAL-MESQUITA, ERRBP., FERREIRA, FL., ANDRADE, MS, PASSO-BUENO, MR, ZATZ, M. Freqüência de heterozigotos para dF508 em indivíduos sem clínica sugestiva de FC nascidos no Maranhão. **Genetic and Molecular Biology** 23 (3), 574, 2000.

LEAL-MESQUITA, ERRBP., PASSO-BUENO, MR, FERREIRA, FL., ZATZ, M. Freqüência de polimorfismos 4002A/G no gene CFTR em indivíduos normais e em suspeitos de Fibrose Cística nascidos no Maranhão In: . 47° Congresso Nacional de Genética, 2001, Águas de Lindóia. **47° Congresso Nacional de Genética**, 2001.

LEÃO, I. M. T.; MELO, R. A. M.; PIRON, L. H. A.; CALVACANTE, M. B.; DUARTE, M. Grupos alélicos do gene HLA DRB1* em uma amostra da população do estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 89-106, 2003.

LEFFELL, M. S.; FALLIN, M. D.; EHRlich, H. A.; FERNANDEZ-VINA, M.; HILDBRAND, W. H.; MACK, S. J.; ZACHARY, A. A. HLA-A, -B, -Cw, -DQB1 and -DRB1 allele frequencies in a Yup'ik Native population from Southwest Alaska, USA. **Human Immunology** 65, 1199-1206, 2004.

LI, J. M.; GIVER, C. R.; WALLER, E. K. Graft engineering using ex vivo methods to limit GVHD: fludarabine treatment generates superior GVL effects in allogenic BMT. **Experimental Hematology** 34, 895-904, 2006.

LIN, J.; LIU, Z.; LV, F.; FU, Y.; FAN, X.; LI, S.; LU, J.; LIU, X.; XU, A. Molecular analyses of HLA-DRB1, -DPB1, and -DQB1 in Jing Ethnic minority of Southwest China. **Human Immunology** 64, 830-834, 2003.

LOMBARD, Z.; BRUNE, A. E.; HOAL, E. G.; BADD, C.; VAN HELDEN, P. D.; EPPLIN, J. T.; BORNMAN, L. HLA class II disease associations in southern Africa. **Tissue Antigens** 67, 97-110, 2006 (a).

LOMBARD, Z.; DALTON, D.-L.; VENTER, P.A.; WILLIAMS, R.C.; BORNMAN, L. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with Tuberculosis in the Venda of South Africa. **Human Immunology** 67 (8), 643-654, 2006 (b).

LOUZADA-JUNIOR, P.; SMITH, A. G.; HANSEN, J. A.; DONADI, E. A. HLA-DRB1 and –DQB1 alleles in the Brazilian population of the northeastern region of the state of São Paulo. **Tissue Antigens** 57, 158-162, 2001.

LUO, M.; EMBREE, J.; RANDAHIN, S.; NDINYA-ACHOLA, J.; NJENGA, S.; BWAYO, J. B.; PAN, S.; MAO, X.; CHEANG, M.; STUART, T.; BRUNHAM, R. C.; PLUMMER, F. A. HLA-A and HLA-B in Kenya, Africa: allele frequencies and identification of HLA-B*1567 and HLA-B*4426. **Tissue Antigens** 59, 370-380, 2002.

MACHULLA, H. HLA-A, -B, -Cw, -DQB1 and –DRB1 alleles in a Khalkha population from Mongolia. **Human Immunology** 65, 1014-1015, 2004.

MACIAG, P. C.; SCHLECHT, N. F.; SOUZA, P. S.; FRANCO, E. L.; VILLA, L. L.; PETZLER, M. L. HLA-DQA1, -DQB1 and –DRB1 alleles in a population from Northeast Brazil. **Human Immunology** 65, 876-878, 2004.

MALARKANNAN, S.; REGUNATHAN, J.; TIMLER, A. M. Minor histocompatibility antigens: molecular targets for immunotherapy. **Clinical and Applied Immunology Reviews** 5, 95-109, 2005.

MARCOS, C. Y.; THEILER, G. C.; CAPUCCHIO, M.; FAINBOIM, L. HLA-A, -B, -DPA1, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a population from Buenos Aires, Argentina. **Human Immunology** 65, 855-856, 2004 (a).

MARCOS, C. Y.; THEILER, G. C.; CAPUCCHIO, M.; FAINBOIM, L. HLA-A, -B, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a Chiriguano Amerindian population from Argentina. **Human Immunology** 65, 857-858, 2004 (b).

MARCOS, C. Y.; THEILER, G. C.; CAPUCCHIO, M.; FAINBOIM, L. HLA-A, -B, -DQA1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a Toba Rosario Amerindian population from Argentina. **Human Immunology** 65, 858-860, 2004 (c).

MARCOS, C. Y.; THEILER, G. C.; CAPUCCHIO, M.; FAINBOIM, L. HLA-A, -B, -DPB1, -DQB1 and –DRB1 allele frequencies in a Wichis Amerindian population from Argentina. **Human Immunology** 65, 860-861, 2004 (d).

MEIRELES, M. **Dez estudos históricos**. Companhia Editora Alumar, São Luís, 1994.

MIDDLETON, D.; WILLIAMS, F.; MEENAGH, A.; DAAR, A. S.; GORODEZKY, C.; HAMMOND, M.; NASCIMENTO, E.; BRICENO, I.; PEREZ, M. P. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. **Immunology** 61, 1048-1052, 2000.

MOHYUDDIN, A.; KHALIQ, S.; AYUB, Q.; MEHDI, S. Q. HLA-a, -B, -Cw, -DQB1 and -DRB1 allele frequencies in a Brahui population from Pakistan. **Human Immunology** 65, 1038-1040, 2004

MONTE, S.J.H.; NETO, J.M.M.; RAMPIM, G.F.; SHULZENCO, N.; MORGUM, A.; GERBASE-DELIMA, M. Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. **Revista da Associação Médica Brasileira** 50 (4): 422-426, 2004.

MOORMANN, A. M.; CAO, K.; MASABERG, C.; SUMBA, O. P.; KOECH, D.; NG, J.; HARTZMAN, R. J.; KAZURA, J.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A, -B and -Cw allele frequencies in a Luo population from Kenya. **Human Immunology** 65, 997-999, 2004 (a).

MOORMANN, A. M.; CAO, K.; MASABERG, C.; SUMBA, O. P.; KOECH, D.; NG, J.; HARTZMAN, R. J.; KAZURA, J.; FERNÁNDEZ-VIÑA, M. A. HLA-A, -B and -Cw allele frequencies in a Nandi population from Kenya. **Human Immunology** 65, 999-1001, 2004 (b).

MORGUN, A.; GODCALVES-PRIMO, A; SHULZHENKO, N.; RAMPIM, G. F.; MINE, K. L.; GERBASE-DELIMA, M. HLA-DQB1 and -DRB1 alleles, cytokine polymorphisms and KIR gene frequencies in a population (Caucasian) from South East Brazil. **Human Immunology** 65, 879-882, 2004.

NEI, M. **Molecular evolutionary genetics**. Columbia University Press, 1987.

NIGAM, P, DELLALIBERA, E, MAURÍCIO-DA-SILVA, L, DONAD, EA, SILVA, RS. Polymorphism of HLA classe I genes in the Brazilian population from the Northeastern State of Pernambuco corroborates anthropological evidence of origin. **Tissue Antigens** 64, 204-209, 2004.

NOGUEIRA, M. H. B. **Freqüência alélica do locus DYS199 na população de São Luís – MA**. Monografia (Bacharel e licenciatura em Ciências Biológicas), Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2004.

NUSSBAUM, R.L., McINNES, R.R., WILLARD, H.F. **Genética médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

OLIVEIRA, E. A. & SELL, A. M. Os antígenos HLA e a hemoterapia. **Acta Scientiarum** 24, 731-736, 2002.

OLIVER, J.; MARTIN, J.; LPEZ-NEVOT, M. A. HLA-A, -B, -Cw, -DQB1 and -DRB1 alleles in a population from Peru. **Human Immunology** 65, 1052, 2004.

OLIVO-DÍAZ, A.; DEBAZ, H.; ALAEZ, C.; JUÁREZ-ISLAS, V.; PÉREZ-PÉREZ, H.; HOBART, O.; GORODEZKY, C. Role of HLA class II alleles in susceptibility to and protection from localized cutaneous leishmaniasis. **Human Immunology** 65, 255-261, 2004.

PIETZ, B. C.; WARDEN, M. B.; DUCHATEAU, B. K.; ELLIS, T. M. Multiplex genotyping of Human Minor Histocompatibility antigens. **Human Immunology** 66, 1174-1182, 2005.

RAJALINGAM, R.; PARHAM, P.; MEHRA, N. K. HLA-A, -B, -Cw, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 allele and KIR alleles in a Hindu population from Punjab, India. **Human Immunology** 65, 998-960, 2004.

RENDINE, S.; BORELLI, I.; BARBANTI, M.; SACCHI, N.; ROGGERO, S.; CURTONI, E. S. HLA-A, -B, and -DRB1 alleles in a population from Italy. **Human Immunology** 65, 973-974, 2004.

RIBEIRO, J. R. **Polimorfismo dos genes HLA-A, B e DRB1 na população de Belém e suas aplicações médicas e forenses**. 2002. Monografia. (Curso de Biomedicina) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Pará.

RUIZ, T. M.; DA COSTA, S. M. C. M.; RIBAS, F.; LUZ, P. R.; LIMA, S. S.; BICALHO, M. G. Human leukocyte antigen allelic groups and haplotypes in a Brazilian sample of volunteer donors for bone marrow transplant in Curitiba, Paraná, Brazil. **Transplantation Proceedings** 37, 2293–2296, 2005.

SÁNCHEZ-VELASCO, P.; GOMEZ-CASADO, E.; MARTINEZ-LASO, J.; MOSCOSO, J.; ZAMORA, J.; LOWY, E.; SILVERA, C.; CEMBORAIN, A.; LEYVA-COBIAN, F.; ARNIZ-VILLENA, A. HLA-A, -B, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in a Basque population from Spain. **Human Immunology** 65, 1093-1094, 2004 (a).

SÁNCHEZ-VELASCO, P.; GOMEZ-CASADO, E.; MARTINEZ-LASO, J.; MOSCOSO, J.; ZAMORA, J.; LOWY, E.; SILVERA, C.; CEMBORAIN, A.; LEYVA-COBIAN, F.; ARNIZ-VILLENA, A. HLA-A, -B, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in a population from the Cabuernigo region of Spain. **Human Immunology** 65, 1094-1095, 2004 (b).

SÁNCHEZ-VELASCO, P.; KARADSHEH, N. S.; GARCÍA-MARTÍN, A.; ALEGRÍA, C. R.; LEYVA-COBIÁN, F. Molecular analysis of HLA allelic frequencies and haplotypes in Jordanians and comparison with other related populations. **Human Immunology** 62, 901-909, 2001.

SCOTT, B.; DEEG, H. J. Hemopoietic cell transplantation as curative therapy of myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. **Best Practice & Research Clinical Haematology** 19 (3), 519-533, 2006.

SPÍNOLA, H.; BRUGES-ARMAS, J.; MIDDLETON, D.; BREHM, A. HLA polymorphisms in Cabo Verde and Guiné-Bissau inferred from sequence-based typing. **Human Immunology** 66, 1082-1092, 2005.

SPINOLA, H.; WILLIAMS, F.; BREHM, A.; MIDDLETON, D. HLA-A, -B and -DRB1 alleles in a populations from Madeira, Cabo Verde and three other regions of Portugal. **Human Immunology** 65, 1053-1057, 2004.

STEPNIAK, D.; KONING, F. Celiac disease – Sandwiched between innate and adaptive immunity. **Human Immunology** 67, 460-468, 2006.

SULLIVAN, L. C.; HOARE, H. L.; McCLUSKEY, J.; ROSSJOHN, J.; BROOKS, A. G. A structural perspective on MHC class Ib molecules in adaptive immunity. **Trends in Immunology**, Article in press, 2006.

TEMIN, J.; MARQUES, G. D.; MORGUN, A.; SHULZHENKO, N.; RAMPIM, G. F.; GERBASE-DELIMA, M. HLA-DQB1 and -DRB1 alleles and cytokine polymorphisms in a mulatto population from South East Brazil. **Human Immunology** 65, 882-885, 2004.

TESTI, M.; MARIANI, M. HLA-A, -B, -Cw, -DPB1, -DQA1, -DQB1 and -DRB1 allele frequencies in a population from Rome, Italy. **Human Immunology** 65, 987-991, 2004.

TSUNETO, L. T.; PROBST, C. M.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; RODRIGUEZ-DELFIN, L. A.; ZAGO, M. A.; HILL, K.; HURTADO, A. M.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K.; PETZL-ERLER, M. L. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in Guarani Nandeva population from Brazil. **Human Immunology** 65, 871-872, 2004 (a).

TSUNETO, L. T.; PROBST, C. M.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; RODRIGUEZ-DELFIN, L. A.; ZAGO, M. A.; HILL, K.; HURTADO, A. M.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K.; PETZL-ERLER, M. L. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in Kaingang population from Brazil. **Human Immunology** 65, 873-875, 2004 (b).

TSUNETO, L. T.; PROBST, C. M.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; RODRIGUEZ-DELFIN, L. A.; ZAGO, M. A.; HILL, K.; HURTADO, A. M.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K.; PETZL-ERLER, M. L. HLA-DQA1, -DQB1 and -DRB1 alleles in Guarani Kaiowá population from Brazil. **Human Immunology** 65, 870-871, 2004 (c).

TSUNETO, L. T.; PROBST, C. M.; HUTZ, M. H.; SALZANO, F. M.; RODRIGUEZ-DELFIN; ZAGO, M. A.; HILL, K.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K. C.; PETZL-ERLER, M. L. Perfil genético HLA de populações ameríndias: importância na busca de doadores não relacionados. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia** 25 (3), 89, 2003.

U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics: 1999–2002 Incidence and Mortality Web-based Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2005. Disponível em: www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs. Acessado em: 14 jun 2006.

UÇAR, F.; OVALI, E.; PAKDEMIR, A.; ALVER, A.; GÖK, I.; KARTI, S. S.; KALAY, E. HLA alleles and haplotypes in the East black sea Turkish population. **Transplantation Proceedings** 36, 2610-2614, 2004.

VARGAS-ALARCÓN, G.; HERNÁNDEZ-PACHECO, G.; MOSCOSO, J.; PÉREZ-HERNÁNDEZ, N.; MURGUÍA, L. E.; MORENO, A.; SERRANO-VELA, J. I.; GRANADOS, J.; ARNAIZ-VILLENA, A. HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations. **Molecular Immunology** 43, 790-799, 2006.

VOLPINI, W. M. G.; TESTA, G. V.; MARQUES, S. B. D.; ALVES, L. I.; SILVA, M. E. R.; DIB, S. A.; GUERRA, V. JR; PAULINO, M. F. V. M.; MARINI, S. H. V. L.; PERSOLI, L. B. L.; CAILLAT-ZUCMAN, S. Family-Based Association of HLA Class II alleles and Haplotypes With Type I diabetes in Brazilians Reveals Some characteristics of a Highly diversified Population. **Human Immunology** 62: 1226-1233, 2001.

WILLIAMS, F., MEENAGH, A., SINGLE, R., et al. High Resolution HLA-DRB1 Identification of a Caucasian Population. **Human Immunology** 65: 66-77, 2004 (a).

WILLIAMS, F.; ACOSTA, A.; MIDDLETON, D. HLA-A, -B and KIR alleles frequency in a Mulatto population from Cuba. **Human Immunology** 65, 920-924, 2004 (b).

WILLIAMS, F.; GORODEZKY, C.; MIDDLETON, D. HLA-A, -B alleles and cytokine polymorphisms frequencies in a population from Mexico. **Human Immunology** 65, 1007-1011, 2004 (c).

WILLIAMS, F.; HAWKINS, B.; MIDDLETON, D. HLA-A, -B and KIR alleles frequency in a Chinese population from Hong Kong. **Human Immunology** 65, 920-924, 2004 (d).

WILLIAMS, F.; NASCIMENTO, E.; MIDDLETON, D. HLA-A and -B alleles in a population from Belo Horizonte, Brazil. **Human Immunology** 65, 866-870, 2004 (e).

WILLIAMS, F.; PEREZ, M. P.; MIDDLETON, D. HLA-A and -B alleles in a Caucasian population from Cuba. **Human Immunology** 65, 916-920, 2004 (f).

WILLIAMS, F.; HAMMOND, M.; MIDDLETON, D. HLA-A and HLA-B alleles and cytokine polymorphism frequencies in a Zulu population from Natal, South Africa. **Human Immunology** 65, 1079-1083, 2004 (g).

WILLIAMS, F.; MEENAGH, A.; DARKE, C.; ACOSTA, A.; DAAR, A. S.; GORODEZKY, C.; HAMMOND, M.; NASCIMENTO, E.; MIDDLETON, D. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. **Immunology** 62, 645-650, 2001.

WILLIAMS, F.; MIDDLETON, D. HLA-A, -B, -Cw, and -DRB1 alleles and cytokine polymorphisms in a population from Northern Ireland. **Human Immunology** 65, 964-971, 2004 (a).

WILLIAMS, F.; MIDDLETON, D. HLA-A and HLA-B alleles and cytokine polymorphism frequencies in a Chinese population from Singapore. **Human Immunology** 65, 1072-1076, 2004 (b).

WITT, C.; SAYER, D.; CHRISTIANSEN, F. HLA-A, -B and -DRB1 allele frequencies in a population from Western Australia. **Human Immunology** 65, 861-862, 2004.

ANEXOS



**TERMO DE CONSENTIMENTO/
AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE EXAMES/RESULTADOS DE EXAMES**

1 - IDENTIFICAÇÃO

NOME		RG	
IDADE	DATA DE NASCIMENTO	ESTADO CIVIL	
SEXO <input type="checkbox"/> Masc. <input type="checkbox"/> Fem.	PESO (Kg)	ALTURA (M)	GRUPO ABO ABO: _____ Rh: _____
			FUMANTE <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

2 - ENDEREÇOS

RESIDENCIAL			
Avenida, Rua, Tv. Etc.		Número	Apto.
BAIRRO	CIDADE	CEP □□□□□-□□□	TELEFONE

COMERCIAL			
Avenida, Rua, Tv. Etc.		Número	Apto.
BAIRRO	CIDADE	CEP □□□□□-□□□	TELEFONE
PROFISSÃO		TELEFONE	

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

Qual o grupo racial que você se colocaria? (Há tipos de antígenos HLA mais comuns em alguns grupos que em outros):					
<input type="checkbox"/> Caucasiano/branco	<input type="checkbox"/> Mulato	<input type="checkbox"/> Cafuso	<input type="checkbox"/> Negro	<input type="checkbox"/> Oriental	<input type="checkbox"/> Outros

São Luís/ MA, ____/____/2005

2. TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____, abaixo assinado(a) e acima qualificado(a), pelo presente instrumento CONSENTO que os meus dados cadastrais, o resultado de minha tipagem HLA e os outros resultados de exames de Histocompatibilidade/Imunogenética sejam incluídos no **REGISTRO BRASILEIRO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA – REDOME**, coordenado pelo Laboratório de Imunogenética do Instituto Nacional do 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 atestam a inexistência de doenças, especialmente as infectocontagiosas.

Na oportunidade de ser selecionado para a doação de medula óssea, o doador passará por uma internação hospitalar (hospital/dia) sendo necessário submeter-se a procedimento sob anestesia geral para retirada de não mais de 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 me 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-me a condição de sigilo acima especificada.

_____ de _____ de _____

Nome legível

Assinatura

TESTEMUNHAS

1) _____
Nome legível

Assinatura

2) _____
Nome legível

Assinatura

APÊNDICES

TABELA 08 – Frequência alélica do *locus* HLA-A em várias populações mundiais.

	Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-A															
	Belo Horizonte n=95	Belém n=42	Teresina n=97	México n=55	Cuba n=70	México n=41	Colômbia n=50	Argentina n=157	Colômbia n=59	Guatemala n=132	Peru n=168	USA n=265	Alasca USA n=252	Terena- Brasil n=60	Índio-USA n=187	Índio- México n=29
	Williams et al., 2004(f)	Ribeiro, 2002	Monte et al., 2004	Vargas Alarcón et al., 2006	Williams et al., 2004 (g)	Williams et al., 2004(c)	Middleton et al., 2000	Marcos et al., 2004 (a)	Fleischhauer et al., 2004	Gomez-Casao et al., 2004	Oliver et al., 2004	Cao et al., 2004 (c)	Leffel et al., 2004	Lázaro et al., 1999	Cao et al., 2004 (d)	Middleton et al., 2000
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*01	0.0400	0.0400	0.0530		0.0790	0.0850		0.1050								
A*0101	0.0400				0.0790	0.0850				0.0220	0.0410					
A*0102												0.1510	0.0040		0.0750	
A*0103																
A*0106																
A*02	0.1315	0.3100	0.2280	0.3980	0.2210	0.4020		0.2710								
A*0201	0.1185				0.1790	0.3410	0.0200		0.1180	0.3630	0.5450					
A*02011									0.0720			0.2720	0.0240	0.2083	0.2170	0.5690
A*02012																
A*0202																
A*0203									0.0040						0.0080	
A*0204												0.0020				
A*0205	0.0130				0.0210											
A*0206						0.0610			0.0040			0.0080			0.0050	
A*0207					0.0070				0.0010			0.0020	0.1650		0.0720	
A*0208																
A*0209																
A*0210																

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*0211					0.0070											
A*0213									0.0040							
A*0214									0.0150							
A*0217					0.0070											
A*0219																
A*02201															0.0167	
A*0222																
A*0224									0.0150						0.1500	
A*0225																
A*0226																
A*0234																
A*0236																
A*03	0.0525	0.0700	0.1210		0.0860	0.0240		0.0960								
A*0301	0.0500				0.0860	0.0240			0.0750	0.0190						
A*03011												0.1260	0.0060			0.0670
A*03012																
A*0302																
A*04												0.0060	0.0020			0.0030
A*07																
A*08																
A*09																
A*10																
A*11	0.0130	0.0500	0.0500		0.0570	0.0370		0.0730								
A*1101	0.0130				0.0570	0.0370			0.0750	0.0150	0.0440					
A*1102												0.0700	0.0080			0.0270
A*1104																
A*23	0.0265	0.0500	0.0600		0.0790	0.0370		0.0480								
A*2301					0.0790	0.0370			0.0750		0.0200					
A*2305										0.0040		0.0130				0.0160
A*24	0.0580	0.1100	0.1000	0.1210	0.1210	0.1340		0.1180								
A*2402									0.2450	0.2310	0.1040					
A*2402101	0.0580				0.1140	0.1340	0.4800					0.0660	0.5810	0.0750	0.2270	
A*2402102L																0.0690
A*2403					0.0070											

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*2406													0.0020	0.0200	0.1000	0.0050
A*2407																
A*2408																0.0030
A*2410																
A*2423																
A*25			0.0110		0.0070			0.0190						0.0020		
A*2501					0.0070											
A*2502										0.0040			0.0360	0.0020		
A*26	0.0210	0.0100	0.0210		0.0360	0.0240		0.0570								
A*2601	0.0185				0.0360	0.0240			0.0560	0.0070	0.0100					
A*2602													0.0420	0.0040		0.0160
A*2605																0.0160
A*2608																
A*2609													0.0040			
A*2612																
A*28																
A*2801																
A*29	0.0130	0.0700	0.0400		0.0710	0.0240		0.0570								
A*2901					0.0070				0.0950	0.0230	0.0270					
A*2902	0.0130				0.0640	0.0240							0.0020	0.0020		
A*2903													0.0430	0.0020		0.0270 0.0170
A*30	0.0290	0.0100	0.0600	0.0090	0.0430	0.0120		0.0480								
A*3001	0.0105					0.0120			0.0380		0.0170					
A*3002	0.0160				0.0430					0.0070		0.0110	0.0020	0.0167	0.0210	
A*3003										0.0070		0.0060			0.0190	
A*3004																
A*3006													0.0020			
A*31	0.0130	0.0950	0.0400	0.1210	0.0140	0.0240		0.0220								
A*3101									0.1330	0.1090	0.0400					
A*310102	0.0130				0.0140	0.0240									0.1833	
A*31012					0.0140		0.2500					0.0320	0.0120			0.0780 0.1380
A*3103																
A*3104																
A*3107																

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*32	0.0100	0.0200			0.0360	0.0240		0.0320								
A*3201	0.0100				0.0360	0.0240			0.0190		0.0200					
A*3203												0.0430				0.0210
A*33	0.0210	0.0100	0.0210		0.0360	0.0490		0.0030								
A*3301	0.0130				0.0360	0.0120			0.0190	0.0150						
A*3303	0.0080					0.0120						0.0060				0.0030
A*34	0.0105		0.0210		0.0070							0.0060				0.0050
A*3401																
A*3402	0.0105				0.0070											
A*35												0.0020				0.0030
A*3502																
A*3508																
A*3511																
A*36	0.0100		0.0200													
A*3601	0.0100											0.0030				
A*38																
A*43																
A*4301																
A*4802																
A*51																
A*64																
A*66		0.0200	0.0210	0.0090	0.0290											
A*6601					0.0210						0.0070					
A*6602					0.0070							0.0080				
A*6603																0.0030
A*68	0.0420	0.0950	0.0810	0.3420	0.0710	0.1340		0.0480								
A*6801									0.0370	0.1580	0.0680					
A*680101	0.0200				0.0140							0.0300	0.0460			0.0560
A*680102	0.0210				0.0140	0.0610							0.0080			
A*68011					0.0140								0.1010	0.2500		0.2070
A*68012					0.0140		0.2500									
A*6802	0.0125				0.0290	0.0120										
A*6803					0.0140	0.0370						0.0090				0.0080
A*6805						0.0240							0.0100			

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*6808																
A*69						0.0120										
A*6901						0.0120				0.0030						
A*74	0.0150	0.0400	0.0200		0.0070			0.0030					0.0020			
A*7401/02																
A*7403																
A*7405																
A*80																
A*8001										0.0070						
A*84									0.0040							

TABELA 08 – Frequência alélica do *locus* HLA-A em várias populações mundiais (continuação).

Alelos	Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-A																
	Índio- Argentina n=54	Índio- Argentina n=86	Austrália n=891	Belgica n=99	Sul França n=130	Alemanha n=174	Irlanda n=1000	Italia n=101	Italia n=97	Roma n=100	Portugal Norte n=46	Portugal Sul n=49	Portugal Centro n=50	Madeira n=185	Espanha n=83	Espanha n=95	Espanha n=173
	Marcos et al., 2004 (b)	Marcos et al., 2004 (c)	Witt et al., 2004	Andrien et al., 2004 (b)	Dubois et al., 2004	Ferencik et al., 2004 (b)	Williams et al., 2004(e)	Ferrara et al., 2004 (a)	Ferrara et al., 2004 (b)	Testi et al., 2004	Spinola et al., 2004	Spinola et al., 2004	Spinola et al., 2004	Spinola et al., 2004	Sánchez-Velasco et al., 2004 (a)	Sánchez-Velasco et al., 2004 (b)	Alvarez-Lopez et al., 2004
	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*01	0.0190	0.0810	0.1850		0.1500	0.1500	0.2100	0.0750		0.1200	0.0760	0.0510	0.1300	0.0700	0.1920	0.1000	0.1000
A*0101		0.0760		0.1550	0.1500		0.2100		0.1540								
A*0102		0.0060															
A*0103																	
A*0106																	
A*02	0.2640	0.2850	0.2680		0.2400	0.2900	0.2900			0.3000	0.3160	0.2600	0.2800	0.2760	0.1600	0.2100	0.2400
A*0201		0.1920		0.2660	0.2100		0.2700	0.2800	0.2890								
A*02011																	
A*02012																	
A*0202		0.0410		0.0060	0.0040												
A*0203																	
A*0204																	
A*0205				0.0060	0.0160		0.0120	0.0210	0.0580								
A*0206																	
A*0207																	
A*0208																	
A*0209																	
A*0210																	

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*0211																	
A*0213																	
A*0214																	
A*0217							0.0010	0.0060									
A*0219	0.0280	0.0520															
A*02201																	
A*0222																	
A*0224																	
A*0225																	
A*0226																	
A*0234																	
A*0236																	
A*03			0.1170		0.1320	0.1600	0.0710	0.0960		0.1050	0.0650	0.8200	0.1100	0.0700	0.1070	0.1300	0.0900
A*0301		0.0170		0.1710	0.1250		0.1500		0.0970								
A*03011																	
A*03012																	
A*0302					0.0040			0.0020									
A*04																	
A*07																	
A*08																	
A*09																	
A*10																	
A*11	0.0090	0.0230	0.0610		0.0400	0.0170	0.0800	0.0480		0.0400	0.0540	0.1600	0.0500	0.0590	0.1600	0.0890	0.0500
A*1101		0.0060		0.0500	0.0400		0.0800		0.0770								
A*1102									0.0190								
A*1104		0.0170															
A*23			0.0250		0.0120	0.0170	0.0140			0.0350	0.1090	0.0610	0.0100	0.0680	0.0130	0.0260	0.0500
A*2301				0.0160	0.0120		0.0140	0.0110	0.0580								
A*2305																	
A*24	0.1420	0.0580	0.1170		0.1060	0.1010	0.0610	0.1080		0.1350	0.0540	0.1100	0.0800	0.1410	0.1200	0.0710	0.0800
A*2402		0.0350		0.0660	0.1060				0.0580								
A*2402101								0.0610									
A*2402102L																	
A*2403		0.0230															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*2406																	
A*2407																	
A*2408																	
A*2410																	
A*2423																	
A*25	0.0090		0.0110		0.0080	0.0240	0.0210			0.0100	0.0110			0.0080	0.0270	0.0380	0.0040
A*2501				0.0100	0.0080		0.0300	0.0320	0.0190								
A*2502							0.0010										
A*26	0.0090		0.0250	0.0210	0.0430	0.0320	0.0180	0.0420		0.0350	0.0540	0.0200	0.0100	0.0350	0.0470	0.0570	0.0520
A*2601					0.0430		0.0180		0.0380								
A*2602																	
A*2605																	
A*2608							0.0010		0.0190								
A*2609																	
A*2612																	
A*28																	
A*2801																	
A*29	0.0090	0.0170	0.0370		0.0400	0.0200	0.0490	0.0260		0.0400	0.0330	0.0710	0.0800	0.0650	0.0800	0.0770	0.0830
A*2901					0.0040												
A*2902				0.0400	0.0510		0.0490		0.0190								
A*2903																	
A*30			0.0270		0.0300	0.0240	0.0230	0.0530		0.0600	0.0220	0.0510	0.0400	0.0160	0.0330	0.0320	0.1100
A*3001				0.0050	0.0230		0.0110										
A*3002				0.0200	0.0120		0.0120		0.0380								
A*3003																	
A*3004					0.0040		0.0010										
A*3006																	
A*31	0.2640	0.3600	0.0420		0.0470	0.0360	0.0260	0.0270		0.0050	0.0650	0.0410	0.0400	0.0270	0.0130	0.0380	0.0040
A*3101																	
A*310102		0.4000		0.0420	0.0470		0.0260										
A*31012																	
A*3103																	
A*3104																	
A*3107																	

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	
A*32		0.0060	0.0260		0.0600	0.0200	0.0320			0.0400	0.0540	0.0310	0.0400	0.0540	0.0070	0.0380	0.0400
A*3201		0.0060		0.0400	0.0720		0.0320	0.0590	0.0190								
A*3203																	
A*33	0.0280		0.0130		0.0230	0.0200	0.0090	0.0500		0.0200	0.0870	0.0410	0.0300	0.0300	0.0070	0.0250	0.0300
A*3301				0.0050	0.0230		0.0070		0.0380								
A*3303				0.0100			0.0030										
A*34			0.0110		0.0040		0.0010							0.0030	0.0070	0.0130	0.0040
A*3401																	
A*3402					0.0040		0.0010										
A*35																	
A*3502																	
A*3508																	
A*3511																	
A*36																	0.0070
A*3601																	
A*38																	
A*43																	
A*4301																	
A*4802																	
A*51																	
A*64																	
A*66			0.0020		0.0040		0.0010			0.0050		0.0100	0.0200	0.0110	0.0070		
A*6601				0.0060	0.0040		0.0010	0.0110									
A*6602																	
A*6603																	
A*68	0.2450	0.1220	0.0310		0.0400	0.0610	0.0550			0.0500		0.0510	0.0700	0.0570	0.0130	0.0570	
A*6801		0.1220		0.0600	0.0040				0.0160								
A*680101					0.0080		0.0070	0.0060									
A*680102					0.0120		0.0300	0.0110									
A*68011																	
A*68012																	
A*6802	0.0470			0.0060	0.0310		0.0090	0.0110									
A*6803																	
A*6805																	

Continua...

TABELA 08 – Frequência alélica do *locus* HLA-A em várias populações mundiais (continuação).

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-A															
	Kenia	Camarão	Zulu	Kenia	Nandi Kenia	USA	Cuba	Colombia	Cabo verde	Japão	Japão	Mongolia	Singapura	Taiwan	Bangkok
	n=159	n=91	n=100	n=265	n=240	n=252	n=42	N=74	n=64	n=50	n=32	n=200	n=149	n=55	n=142
	Luo et al., 2002	Luo et al., 2002	Willinams et al., 2004(h)	Moormann et al., 2004 (a)	Moormann et al., 2004 (b)	Cao et al., 2004 (a)	Willinams et al., 2004(b)	Willinams et al., 2004(b)	Spínola et al., 2005	Kato et al., 2004	Araki, 2004	Machulla et al., 2004	Williams et al., 2004 (i)	Chu et al., 2004	Chandanayinyong, 2004
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*01			0.0400				0.0710	0.0430	0.0550	0.0220	0.0330	0.0800	0.0030		
A*0101	0.0283	0.0110	0.0400	0.0740	0.1180	0.0560	0.0710						0.0030		0.0280
A*0102				0.0040	0.0270	0.0060									
A*0103	0.0063				0.0170										
A*0106	0.0031														
A*02			0.1150				0.2260		0.1720	0.1710	0.1550	0.2650	0.3460	0.2450	
A*0201			0.0250	0.1150	0.1180	0.1230	0.1790	0.0180					0.1040	0.1910	0.0180
A*02011	0.0975	0.0710													
A*02012	0.0031														
A*0202	0.0503	0.0820	0.0350	0.0300	0.0660	0.0340	0.0120	0.0110							
A*0203			0.0350										0.0670		0.0770
A*0204	0.0094	0.0060													
A*0205	0.0126	0.0220	0.0550	0.0260	0.0870	0.0300	0.0240	0.0030							
A*0206								0.0040					0.0400	0.0550	0.0250
A*0207													0.1310		0.1090
A*0208															
A*0209															
A*0210													0.0030		
A*0211		0.0060						0.0070							0.0040
A*0213															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*0214	0.0031	0.0060		0.0150	0.0080			0.0010							
A*0217															
A*0219															
A*02201	0.0031														
A*0222															
A*0224	0.0031							0.0040							
A*0225				0.0040											
A*0226	0.0031														
A*0234	0.0063														
A*0236	0.0031								0.0700						
A*03			0.0600				0.0830	0.0430		0.0160	0.0600	0.0070			
A*0301			0.0600	0.0360	0.0310	0.0990	0.0830					0.0070			0.0070
A*03011	0.0503	0.0770													
A*03012		0.0060													
A*0302															
A*04															
A*07															
A*08									0.0230						
A*09															
A*10															
A*11										0.1270	0.0940	0.1000	0.2950	0.0920	
A*1101						0.0240							0.2650	0.0730	0.2990
A*1102									0.1330				0.0300	0.0180	0.0350
A*1104															
A*23			0.1000									0.0150			
A*2301	0.0503	0.1870	0.1000	0.0890	0.0710	0.1110	0.0950	0.1300							
A*2305	0.0063						0.0950		0.0630						0.0040
A*24			0.0100							0.3230	0.4210	0.1950	0.1750	0.4450	0.0700
A*2402				0.0060	0.0100	0.0280	0.0600	0.0580						0.4450	0.0390
A*2402101	0.0189	0.0050	0.0100										0.1540		
A*2402102L							0.0480								
A*2403													0.0030		0.0140
A*2406							0.0120								
A*2407													0.0100		0.0460

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	
A*2408															0.0030	
A*2410															0.0030	0.0040
A*2423	0.0157															
A*25																
A*2501						0.0020		0.0140								
A*2502																
A*26			0.0100						0.0470	0.0870	0.0940	0.0600	0.0200	0.2180		
A*2601		0.0170	0.0100	0.0060	0.0080	0.0240	0.0360						0.0200	0.2180	0.0140	
A*2602							0.0360									
A*2605	0.0031															
A*2608																
A*2609	0.0031															
A*2612	0.0031	0.0060		0.0020												
A*28																
A*2801																
A*29			0.1250						0.0470			0.0100	0.0100			
A*2901	0.0189		0.0150	0.0110	0.0130		0.0480	0.0290					0.0100			0.0070
A*2902	0.0472	0.1040	0.1100	0.0530	0.0480	0.0360										
A*2903	0.0063						0.0480									
A*30			0.1950						0.1540			0.0200	0.0130			
A*3001	0.0786	0.0550	0.0950	0.0640	0.0480	0.0500	0.0710	0.1740					0.0130			0.0110
A*3002	0.0723	0.0600	0.0850	0.0590	0.0370	0.0500	0.0120									
A*3003		0.0110					0.0600									
A*3004	0.0031	0.0110	0.0150	0.0130	0.0040	0.0020										
A*3006		0.0060														
A*31			0.0050						0.0160	0.0860	0.1410	0.0850	0.0170			
A*3101							0.0240	0.0290								
A*310102			0.0050	0.0130	0.0040	0.0080							0.0170			0.0280
A*31012	0.0031	0.0110					0.0240									
A*3103				0.0080	0.0060											
A*3104	0.0220															
A*3107																
A*32			0.0250						0.0310			0.0200	0.0070			
A*3201	0.0094	0.0110	0.0250	0.0260	0.0190	0.0160	0.0360						0.0070			0.0110

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*3203							0.0360								
A*33			0.0050						0.0550	0.1840	0.0460	0.0600	0.1010		0.1270
A*3301	0.0063			0.0130	0.0020	0.0200	0.0950	0.0720							
A*3303	0.0063	0.0280	0.0050	0.0090	0.0020	0.0400	0.0360						0.1000		
A*34			0.0550				0.0600		0.0080				0.0030		
A*3401	0.0063						0.0240	0.0140					0.0030		0.0070
A*3402	0.0252	0.0220	0.0550	0.0260	0.0500	0.0400									
A*35							0.0240								
A*3502															
A*3508															
A*3511															
A*36															
A*3601	0.0660	0.0220		0.0300	0.0130	0.0320		0.0140							
A*38															
A*43			0.0300												
A*4301			0.0300												
A*4802															
A*51															
A*64															
A*66			0.0350				0.0230	0.0720				0.0050			
A*6601	0.0189	0.0600	0.0200	0.0680	0.0500	0.0200	0.0120								
A*6602		0.0110	0.0150	0.0090	0.0040	0.0120	0.0120								
A*6603															
A*68			0.1250				0.0710	0.1450	0.0550			0.0150			
A*6801				0.0150	0.0060	0.0260	0.0240								0.0060
A*680101	0.0126	0.0060	0.0300												
A*680102							0.0240								
A*68011															
A*68012															
A*6802	0.1164	0.0280	0.0950	0.0760	0.1160	0.0640									
A*6803															
A*6805							0.0360								
A*6808									0.0160						
A*69															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
A*6901		0.0060													
A*74			0.0950					0.0470			0.0100	0.0100			
A*7401/02	0.0948	0.0500		0.0720	0.0170	0.0400	0.0120								0.0100
A*7403	0.0031			0.0280			0.0120								
A*7405							0.0450	0.1160							
A*80															
A*8001						0.0100			0.0080						
A*84															

TABELA 08 – Frequência alélica do *locus* HLA-A em várias populações mundiais (continuação).

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-A							
	Oman (Arabia)	Singapura	Turquia	Jordania	China	Hong Kong	Punjab India
	n=118	n=149	2n=468	n=292	n=121	n=569	n=72
	Middleton et al., 2000	Middleton et al., 2000	Uçar et al., 2004	Sanchez-Velasco et al., 2001	Ferencik et al., 2004 (a)	Williams et al., 2004 (d)	Rajalingam et al., 2004
Alelos	f	f	f	f	f	f	f
A*01			0.0897		0.0170		
A*0101	0.0720	0.0030		0.1000		0.0110	0.1200
A*0102							
A*0103							
A*0106							

Continua...

Alelos	f						
A*02			0.2777		0.3100		
A*0201	0.2160	0.1040		0.1500		0.0620	0.0600
A*02011							
A*02012							
A*0202	0.0040						
A*0203		0.0670				0.0780	
A*0204							
A*0205	0.0210						0.0100
A*0206		0.0400				0.0470	0.0290
A*0207		0.1310				0.1310	
A*0208	0.0040						
A*0209							0.0100
A*0210		0.0030					
A*0211							0.0670
A*0213							
A*0214	0.0040						
A*0217							
A*0219							
A*02201							
A*0222							
A*0224							
A*0225							
A*0226							
A*0234							
A*0236							
A*03			0.0683		0.0370		
A*0301	0.0510	0.0070		0.0517		0.0080	0.0580
A*03011							
A*03012							
A*0302	0.0130						0.0100
A*04							
A*07							
A*08							
A*09							

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f
A*10							
A*11			0.0555		0.2930		
A*1101	0.1140	0.2650		0.0793		0.2870	0.1250
A*1102		0.0300				0.0400	
A*1104							0.0100
A*23			0.0384				
A*2301	0.0170			0.0138			0.0100
A*2305							
A*24			0.1410		0.1780		
A*2402				0.0586			
A*2402101	0.0590	0.1540				0.1540	0.2000
A*2402102L	0.0040						0.0100
A*2403		0.0030				0.0020	0.0100
A*2406							
A*2407		0.0100				0.0050	0.0100
A*2408		0.0030					
A*2410		0.0030					
A*2423							
A*25			0.0042				
A*2501						0.0170	
A*2502							
A*26			0.1153		0.0120		
A*2601	0.1020	0.0200		0.0345			0.0200
A*2602							
A*2605							
A*2608							
A*2609							
A*2612							
A*28			0.0035				
A*2801				0.0034			
A*29			0.0256		0.0080		
A*2901	0.0040	0.0100		0.0172		0.0120	0.0200
A*2902	0.0080						
A*2903							

Continua...

Alelos	f						
A*30			0.0470		0.0540		
A*3001		0.0130		0.0931		0.0180	
A*3002	0.0420					0.0030	
A*3003							
A*3004	0.0130						
A*3006							
A*31			0.0085		0.0170		
A*3101				0.0174			
A*310102	0.0250	0.0170					0.0200
A*31012							
A*3103				0.1000			
A*3104							
A*3107							
A*32			0.0555		0.0080		
A*3201	0.1140	0.0070		0.0310		0.0040	0.0600
A*3203							
A*33			0.0085		0.0500		
A*3301	0.0130			0.0400			
A*3303	0.0210	0.1010				0.1000	0.0900
A*34			0.0042				
A*3401		0.0030				0.0030	
A*3402				0.0100			
A*35							
A*3502							
A*3508							
A*3511							
A*36							
A*3601	0.0040			0.0500			
A*38							
A*43							
A*4301							
A*4802							
A*51							
A*64							

Continua...

Alelos	f						
A*66			0.0042				
A*6601	0.0080					0.0080	
A*6602							
A*6603							
A*68			0.0470		0.0120		
A*6801				0.1000			
A*680101	0.0300						0.0410
A*680102	0.0130						0.0100
A*68011							
A*68012							
A*6802	0.0170			0.0200			
A*6803							
A*6805							
A*6808							
A*69					0.0040		
A*6901				0.0200			
A*74	0.0040	0.0030	0.0080			0.0100	
A*7401/02				0.0100			
A*7403							
A*7405							
A*80							
A*8001							
A*84							

TABELA 09 – Frequência alélica do *locus* HLA-B em várias populações mundiais.

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-B															
	Cuba n=70	Cuba n=42	México n=41	Argentina n=157	Argentina n=54	Argentina n=86	Colombia n=59	Colombia n=74	Guatemala n=132	Peru n=168	USA n=265	Alasca n=252	Australia n=891	Belgica n=99	Sul França n=130
	Williams et al., 2004 (g)	Williams et al., 2004 (b)	Williams et al., 2004 (c)	Marcos et al., 2004 (a)	Marcos et al., 2004 (b)	Marcos et al., 2004 (c)	Fleischhauer et al., 2004	Fleischhauer et al., 2004	Gomez-Casado et al., 2004	Oliver et al., 2004	Cao et al., 2004 (c)	Leffel et al., 2004	Witt et al., 2004	Andrien et al., 2004 (b)	Dubois et al., 2004
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*01															
B*02															
B*04															
B*0407															
B*0411															
B*07	0.086	0.083	0.049	0.057	0.009	0.012	0.055	0.03	0.022	0.024			0.111	0.137	0.08
B*0701															
B*0702	0.079	0.06	0.049			0.012					0.111	0.016			0.078
B*0703															
B*0705/06		0.024									0.002				0.004
B*0707															
B*0713															
B*0717															
B*0718															
B*0720	0.007														

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*0722															
B*08	0.057	0.048	0.024	0.061		0.017	0.014	0.022	0.018	0.025			0.132		0.09
B*0801	0.057	0.048	0.024			0.017						0.109	0.004		0.126
B*11															
B*12															
B*13	0.028	0.012	0.024	0.022				0.007	0.007	0.007			0.028		0.019
B*1301															0.019
B*1302	0.029	0.012	0.024									0.013			0.015
B*1303															
B*1311															
B*14	0.086	0.024	0.061	0.041	0.009		0.042	0.007	0.018	0.017			0.033		0.047
B*1401	0.029		0.012									0.004			0.005
B*1402	0.057	0.024	0.049									0.034			0.01
B*1403															
B*1404															
B*1405															
B*14062															
B*1413															
B*15	0.043	0.059	0.171	0.041	0.142	0.192	0.098	0.171	0.025	0.106			0.083	0.061	0.08
B*1501	0.021	0.024	0.037			0.023						0.06	0.058		0.055
B*1502													0.002		
B*1503	0.014		0.012												0.004
B*1504						0.064									
B*1505												0.002			
B*1506															
B*1507						0.081						0.002			
B*1508			0.024												0.004
B*1509			0.024												
B*1510		0.012	0.024									0.006			

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*1511															
B*1512															
B*1513															
B*1514															
B*1515		0.012	0.024			0.012									
B*1516															
B*1517	0.007	0.012								0.008					0.008
B*1518															0.008
B*1520						0.006									
B*1524			0.012												
B*1525															
B*1527															
B*1531															
B*1532															
B*1537															
B*1539			0.012												
B*1546															
B*1555															
B*1560															
B*1562															
B*1563						0.006									
B*1567															
B*18	0.064		0.061	0.064				0.022		0.007			0.037		0.047
B*1801	0.064		0.061						0.003		0.028	0.006		0.051	0.043
B*1802											0.002				
B*1803														0.005	0.004
B*1804															
B*1807															
B*1815															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*19															
B*21															
B*22															
B*23															
B*27	0.021	0.012	0.024	0.025				0.007		0.007			0.03		0.031
B*2701															
B*2702	0.007		0.012								0.002	0.004		0.005	
B*2703												0.018			
B*2704															
B*2705	0.014	0.012	0.012								0.023	0.13		0.071	0.023
B*2706															
B*2707															
B*2708															
B*2719															
B*28															
B*31															
B*32															
B*33															
B*35	0.064	0.166	0.171	0.143	0.217	0.203	0.083	0.074	0.459	0.345			0.069	0.079	0.08
B*3501	0.029	0.095	0.073			0.064						0.068	0.15		0.05
B*35011															
B*3502	0.007	0.024													
B*3503	0.014	0.024										0.019			0.02
B*3504												0.004			
B*3505	0.007					0.035						0.004			
B*3506															
B*3508	0.007	0.012				0.023						0.002			0.012
B*3509						0.017									
B*3510													0.002		

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*3511															
B*3512		0.012	0.061										0.002		
B*3516			0.012												
B*3517			0.024												
B*3518							0.012								
B*3519					0.009		0.041								
B*3520							0.012								
B*3521															
B*3524															
B*3527															
B*3534															
B*3568															
B*37	0.021		0.024	0.013							0.003		0.03	0.031	0.031
B*3701	0.021		0.024									0.021			0.031
B*38	0.043		0.012	0.073		0.006	0.028				0.014		0.014	0.015	0.02
B*3801	0.043		0.012			0.006						0.025			0.02
B*3802												0.002			
B*39	0.036	0.012	0.073	0.041	0.208	0.099	0.083	0.03	0.18	0.047			0.014	0.015	0.023
B*3901		0.012		0.025								0.004			0.02
B*3902	0.007		0.012												
B*3903							0.052					0.004			
B*3904							0.012								
B*3905	0.014		0.049				0.023								
B*3906	0.014											0.008			
B*3907															
B*3908			0.012												
B*3909							0.012								
B*3910															
B*3912															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*3913															
B*3916															
B*3921															
B*3930															
B*40	0.021	0.071	0.061		0.123	0.128	0.139	0.044	0.063	0.1		0.097			0.06
B*4001	0.021	0.06									0.068	0.01		0.061	0.023
B*4002			0.037			0.11					0.015	0.31		0.026	0.031
B*4003		0.012	0.012												
B*4004						0.017									
B*4005			0.012												
B*4006															0.004
B*4009															
B*4010															
B*4011															
B*4012															
B*4015															
B*4052															
B*41	0.021	0.024	0.012	0.025		0.006	0.014	0.007					0.007	0.01	0.016
B*4101			0.012			0.006					0.008				0.016
B*4102	0.021	0.024									0.006				
B*4103															
B*42		0.048		0.003			0.014	0.067		0.061			0.001		0.004
B*4201		0.048									0.004				
B*4202											0.117				0.004
B*4204															
B*44	0.114	0.059	0.024	0.105	0.019	0.041	0.07	0.097	0.033	0.061			0.135		0.141
B*4402	0.05	0.012										0.008		0.06	0.08
B*4403	0.064	0.048	0.024			0.041					0.03			0.036	
B*44031												0.002			0.043

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*44032															0.004
B*4404														0.005	0.004
B*4405															0.004
B*4407														0.01	
B*4415															
B*4426															
B*45	0.021	0.036		0.013			0.083	0.044		0.01			0.005		0.016
B*4501	0.021	0.036							0.003		0.004			0.015	0.016
B*4502															
B*46	0.007									0.003			0.001		
B*4601	0.007														
B*47	0.021									0.007			0.002		0.004
B*4701	0.021										0.002				0.004
B*4703															
B*48			0.037		0.217	0.134	0.055	0.06		0.082			0.005		
B*4801			0.037									0.16			
B*4802						0.006									
B*4803						0.128									
B*4805															
B*49	0.05	0.06	0.012	0.029			0.028	0.007		0.007			0.015		0.03
B*4901	0.05	0.06	0.012								0.006	0.002		0.01	0.03
B*4902									0.007						
B*4904															
B*50	0.021	0.012		0.029			0.014	0.015	0.011	0.007			0.012		0.012
B*5001	0.021	0.012									0.009	0.004		0.01	0.012
B*5002															
B*51	0.064	0.048	0.061	0.096	0.047	0.099	0.125	0.015	0.043	0.082			0.046	0.051	0.06
B*5101	0.064	0.048	0.049			0.099					0.057	0.107			0.06
B*51011															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*5102															
B*5104															
B*5107			0.012												
B*5108															
B*5112															
B*5115															
B*5137															
B*5157															
B*52	0.014	0.012	0.049	0.016	0.009	0.047	0.014	0.037		0.007			0.007		0.012
B*5201	0.014	0.012	0.049			0.047					0.011			0.015	0.012
B*520101															
B*53	0.021	0.107		0.01			0.014	0.15		0.007			0.006		0.02
B*5301	0.021	0.107							0.015		0.004	0.002			0.02
B*5302															
B*5305															
B*54															
B*5401															
B*55	0.007		0.024	0.013						0.007			0.014	0.02	0.031
B*5501	0.007		0.024								0.021				0.031
B*5502											0.009				
B*56				0.006									0.014	0.006	
B*5601											0.008				
B*5602															
B*5615															
B*57	0.036	0.012	0.012	0.038		0.012		0.015	0.009	0.003			0.034		0.035
B*5701	0.036		0.012			0.012					0.042			0.03	0.035
B*5702															
B*5703		0.012									0.002				
B*570301															

Continua...

TABELA 09 – Frequência alélica do *locus* HLA-B em várias populações mundiais (continuação).

Alelos	Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-B														
	Alemanha	Irlanda	Italia	Italia	Roma	Portugal Norte	Portugal Sul	Portugal Centro	Cabo Verde	Madeira	Espanha	Carbuenigo Espanha	Murcia	Kenia	Caamrao africa
	n=174	n=1000	n=101	n=97	n=100	n=46	n=49	n=50	n=64	n=185	n=83	n=95	n=193	n=161	n=91
	Ferencik et al., 2004 (b)	Williams et al., 2004 (e)	Ferrara et al., 2004 (a)	Ferrara et al., 2004 (b)	Testi et al., 2004	Spinola et al., 2004	Sánchez-Velasco et al., 2004 (a)	Sánchez-Velasco et al., 2004 (b)	Alvarez-Lopez et al., 2004	Luo et al., 2002	Luo et al., 2002				
	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*01															
B*02															
B*04															
B*0407															
B*0411															
B*07	0.145	0.173	0.04		0.065	0.033	0.01	0.08	0.063	0.051	0.126	0.118	0.056		
B*0701															
B*0702		0.173		0.067										0.0373	0.06
B*0703															
B*0705/06		0.001													
B*0707														0.0062	
B*0713															
B*0717														0.0031	
B*0718															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*0720														
B*0722													0.0031	
B*08	0.146	0.162			0.08	0.065	0.02	0.04	0.086	0.076	0.12	0.085	0.052	
B*0801		0.162	0.05											0.0311 0.054
B*11														
B*12														
B*13	0.026	0.017	0.03		0.03	0.011	0.01	0.01		0.005			0.026	
B*1301														0.0031
B*1302		0.017												0.0248 0.027
B*1303														
B*1311														
B*14		0.058	0.06		0.03	0.065	0.051	0.04	0.086	0.073	0.02	0.092	0.071	
B*1401	0.003	0.022												0.011
B*1402	0.014	0.036		0.067										0.0062 0.005
B*1403														0.015
B*1404														
B*1405														
B*14062														0.0062
B*1413														
B*15	0.084	0.044	0.06		0.04	0.054	0.02	0.08	0.133	0.065	0.026	0.111	0.056	
B*1501		0.038												0.011
B*1502														
B*1503		0.001	0.011											0.0714 0.049
B*1504														
B*1505														
B*1506														
B*1507		0.001												
B*1508		0.001												

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*1509															
B*1510		0.001												0.0466	0.011
B*1511															
B*1512															
B*1513															
B*1514															
B*1515															
B*1516														0.0093	0.011
B*1517		0.001												0.0031	0.011
B*1518		0.002													
B*1520															
B*1524		0.001													
B*1525															
B*1527															
B*1531															
B*1532															
B*1537															
B*1539															
B*1546															
B*1555														0.0031	
B*1560															
B*1562															
B*1563															
B*1567														0.0031	
B*18	0.023	0.029	0.085		0.1	0.076	0.112	0.09	0.031	0.065	0.053	0.033	0.071		
B*1801		0.029		0.167										0.0621	0.027
B*1802															
B*1803		0.001													
B*1804															

Continua...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*1807															0.0031
B*1815															
B*19															
B*21															
B*22															
B*23															
B*27	0.066	0.031	0.03		0.02	0.043	0.02	0.01	0.031	0.019	0.006	0.019	0.032		
B*2701															
B*2702		0.001													
B*2703														0.013	0.005
B*2704															
B*2705		0.029													
B*2706															
B*2707															
B*2708															
B*2719															
B*28															
B*31															
B*32															
B*33															
B*35	0.07	0.063	0.139		0.125	0.098	0.217	0.14	0.123	0.097	0.06	0.092	0.056		
B*3501		0.055		0.133											
B*35011														0.028	0.071
B*3502															
B*3503		0.005													
B*3504		0.002													
B*3505															
B*3506															
B*3508		0.002	0.006												

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*3509															
B*3510															
B*3511															
B*3512															
B*3516															
B*3517															
B*3518															
B*3519															
B*3520															
B*3521															
B*3524															
B*3527															
B*3534														0.0031	
B*3568															
B*37	0.009	0.016	0.012		0.02			0.02		0.005			0.004		
B*3701		0.016													0.005
B*38	0.023	0.009	0.017		0.045		0.01		0.008	0.038			0.048		
B*3801		0.009		0.067											
B*3802															
B*39	0.03	0.018	0.02		0.025	0.043	0.01	0.01		0.019	0.026	0.026	0.008		
B*3901		0.009													
B*3902															
B*3903		0.001													
B*3904															
B*3905															
B*3906		0.009													
B*3907															
B*3908															
B*3909															

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	
B*3910															0.0062	0.005
B*3912																
B*3913																
B*3916															0.0031	
B*3921																
B*3930																
B*40	0.086	0.057	0.029		0.005	0.054	0.01	0.03	0.031	0.049	0.053	0.118	0.024			
B*4001		0.054														
B*4002		0.003														
B*4003																
B*4004																
B*4005																
B*4006																
B*4009																
B*4010																
B*4011																
B*4012																
B*4015																
B*4052																
B*41	0.017		0.02			0.022	0.01		0.008	0.011				0.024		
B*4101		0.003													0.0155	0.005
B*4102		0.001													0.0031	
B*4103															0.0031	
B*42					0.005			0.01	0.016					0.004		
B*4201															0.08	0.049
B*4202															0.0062	
B*4204																
B*44	0.092	0.196	0.095		0.055	0.15	0.205	0.15	0.063	0.156	0.24	0.132	0.189			
B*4402		0.131		0.033												

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*4403		0.065		0.1											
B*44031													0.0124	0.06	
B*44032													0.0031	0.005	
B*4404															
B*4405		0.001													
B*4407															0.022
B*4415															
B*4426													0.0031		
B*45	0.003	0.007			0.01	0.011	0.01	0.05	0.016	0.016			0.022		
B*4501		0.007	0.006											0.05	0.033
B*4502													0.0031		
B*46															
B*4601															
B*47		0.002						0.01					0.008		
B*4701		0.002	0.006												0.011
B*4703													0.0311	0.005	
B*48	0.003	0.001													
B*4801		0.001													
B*4802															
B*4803															
B*4805															
B*49	0.012	0.01			0.055	0.076	0.041	0.02	0.023	0.062	0.053	0.019	0.044		
B*4901		0.01	0.011	0.033										0.0342	0.054
B*4902															
B*4904															
B*50	0.009	0.01			0.045	0.022	0.041		0.008	0.04		0.013	0.028		
B*5001		0.01	0.036	0.033											0.005
B*5002															
B*51	0.053	0.02	0.137		0.125	0.133	0.112	0.13	0.078	0.1	0.073	0.026	0.063		

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*5101		0.02		0.232											
B*51011														0.02	0.016
B*5102															
B*5104															
B*5107															
B*5108															
B*5112														0.0031	
B*5115															
B*5137															
B*5157															
B*52	0.006	0.003			0.02			0.01		0.003	0.046	0.019	0.024		
B*5201		0.003	0.006	0.033											
B*520101															
B*53		0.002			0.02	0.011		0.01	0.086	0.01	0.033	0.013	0.008		
B*5301		0.002	0.006											0.09	0.119
B*5302			0.006											0.0062	
B*5305														0.022	
B*54												0.019			
B*5401															
B*55	0.033	0.023	0.04		0.02	0.011		0.01			0.013	0.013	0.004		
B*5501		0.023													
B*5502															
B*56	0.012	0.002	0.01		0.005		0.01					0.013	0.02		
B*5601		0.002												0.003	
B*5602															
B*5615															
B*57	0.026	0.039	0.029		0.02		0.041	0.03	0.055	0.02	0.023	0.026	0.05		
B*5701		0.038												0.003	
B*5702		0.001												0.0155	

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*5703															
B*570301														0.05	0.03
B*5705															
B*58	0.014	0.003	0.006		0.035	0.022	0.02	0.02	0.055	0.02	0.023		0.008		
B*5801		0.003		0.035										0.038	0.054
B*5802														0.07	0.11
B*59	0.003														
B*60															
B*6001															
B*63															
B*64															
B*67							0.01				0.006				
B*6701															
B*73															
B*7301															
B*74															
B*78													0.013		
B*7801															
B*81							0.01								
B*8101														0.038	0.044
B*8102														0.003	
B*82															
B*8201														0.013	
B*8202														0.004	

TABELA 09 – Frequência alélica do *locus* HLA-B em várias populações mundiais.

	Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-B																		
	Zulu(sul africa) n=100	Kenia Kenia n=265	Nandi Kenia n=240	USA USA n=252	Índio- México n=55	Índio Brasil n=58	Mexicano indio n=29	USA USA n=187	Jordania n=292	China n=121	Hong Kong n=569	Punjab India n=72	Japao n=50	Japao n=32	Mongolia n=200	Senegal n=112	Singapura n=149	Taiwan n=55	Bangkok n=142
	Williams et al., 2004 (g)	Moormann et al., 2004 (a)	Moormann et al., 2004 (b)	Cao et al., 2004 (a)	Vargas-Alarcón et al., 2006	Lázaro et al., 1999	Williams et al., 2001	Cao et al., 2004 (d)	Sanchez-Velasco et al., 2001	Ferencik et al., 2004 (a)	Williams et al., 2004 (d)	Rajalingam et al., 2004	Kato et al., 2004	Araki, 2004	Machulla et al., 2004	Andrien et al., 2004 (c)	Williams et al., 2004 (f)	Chu et al., 2004	Chandanayingyong, 2004
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*01																			
B*02																			
B*04																			
B*0407																			
B*0411																			
B*07	0.065									0.029			0.054	0.094	0.055	0.054	0.027		
B*0701									0.0069										
B*0702	0.045	0.025	0.01	0.092				0.067	0.0413		0.002	0.038					0.01		0.007
B*0703																			
B*0705/06	0.02	0.004	0.002	0.014				0.003			0.014	0.038					0.017		0.014
B*0707																			
B*0713									0.1724										
B*0717																			
B*0718																			
B*0720																			

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*0722																			
B*08	0.075								0.008					0.035	0.111				
B*0801	0.075	0.03	0.046	0.046			0.037	0.0379		0.003	0.029								0.007
B*11																			
B*12																			
B*13	0.015								0.108			0.011		0.04		0.101	0.009		
B*1301								0.0207		0.078	0.029					0.084	0.009	0.021	
B*1302	0.015	0.011	0.023	0.012			0.019			0.019						0.017		0.032	
B*1303			0.008																
B*1311																			
B*14	0.065															0.049			
B*1401	0.04	0.011	0.002	0.008			0.005	0.0034											
B*1402	0.025	0.043	0.006	0.018			0.013	0.0241											
B*1403		0.002																	
B*1404																			
B*1405								0.0034											
B*14062																			
B*1413																			
B*15	0.16				0.083				0.156			0.13	0.181	0.115	0.11	0.117			
B*1501	0.005			0.01			0.052	0.072		0.022	0.019					0.04		0.014	
B*1502				0.002						0.102	0.01					0.057		0.085	
B*1503	0.095	0.089	0.079	0.084				0.003											
B*1504						0.1652													
B*1505						0.0172					0.01								
B*1506																	0.003		
B*1507						0.0666		0.008		0.001									
B*1508											0.01								
B*1509			0.002																
B*1510	0.085	0.036	0.017	0.024		0.0172		0.008	0.0034										

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*1511											0.005						0.01		
B*1512											0.012								0.014
B*1513																	0.003		0.018
B*1514																			
B*1515				0.002				0.003			0.001								
B*1516	0.005	0.004	0.01	0.01				0.003											
B*1517		0.013	0.01	0.004				0.003		0.001	0.019								0.007
B*1518		0.002		0.01															
B*1520																			
B*1524								0.003											
B*1525										0.019	0.01								0.025
B*1527										0.004							0.003		0.004
B*1531		0.004																	0.011
B*1532																			
B*1537		0.002		0.002															
B*1539																			
B*1546								0.0276											
B*1555																			
B*1560																			
B*1562																			
B*1563																			
B*1567																			
B*18	0.02													0.005	0.018	0.01			
B*1801	0.02	0.043	0.048	0.032				0.021	0.0103	0.001							0.007		0.067
B*1802										0.001							0.003		0.004
B*1803		0.006																	
B*1804																			
B*1807																			
B*1815																			

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*19																			
B*21																			
B*22																			
B*23																			
B*27									0.025					0.025	0.018	0.013			0.053
B*2701								0.0034									0.009		
B*2702																			
B*2703		0.008	0.025					0.0034											
B*2704										0.019							0.01	0.009	
B*2705		0.002		0.012			0.017	0.086					0.038						
B*2706								0.003			0.001						0.003		
B*2707												0.019							
B*2708																			
B*2719																			
B*28																			
B*31																			
B*32																			
B*33																			
B*35	0.04					0.389				0.029			0.022	0.063	0.075	0.183	0.03		
B*3501	0.04	0.034	0.033	0.064			0.466	0.11	0.0034		0.016	0.077					0.02		0.025
B*35011																			
B*3502			0.006			0.0344		0.003											
B*3503								0.008			0.01	0.106					0.003		0.011
B*3504						0.0517													
B*3505						0.0689			0.0034		0.01						0.007		0.004
B*3506						0.2096													
B*3508																			0.004
B*3509						0.0172													
B*3510																			

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*3511																			
B*3512								0.003											
B*3516																			
B*3517																			
B*3518																			
B*3519										0.0172									
B*3520						0.0172													
B*3521						0.0689													
B*3524																			
B*3527										0.0827									
B*3534																			
B*3568																			
B*37										0.004			0.022	0.031	0.035		0.003		
B*3701			0.008	0.006				0.005			0.004	0.038					0.003		0.014
B*38										0.033		0.01			0.02	0.005	0.047		
B*3801				0.004				0.011	0.0138		0.009								0.028
B*3802											0.054						0.047		
B*39	0.015					0.185				0.008			0.033	0.031	0.01		0.027	0.228	
B*3901		0.006		0.02		0.0172		0.04	0.0103		0.014						0.024	0.228	0.025
B*3902				0.004															
B*3903		0.006				0.225		0.005											
B*3904									0.0034										
B*3905								0.005			0.003						0.003		
B*3906				0.004		0.0172		0.019											0.004
B*3907																			
B*3908																			
B*3909						0.0345					0.001								
B*3910	0.015	0.011	0.01																
B*3912						0.1211													

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*3913																			
B*3916																			
B*3921																			
B*3930																			
B*40					0.167				0.157			0.141		0.145	0.031	0.191	0.437		
B*4001			0.01				0.04	0.0034		0.152	0.01		0.031			0.175	0.365	0.085	
B*4002			0.002		0.0345		0.138	0.059		0.005			0.031			0.017		0.018	
B*4003								0.003											
B*4004					0.2269														
B*4005			0.004				0.155	0.003	0.0034										
B*4006										0.01	0.154		0.063						0.011
B*4009					0.1752														
B*4010									0.0034										0.004
B*4011																			
B*4012		0.011	0.013						0.0034										
B*4015									0.0138										
B*4052																			
B*41	0.01															0.005			
B*4101	0.005	0.011	0.031				0.008	0.0103											
B*4102	0.005	0.006	0.006	0.002			0.005												
B*4103																			
B*42	0.12															0.009			
B*4201	0.12	0.077	0.069	0.02				0.0034											
B*4202		0.004						0.0034											
B*4204																			
B*44	0.105				0.009				0.008			0.163	0.047	0.04	0.013	0.003			
B*4402							0.043	0.0276		0.002	0.019								0.004
B*4403	0.105	0.017	0.008	0.034			0.034	0.032		0.008						0.003			0.042
B*44031																			

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*44032													0.048						
B*4404																			
B*4405							0.003												
B*4407																			
B*4415		0.002	0.006																
B*4426																			
B*45	0.035																		
B*4501	0.035	0.066	0.057	0.054			0.005	0.0068		0.001									
B*4502								0.0034											
B*46									0.135			0.076	0.047	0.005			0.134		
B*4601										0.163							0.134		0.092
B*47														0.005					
B*4701			0.013	0.004															
B*4703		0.013	0.002																
B*48					0.009				0.025		0.033		0.035		0.017	0.2			
B*4801							0.021			0.013	0.01				0.017	0.2	0.011		
B*4802																			
B*4803						0.3291				0.014									
B*4805								0.0069											
B*49	0.01													0.01	0.036				
B*4901	0.01	0.004	0.046	0.034		0.0172		0.013	0.0241										
B*4902																			
B*4904																			
B*50									0.008				0.02	0.005					
B*5001		0.002		0.01			0.005	0.0172		0.001	0.019								0.004
B*5002								0.0034											
B*51					0.056				0.078			0.12	0.141	0.125	0.048	0.1			
B*5101		0.023	0.042	0.012		0.0172	0.121	0.112	0.0655	0.043						0.08		0.046	
B*51011																0.03			

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
B*5102				0.002			0.017	0.008			0.01								0.014
B*5104									0.0069										
B*5107										0.001							0.003		
B*5108																			
B*5112																			
B*5115									0.0103										
B*5137																			
B*5157																			
B*52					0.102				0.021			0.109	0.063	0.025	0.013	0.01			
B*5201				0.02		0.0172		0.005	0.0241		0.006					0.01			0.035
B*520101												0.067							
B*53	0.015															0.111			
B*5301	0.015	0.068	0.088	0.11		0.0344		0.011	0.0241										
B*5302																			
B*5305																			
B*54									0.041				0.078	0.05		0.017			
B*5401										0.03		0.065				0.017			0.018
B*55									0.05			0.011	0.016	0.025		0.03	0.155		
B*5501				0.01				0.011	0.0069			0.029							0.007
B*5502				0.002							0.022					0.03	0.155		
B*56									0.013				0.016		0.005	0.017			
B*5601				0.002				0.008		0.006						0.013			0.018
B*5602																0.003			
B*5615																			
B*57	0.05								0.013				0.016	0.02	0.031				
B*5701		0.008	0.008	0.024				0.028	0.0103			0.019							0.018
B*5702	0.01	0.006	0.004	0.014															
B*5703	0.04	0.009	0.029	0.004															
B*570301																			

Continuação...

TABELA 10 – Frequência alélica do *locus* HLA-DRB1 em várias populações mundiais.

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-DRB1											
1	Guatemala	Argentina	Peru	Alasca USA	São Paulo	São Paulo	São Paulo	Teresina	São Paulo	Porto velho	Belem
	n=132	n=157	n=168	n=252	n=28	n=47	n=86	n=97	n=308	n=80	n=42
	GOMEZ-CASADO et al., 2004	MARCOS et al., 2004 (a)	OLIVER et al., 2004	LEFFEL et al., 2004	LOUZADA-JUNIOR et al., 2001	LOUZADA-JUNIOR et al., 2001	LOUZADA-JUNIOR et al., 2001	MONTE et al., 2004	GOLDBERG et al., 1998	GOLDBERG et al., 1998	RIBEIRO, 2002
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	d
DRB1*01		0.082	0.065					0.065	0.108	0.05	0.02
DRB1*0101	0.01	0.056		0.004							
DRB1*0102	0.011	0.012									
DRB1*0103		0.012							0.01	0.02	
DRB1*0104											
DRB1*0106		0.002									
DRB1*02											
DRB1*03		0.109	0.054					0.121			0.02
DRB1*0301	0.023	0.109		0.006							
DRB1*030101											
DRB1*030102											
DRB1*0302											
DRB1*0303											
DRB1*0304											
DRB1*0305											
DRB1*0306											

Continuação...

Alelos	f	d									
DRB1*0310											
DRB1*0311											
DRB1*0312											
DRB1*04		0.128	0.18					0.145	0.115	0.171	0.14
DRB1*0401		0.029		0.232							
DRB1*0402	0.004	0.017									
DRB1*0403	0.03	0.014		0.03							
DRB1*040301											
DRB1*0404	0.03	0.017		0.002							
DRB1*0405	0.004	0.005									
DRB1*040501											
DRB1*0406											
DRB1*0407	0.39	0.019		0.002							
DRB1*0408	0.01	0.01		0.002							
DRB1*0409		0.005									
DRB1*0410	0.01	0.005		0.036							
DRB1*0411	0.03	0.005									
DRB1*0413		0.002		0.008							
DRB1*0417											
DRB1*0492											
DRB1*05											
DRB1*0502											
DRB1*07	0.045	0.135	0.05					0.075	0.115	0.085	0.095
DRB1*0701		0.135									
DRB1*070101											
DRB1*0704											
DRB1*08		0.072	0.19					0.098	0.052	0.154	0.13
DRB1*0801	0.004	0.014									
DRB1*0802	0.19	0.027		0.133							
DRB1*0803		0.005									
DRB1*080302											
DRB1*0804	0.004	0.01		0.002							
DRB1*0806		0.002									
DRB1*0807		0.012									

Continuação...

Alelos	f	d									
DRB1*0808		0.002									
DRB1*0809											
DRB1*0828											
DRB1*09		0.019	0.18					0.001	0.028	0.019	0.05
DRB1*0901											
DRB1*090102	0.01	0.019		0.079							
DRB1*0902											
DRB1*0911											
DRB1*10		0.012	0.01					0.016	0.015	0	0.01
DRB1*1001	0.01	0.012									
DRB1*100101											
DRB1*11		0.118	0.05					0.16	0.125	0.09	0.13
DRB1*1101	0.02	0.063		0.107							
DRB1*110101											
DRB1*1102		0.007									
DRB1*1103		0.01									
DRB1*1104	0.01	0.031		0.002							
DRB1*1106		0.002									
DRB1*1108		0.002									
DRB1*1111											
DRB1*1115		0.002									
DRB1*12		0.01						0.016	0.006	0.013	
DRB1*1201	0.004	0.01		0.004							
DRB1*120201											
DRB1*13		0.13	0.07					0.137	0.141	0.1	0.155
DRB1*1301	0.011	0.056		0.004							
DRB1*130101											
DRB1*1302	0.015	0.058									
DRB1*130201											
DRB1*1303	0.004	0.01									
DRB1*130301											
DRB1*130302											
DRB1*1304	0.004										
DRB1*1305		0.005							0.006		

Continuação...

Alelos	f	d									
DRB1*1307		0.002									
DRB1*130701											
DRB1*1308											
DRB1*1310											
DRB1*1312											
DRB1*1316											
DRB1*1321											
DRB1*1336											
DRB1*1340											
DRB1*14		0.022	0.14				0.046	0.038	0.057	0.05	
DRB1*1401	0.011	0.022		0.067							
DRB1*140101											
DRB1*1402	0.041	0.014		0.222							
DRB1*1404		0.002									
DRB1*1405											
DRB1*1406		0.005									
DRB1*1407											
DRB1*1415											
DRB1*1419											
DRB1*1424											
DRB1*15		0.094					0.085	0.094	0.1	0.155	
DRB1*1501	0.023	0.079		0.008							
DRB1*150101											
DRB1*1502		0.02									
DRB1*150201											
DRB1*1503		0.01									
DRB1*1505											
DRB1*16		0.05					0.035	0.032	0.095	0.045	
DRB1*1601		0.04									
DRB1*1602	0.042	0.01									
DRB1*160201											
DRB1*1604											
DRB1*1605		0.002	0.011								
DRB1*1608				0.05							

Continuação...

TABELA 10 – Frequência alélica do *locus* HLA-DRB1 em várias populações mundiais (continuação).

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-DRB1															
	Australia	Belgica	Sul França	Alemanha	Irlanda	Italia	Italia	Roma	Portugal Norte	Portugal Sul	Portugal Centro	Madeira Portugal	Espanha	Espanha	Espanha
	n=891	n=99	n=130	n=174	n=1000	n=101	n=97	n=100	n=46	n=49	n=50	n=185	n=83	n=95	n=193
	WITT et al., 2004	ANDRIEN et al., 2004 (b)	DUBOIS et al., 2004	FERENCIK et al., 2004 (b)	WILLIAMS & MIDDLETON, 2004 (a)	FERRARA et al., 2004 (a)	FERRARA et al., 2004 (b)	TESTI et al., 2004	SPINOLA et al., 2004	SANCHES-VELASCO et al., 2004 (a)	SANCHES-VELASCO et al., 2004 (b)	ALVAREZ-LOPES et al., 2004.			
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
DRB1*01	0.094		0.12		0.12				0.152	0.112	0.04	0.089			
DRB1*0101		0.086	0.099	0.106	0.079	0.06	0.046	0.06					0.02	0.004	0.075
DRB1*0102		0.02	0.016	0.014		0.035	0.026	0.015					0.027	0.005	0.06
DRB1*0103		0.005	0.004	0.003	0.033	0.005							0.007	0.005	0.016
DRB1*0104															
DRB1*02															
DRB1*03	0.135		0.097		0.16				0.13	0.143	0.16	0.122			
DRB1*0301		0.157	0.084	0.115		0.099	0.072	0.115					0.173	0.01	0.123
DRB1*030101			0.012		0.16										
DRB1*030102															
DRB1*0302															0.004
DRB1*0303															
DRB1*0304															
DRB1*0305															
DRB1*0306															

Continuação...

Alelos	f													
DRB1*0310														
DRB1*0311														
DRB1*0312														
DRB1*04	0.202		0.0145		0.188				0.098	0.133	0.14	0.097		
DRB1*0401		0.061	0.1	0.075		0.041	0.03	0.02				0.02	0.021	0.036
DRB1*040101			0.05		0.111									
DRB1*0402		0.005			0.003	0.005	0.01	0.005				0.02	0.016	0.028
DRB1*0403		0.005	0.02	0.003		0.005	0.01	0.01				0.047	0.063	0.016
DRB1*040301					0.004									
DRB1*0404		0.035	0.031	0.023	0.047	0.015	0.01	0.025				0.02	0.021	0.02
DRB1*0405		0.015	0.02	0.003	0.004			0.005						0.012
DRB1*040501														
DRB1*0407		0.01		0.003	0.018	0.005		0.005				0.007	0.005	0.008
DRB1*0408			0.004	0.003	0.002	0.005	0.005	0.015					0.005	
DRB1*0410														
DRB1*0411														
DRB1*0413														
DRB1*0492														
DRB1*05														
DRB1*0502														
DRB1*07	0.126		0.1		0.16				0.177	0.153	0.14	0.16		
DRB1*0701		0.111	0.1	0.092		0.129	0.155	0.105				0.313	0.168	0.179
DRB1*070101					0.16									
DRB1*0704														
DRB1*08	0.034		0.04		0.022				0.04	0.031	0.07	0.041		
DRB1*0801		0.03	0.02	0.026	0.017	0.025	0.036	0.015						0.012
DRB1*0802				0.003	0.001									
DRB1*0803		0.01	0.01	0.003		0.01								0.004
DRB1*080302					0.002									
DRB1*0804				0.006			0.005	0.025						0.004
DRB1*0806			0.004		0.001								0.005	
DRB1*0809														
DRB1*0828														
DRB1*09	0.01	0.01	0.01	0.014	0.007				0.011	0.01	0.02	0.011		0.008

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
DRB1*0901															
DRB1*090102			0.01		0.007			0.005							
DRB1*0902															
DRB1*0911															
DRB1*10	0.018		0.01		0.007				0.01		0.008				
DRB1*1001		0.015	0.01	0.003	0.007	0.005	0.005	0.065				0.013	0.01	0.008	
DRB1*100101															
DRB1*11	0.073		0.15		0.041				0.098	0.143	0.11	0.13			
DRB1*1101		0.071	0.1	0.06	0.024	0.158		0.065				0.027	0.105	0.032	
DRB1*110101															
DRB1*1102		0.01	0.012		0.001	0.02		0.005					0.005	0.032	
DRB1*1103		0.01	0.004	0.006	0.004	0.041	0.205	0.03						0.008	
DRB1*1104		0.015	0.043	0.035	0.013	0.041	0.067	0.17				0.053	0.142	0.06	
DRB1*1106															
DRB1*1111															
DRB1*12	0.021		0.02		0.013				0.011	0.031		0.011			
DRB1*1201		0.01	0.02	0.032	0.013	0.025	0.005	0.015							0.012
DRB1*120201						0.005									
DRB1*13	0.099		0.16		0.081				0.13	0.173	0.16	0.196			
DRB1*1301		0.076	0.064	0.092	0.037	0.054	0.031	0.025				0.06	0.058	0.083	
DRB1*130101															
DRB1*1302		0.035	0.01	0.026	0.033	0.03	0.036	0.06				0.02	0.016	0.052	
DRB1*130201															
DRB1*1303			0.02	0.012	0.012	0.01	0.015	0.015				0.007		0.016	
DRB1*130301															
DRB1*130302															
DRB1*1304															
DRB1*1305			0.01	0.003				0.005							
DRB1*1307															
DRB1*130701															
DRB1*1308															
DRB1*1310															
DRB1*1312															
DRB1*1316															

Continuação...

TABELA 10 – Freqüência alélica do *locus* HLA-DRB1 em várias populações mundiais (continuação).

Freqüências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-DRB1				
	Zaire	Guiné	Jamaica	Cabo verde
	n=75	n=65	n=132	n=64
	ANDRIEN et al., 2004 (b)	HALLE et al., 2004	HEWARD et al., 2004	SPINOLA et al., 2004
Alelos	f	f	f	f
DRB1*01			0.05	0.125
DRB1*0101				
DRB1*0102	0.02	0.023		
DRB1*0103				
DRB1*0104				
DRB1*02				
DRB1*03			0.167	0.102
DRB1*0301	0.05		0.023	
DRB1*030101		0.046		
DRB1*030102				
DRB1*0302	0.03		0.049	
DRB1*0303	0.02	0.008	0.008	
DRB1*0304	0.011		0.008	
DRB1*0305				
DRB1*0306				
DRB1*0310				

Continuação...

Alelos	f	f	f	f
DRB1*0312				
DRB1*04			0.049	0.102
DRB1*0401	0.011		0.034	
DRB1*0402				
DRB1*040301				
DRB1*0404				
DRB1*040501		0.077		
DRB1*0407				
DRB1*0408			0.008	
DRB1*0410				
DRB1*0411				
DRB1*0413				
DRB1*0492				
DRB1*05				
DRB1*0502				
DRB1*07				0.07
DRB1*0701	0.06		0.068	
DRB1*070101		0.062		
DRB1*0704				
DRB1*08	0.034		0.083	0.03
DRB1*0801				
DRB1*0802				
DRB1*080302				
DRB1*0804		0.008		
DRB1*0806		0.008		
DRB1*0809				
DRB1*0828				
DRB1*09			0.004	0.063
DRB1*0901				
DRB1*090102	0.023	0.077		
DRB1*0902				
DRB1*0911				
DRB1*10			0.011	0.055
DRB1*1001	0.034	0.1		

Continuação...

Alelos	f	f	f	f
DRB1*11	0.131			0.16
DRB1*1101		0.118		
DRB1*110101				
DRB1*1102		0.08		
DRB1*1103				
DRB1*1104				
DRB1*1106				
DRB1*1111				
DRB1*12			0.023	0.02
DRB1*1201	0.05			
DRB1*120201		0.008		
DRB1*13	0.013		0.174	0.234
DRB1*1301	0.057			
DRB1*130101		0.031		
DRB1*1302	0.169			
DRB1*130201		0.087		
DRB1*1303	0.06			
DRB1*130301				
DRB1*130302				
DRB1*1304		0.206		
DRB1*1305				
DRB1*1307				
DRB1*130701				
DRB1*1308				
DRB1*1310				
DRB1*1312				
DRB1*1316				
DRB1*1321				
DRB1*1336				
DRB1*1340				
DRB1*14			0.03	
DRB1*1401	0.023			
DRB1*140101		0.015		
DRB1*1402				

Continuação...

Alelos	f	f	f	f
DRB1*1405				
DRB1*1406				
DRB1*1407				
DRB1*1415				
DRB1*1419				
DRB1*1424				
DRB1*15	0.206			0.039
DRB1*1501			0.023	
DRB1*150101		0.008		
DRB1*1502			0.004	
DRB1*150201				
DRB1*1503			0.2	
DRB1*1505				
DRB1*16			0.034	
DRB1*1601				
DRB1*1602				
DRB1*160201		0.038		
DRB1*1605				
DRB1*1608				
DRB1*17				
DRB1*18				
DRB1*3506				
DRB1*52				

TABELA 10 – Frequência alélica do *locus* HLA-DRB1 em várias populações mundiais (continuação).

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-DRB1						
	Brasil Guarani n=155	Gurani n=86	Mexicano n=89	Brasil índios MS n=59	Argentina Chiguarano n=54	Argentina Toba n=86
	TSUNETO et al., 2004 (c)	TSUNETO et al., 2004 (d)	TSUNETO et al., 2004 (d)	LAZARO et al., 1999	MARCOS et al., 2004 (b)	MARCOS et al., 2004 (c)
Alelos	f	f	f	f	f	f
DRB1*01		0.03				0.058
DRB1*0101		0.012	0.007	0.0085	0.009	0.035
DRB1*0102		0.006				
DRB1*0103		0.012				0.023
DRB1*0104						
DRB1*02						
DRB1*03		0.012				0.006
DRB1*0301		0.006				0.006
DRB1*030101						
DRB1*030102						
DRB1*0302		0.006				
DRB1*0303						
DRB1*0304						
DRB1*0305						
DRB1*0306						
DRB1*0310						

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f
DRB1*0311						
DRB1*0312						
DRB1*04	0.129	0.094			0.134	0.262
DRB1*0401		0.006			0.009	0.006
DRB1*0402		0.006		0.0254		
DRB1*0403					0.018	0.052
DRB1*040301						
DRB1*0404	0.003		0.098	0.0847	0.009	0.058
DRB1*0405						
DRB1*040501						0.006
DRB1*0407	0.084	0.012	0.281	0.0508	0.054	0.081
DRB1*0408						
DRB1*0409			0.014			
DRB1*0410					0.045	0.006
DRB1*0411	0.042	0.07	0.077	0.0169		0.012
DRB1*0413						
DRB1*0417						0.041
DRB1*0419			0.014			
DRB1*0492						
DRB1*05						
DRB1*0502						
DRB1*07		0.017			0.018	0.052
DRB1*0701		0.017	0.007		0.018	0.052
DRB1*070101						
DRB1*0704						
DRB1*08	0.222	0.209			0.143	0.209
DRB1*0801						0.006
DRB1*0802	0.103	0.099	0.133	0.203	0.107	0.203
DRB1*080302						
DRB1*0804	0.103	0.046		0.0169		
DRB1*0806					0.027	
DRB1*0807	0.116	0.064				
DRB1*0809						
DRB1*0828						

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f
DRB1*09	0.1	0.046				
DRB1*0901					0.018	0.017
DRB1*090102	0.1	0.046				
DRB1*0902					0.018	0.017
DRB1*0911						
DRB1*10						
DRB1*1001			0.007			
DRB1*100101						
DRB1*11		0.076				
DRB1*1101		0.035				0.012
DRB1*110101						0.012
DRB1*1102						
DRB1*1103						
DRB1*1104		0.035				
DRB1*1106						
DRB1*1111		0.006				
DRB1*12					0.045	
DRB1*1201				0.0085	0.045	
DRB1*120201						
DRB1*13		0.012				
DRB1*1301		0.006			0.009	0.029
DRB1*130101						0.012
DRB1*1302				0.0085		
DRB1*130201						0.017
DRB1*1303		0.006				
DRB1*130301					0.009	
DRB1*130302						
DRB1*1304						
DRB1*1305						
DRB1*1307						
DRB1*130701						
DRB1*1308						
DRB1*1310						
DRB1*1312						

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f
DRB1*1316						
DRB1*1321						
DRB1*1336						
DRB1*1340						
DRB1*14	0.209	0.209				
DRB1*1401					0.411	0.343
DRB1*140101						0.006
DRB1*1402	0.206	0.203	0.035	0.1779		
DRB1*1404					0.214	0.145
DRB1*1405						
DRB1*1406			0.084	0.11		
DRB1*1407					0.196	0.192
DRB1*1415						
DRB1*1419						
DRB1*1424						
DRB1*15					0.027	
DRB1*1501					0.009	0.006
DRB1*150101						0.006
DRB1*1502			0.042			
DRB1*150201						
DRB1*1503			0.007		0.018	
DRB1*1505						
DRB1*16	0.339	0.296				
DRB1*1601					0.187	0.006
DRB1*1602	0.339	0.296	0.183	0.2712	0.179	0.006
DRB1*160201					0.009	
DRB1*1608						
DRB1*17						
DRB1*18						
DRB1*3506						
DRB1*52						

TABELA 10 – Frequência alélica do *locus* HLA-DRB1 em várias populações mundiais (continuação).

Frequências Populacionais para o <i>locus</i> HLA-DRB1										
	Sul da china	Turquia(arabia)	China	Punjab India	Japao	Japao	Mongolia	Senegal, dakar	Taiwan	Bangkok Tailandia
	2n=276	2n=468	n=121	n=72	n=50	n=32	n=200	n=112	n=55	n=142
	LIN et al., 2003	UÇAR et al., 2004.	FERENCİK et al., 2004 (a)	RAJALINGAM et al., 2004.	KATO, 2004.	ARAKI, 2004.	MACHULLA, 2004.	ANDRIEN et al., 2004 (c)	CHU et al., 2004.	CHANDANAYINGYONG, 2004.
Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
DRB1*01		0.0427								
DRB1*0101	0.004		0.008	0.038	0.054	0.094	0.025	0.011		0.004
DRB1*0102								0.022		
DRB1*0103										
DRB1*0104										
DRB1*02										
DRB1*0201										
DRB1*03		0.0555								
DRB1*0301			0.041				0.09	0.022		0.06
DRB1*030101	0.091			0.07						
DRB1*030102	0.004									
DRB1*0302			0.004					0.033		
DRB1*0303										
DRB1*0304										
DRB1*0305										
DRB1*0306										

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
DRB1*0310										
DRB1*0311										
DRB1*0312										
DRB1*04		0.1025						0.078	0.064	
DRB1*0401			0.008	0.01		0.016	0.06			0.004
DRB1*0402										
DRB1*0403			0.012	0.04	0.054		0.025		0.027	0.021
DRB1*040301	0.014									
DRB1*0404	0.004		0.008							
DRB1*0405			0.025		0.106	0.141	0.05			0.056
DRB1*040501	0.029								0.036	
DRB1*0406			0.029	0.02	0.033	0.031				0.035
DRB1*0407				0.01	0.011					
DRB1*0408			0.004				0.005			
DRB1*0410						0.023				
DRB1*0411			0.004							
DRB1*0413										
DRB1*0492										
DRB1*05										
DRB1*0502										
DRB1*07		0.0897								
DRB1*0701			0.07	0.1			0.13	0.011		0.088
DRB1*070101	0.065									
DRB1*0704										
DRB1*08		0.0512							0.127	
DRB1*0801			0.004	0.01			0.02			
DRB1*0802			0.008			0.058	0.03	0.011		0.004
DRB1*0803			0.066			0.078	0.025			
DRB1*080302	0.044								0.127	0.021
DRB1*0804							0.005	0.033		
DRB1*0806								0.011		
DRB1*0809										
DRB1*0828										
DRB1*09		0.0256	0.164				0.095		0.045	

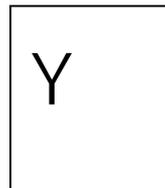
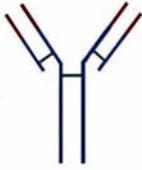
Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f	
DRB1*0901											
DRB1*090102	0.083				0.117	0.109			0.033	0.045	0.092
DRB1*0902	0.004										
DRB1*0911											
DRB1*10		0.0128									
DRB1*1001			0.008	0.04	0.022	0.031	0.075		0.189		0.014
DRB1*100101	0.029										
DRB1*11		0.2094								0.191	
DRB1*1101			0.091	0.12	0.022				0.033		0.053
DRB1*110101	0.04									0.191	
DRB1*1102			0.004						0.144		
DRB1*1103							0.01				
DRB1*1104				0.02			0.005				
DRB1*1106	0.02						0.005				0.021
DRB1*1111				0.01							
DRB1*12		0.0085								0.064	
DRB1*1201	0.01		0.008	0.02	0.054	0.031	0.035			0.018	0.011
DRB1*1202			0.091		0.011	0.016	0.035				0.151
DRB1*120201	0.14									0.045	
DRB1*120302			0.037								
DRB1*13		0.1666			0.139						
DRB1*1301			0.021	0.02		0.016	0.035		0.056		0.018
DRB1*130101	0.007										
DRB1*1302			0.012	0.01		0.047	0.045		0.044		0.011
DRB1*130201	0.004										
DRB1*1303									0.033		
DRB1*130301	0.004										
DRB1*130302	0.01										
DRB1*1304										0.211	
DRB1*1305											
DRB1*1307											
DRB1*130701	0.004										
DRB1*1308							0.005				
DRB1*1310											

Continuação...

Alelos	f	f	f	f	f	f	f	f	f	f
DRB1*1312	0.03									
DRB1*1316										
DRB1*1321										
DRB1*1336										
DRB1*1340										
DRB1*14		0.0641	0.058						0.391	
DRB1*1401						0.016	0.055		0.264	0.035
DRB1*140101	0.07			0.02						
DRB1*1402					0.011		0.01			0.004
DRB1*1403					0.039		0.005			
DRB1*1404	0.04			0.13						0.035
DRB1*1405	0.02				0.011	0.031			0.127	0.004
DRB1*1406					0.011					
DRB1*1407					0.011					
DRB1*1408					0.15					
DRB1*1412							0.01			
DRB1*1415										
DRB1*1419										
DRB1*1424										
DRB1*15		0.0811							0.118	
DRB1*1501			0.14		0.054	0.166	0.06			0.077
DRB1*150101	0.06			0.15					0.12	
DRB1*1502			0.021		0.07	0.063	0.045			0.122
DRB1*150201	0.1			0.1						
DRB1*1503								0.025		
DRB1*1504				0.009						0.004
DRB1*1505										
DRB1*1506				0.04						
DRB1*16		0.0769								
DRB1*1601										
DRB1*1602			0.054		0.02	0.033	0.005			0.055
DRB1*160201	0.07			0.013						
DRB1*1608										
DRB1*17		0.0085								

Continuação...



Ferreira, Francileide Lisboa

Polimorfismo genético do sistema HLA em uma amostra de doadores voluntários de medula óssea do Maranhão/ Francileide Lisboa Ferreira. – São Luís, 2007.

139f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente). Universidade Federal do Maranhão, 2007.

1.

CDU