

## O SISTEMA HLA

CHRISTINE PIETRARÓIA NOGUEIRA WALDRIGUES\*

### RESUMO

Revisão bibliográfica, apresentando algumas características do complexo principal de *histocompatibilidade humana* (HLA). Discussão dos mecanismos mais prováveis para explicar as associações encontradas entre os antígenos do sistema HLA e algumas doenças.

### INTRODUÇÃO

O estudo dos complexos de histocompatibilidade vem reunindo pesquisadores de diversas áreas, e o interesse por este assunto é crescente, quer sobre o complexo de histocompatibilidade humano (HLA), quer sobre os complexos de histocompatibilidade de outros animais.

Além do interesse nos aspectos imunológicos e genéticos desses sistemas (estrutura, função, origem, distribuição dos alelos nas diferentes populações, etc.), a descoberta de associações de alelos do HLA com doenças abriu novos caminhos na medicina: já hoje em dia a tipagem do HLA é útil no diagnóstico e prognóstico das doenças, além das aplicações nos transplantes, na hemoterapia e na exclusão da paternidade.

Todos esses fatos fazem com que o estudo dos complexos de histocompatibilidade seja muito importante, principalmente pelas evidências de que esses complexos incluem um número enorme de genes de importantes funções imunológicas, que ainda não foram identificadas e/ou mapeadas.

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

Sabe-se que as células podem ser reconhecidas através de determinantes antigênicos na sua superfície, geneticamente determinados: são os chamados "antígenos de histocompatibilidade".

Enxertos de tecidos estranhos e órgãos serão aceitos somente se seus antígenos de histocompatibilidade forem compatíveis com os do hospedeiro, ou se o sistema imune do hospedeiro esti-

ver incapacitado de responder ao enxerto (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(23)</sup>).

A unidade dentro dos cromossomos que codifica os antígenos de histocompatibilidade é chamada de "complexo de histocompatibilidade (MHC)". Todos os mamíferos estudados possuem um MHC (GOTZE<sup>(14)</sup>), e o MHC mais bem estudado é o do camundongo (KLEIN, segundo BODMER<sup>(6)</sup>). O MHC do homem compreende o sistema HLA e alguns *loci* gênicos vizinhos (PASSARGE & VALENTINE-THON<sup>(23)</sup>).

GORER & SNELL (GORER & SNELL, estão relacionados na revisão de GOTZE<sup>(14)</sup>) descreveram o sistema de antígenos H-2 de camundongo, e observaram que o papel desses antígenos era relevante nos enxertos de pele. Essa descoberta tornou-se o objetivo de muitas pesquisas, e foram aparecendo evidências de um sistema antigênico semelhante no homem.

Em 1958, Dausset publicou um trabalho demonstrando a presença de anticorpos antileucócitos estranhos (aglutininas) no soro de indivíduos que tinham recebido muitas transfusões sanguíneas. VAN ROOD et alii, e PAYNE & ROLFS, (ambos os trabalhos estão relacionados na revisão de MOORE<sup>(22)</sup>) observaram que as mulheres multíparas também desenvolviam aglutininas de leucócitos.

Esses autores observaram também que o aumento do número de transfusões e de filhos, determinava maior quantidade e diversidade dos anticorpos encontrados. A identidade desses antígenos em gêmeos (DAUSSET e BREY<sup>(9)</sup>) e recorrência dos mesmos dentro de famílias (PAYNE & HAC-

KEL<sup>(25)</sup>) sugeriram que esses antígenos que desenvolviam anticorpos em politransfundidos e multíparas possuíam um controle genético. Como estes antígenos foram descobertos em leucócitos de sangue periférico, eles foram denominados "Human Leucocyte A antigens", o que, depois, o uso consagrou como "antígenos HLA".

### OS LOCI DO SISTEMA HLA

A partir das observações desses autores, o HLA passou a ser estudado por um grande número de pesquisadores e soube-se, então, que o HLA possui dois *loci*, que foram denominados HLA A e HLA B, e que, para cada *loci* havia diversos alelos. Posteriormente descobriu-se um terceiro *locus*: o HLA C (SANDBERG et alii; BERNOCO et alii; MAYR et alii - todos esses trabalhos estão relacionados na revisão de GOTZE<sup>(14)</sup>). Todos os alelos desses três *loci* eram detectados por sorotipagem: o soro de politransfundidos e/ou multíparas contra os leucócitos a serem testados.

BACH e AMOS<sup>(3)</sup>, colocaram em contato os linfócitos de dois indivíduos que possuíam os mesmos alelos para os *loci* HLA A, B e C e notaram que havia uma proliferação de linfócitos de ambos os indivíduos, indicando que antigênicamente esses linfócitos eram diferentes. Trabalhos subsequentes com o teste MLC (cultura mista de linfócitos - para se detectar a resposta proliferativa) demonstraram que determinantes identificados por este teste não eram codificados pelos *loci* HLA A, B e C, embora estivessem intimamente liga-

\* Profa. Assistente do Departamento de Patologia Aplicada, Legislação e Deontologia, Centro de Ciências da Saúde, Fundação Universidade Estadual de Londrina.

dos a eles. Estava descoberto o locus HLA D, que era detectado unicamente pela cultura mista de linfócitos (MLC). Posteriormente esclareceu-se que o que promovia a resposta não eram os antígenos presentes em todos os linfócitos; eram os antígenos presentes apenas nos linfócitos B e monócitos (KISSMEYER-NIELSEN et alii, segundo MANN & MURRAY(17); VAN ROOD et alii(27); WINCHESTER et alii(33)).

WINCHESTER et alii(33) conseguiram detectar sorologicamente antígenos correspondentes aos HLA D (que só eram detectados pelo MLC) e que foram denominados HLA DR (relacionados ao D). A diferença fundamental na determinação do HLA DR e HLA A, B e C, é que os antígenos HLA DR possuem uma distribuição mais restrita: ocorrem principalmente em linfócitos B e monócitos. Alguns autores acham que os antígenos HLA D e HLA DR são produtos do mesmo locus gênico; os antígenos recebem os mesmos números, e se considera os fenótipos como correspondentes (BODMER(6)). Entretanto esta questão ainda está em aberto (MANN & MURRAY(17); PASSARGE & VALENTINE-THON(23)).

O sistema HLA possui hoje mais de 70 antígenos diferentes conhecidos. Cada antígeno recebe o nome do locus onde foi codificado (HLA A, B, C ou D) e um número. Quando o antígeno ainda não está bem caracterizado, antes do número aparece a letra "w". Os antígenos do HLA que são conhecidos atualmente, e a nomenclatura oficial de 1980 estão representados na Tabela 1.

Os alelos do sistema HLA são herdados de forma codominante, e a frequência de determinado antígeno varia bastante entre os diversos grupos étnicos, o que demonstra a importância de considerar-se as características étnicas nas associações entre o HLA e doença (PAYNE(24)).

O HLA é também o sistema mais polimórfico conhecido no homem. Como consequência do número de alelos para cada locus, há mais de  $200 \times 10^6$  combinações genotípicas possíveis dos antígenos conhecidos de HLA A, B, C e D. Os gêmeos idênticos possuem sempre HLA idêntico (PASSARGE & VALENTINE-THON(23)).

Os quatro loci do HLA estão intimamente ligados e são geralmente herdados juntos no mesmo cromossomo, numa unidade denominada de "haplotipo". A recombinação genotípica que separa os alelos de cada haplotipo é de frequência menor que 1,6% (PASSAR-

GE & VALENTINE-THON(23)).

Certas combinações de alelos do HLA são encontradas com uma frequência maior do que seria esperado aleatoriamente. Por exemplo, se a frequência do gene HLA A1 é de 0,15 e a de HLA B8 é de 0,10, a probabilidade que HLA A1 e B8 ocorram juntos no mesmo haplotipo é de  $0,15 \times 0,10 = 0,015$ . Entretanto, esses antígenos ocorrem juntos numa frequência de 0,079 em caucasóides, o que é cinco vezes mais do que a frequência esperada. Esses fato denomina-se "desequilíbrio de ligação". Além do desequilíbrio de ligação ser frequentemente encontrado para HLA A1 e B8, ele também acontece para A3 e B7, B7 e Dw2 (e DRw2), B8 e Dw3 (e DRw3), B12 e Dw2, B15 e Dw4 (THOMSON & BODMER(30)).

### LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA DO HLA

LAMM et alii(15) determinaram que o HLA está localizado no braço curto do cromossomo 6, próximo a genes de importantes funções imunológicas: componentes do sistema complemento clássico (C<sub>2</sub> e C<sub>4</sub>), alternativo (fator pro-perdina B) e terminal (C<sub>8</sub>). O produto desses genes também são fatores importantes na interação celular do HLA (DAY et alii; FU et alii; THOMPSON et alii, todos relacionados na revisão de MANN & MURRAY(17)).

Genes controlando antígenos e enzimas sem função imunológica conhecida também estão mapeados nessa região: os antígenos dos grupos sanguíneos Rorger e Chido (BODMER et alii(7); CARPENTER, segundo MANN & MURRAY(17)), e as enzimas GLO e PGM<sub>3</sub>, que estão localizadas um pouco mais distantes do HLA.

LEVINE et alii(16) demonstraram

que a deficiência de 21-hidroxilase (síndrome adreno-genital) está mapeada na região dos antígenos HLA-C, B e D. O esquema dessa região no cromossomo 6 está na Figura 1.

### DISTRIBUIÇÃO DOS ANTÍGENOS DO HLA NOS TECIDOS

Os antígenos dos loci HLA A, B e C são encontrados na superfície de quase todas as células nucleadas. Não são encontrados nos eritrócitos, espermatozóides e trofoblastos placentários. Os antígenos D (DRw) possuem uma distribuição bem mais restrita e estão presentes nos linfócitos B, monócitos, como já foi dito, e em algumas células da pele (RAHI(26)).

Os estudos embrionários mostram que esses antígenos podem ser detectados em tecidos fetais entre a sexta e oitava semana de vida (RAHI(26)).

### BIOQUÍMICA DOS ANTÍGENOS DO HLA

A maior parte das informações sobre o HLA baseou-se nas informações dos sistemas H-2 do camundongo. Os dois sistemas apresentam muitas semelhanças na estrutura molecular e função biológica dos produtos gênicos (CUNNINGHAM, segundo MOORE(22)).

Os antígenos HLA-A, B e C são glicoproteínas e são compostos de cadeias "pesadas" (peso molecular em torno de 43.000) e cadeias "leves" (peso molecular em torno de 12.000) (MOORE(22)).

A cadeia leve parece ser comum a todas as moléculas de antígeno do HLA, e é uma  $\beta_2$  microglobulina. Essa  $\beta_2$  microglobulina não é glicosilada e parece ser produzida em diversos tipos de células; a sua composição de aminoácidos possui

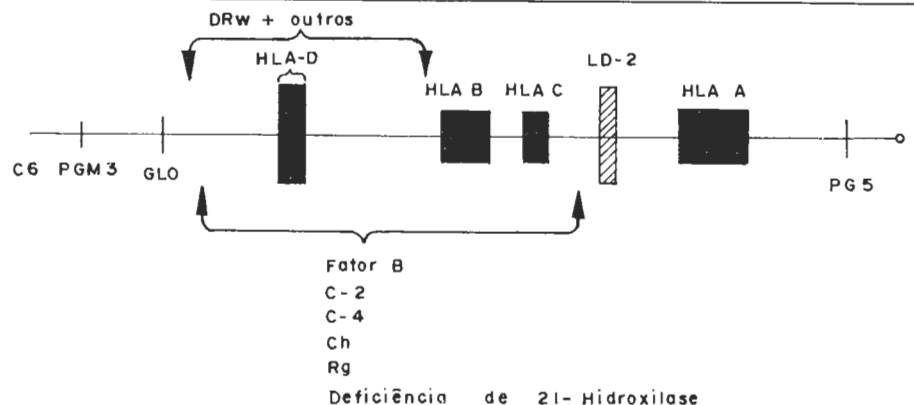


Fig. 1 - Representação esquemática da região do cromossomo 6 que contém o HLA (segundo Mann e Murray(17)).

uma homologia notável com a cadeia "constante" (CH<sub>3</sub>) da imunoglobulina G humana (MOLLER, segundo BODMER<sup>(6)</sup>). O gene responsável pela síntese da  $\beta_2$  microglobulina foi localizado no cromossomo 15 (GOODFELLOW et alii<sup>(13)</sup>). O significado funcional da associação dessa  $\beta_2$  microglobulina com o HLA não é conhecida; entretanto, alguns estudos indicam que ela pode controlar a estrutura secundária da molécula do HLA e conseqüentemente a sua antigenicidade (MANN & MURRAY<sup>(17)</sup>).

As cadeias pesadas dos antígenos HLA A, B e C são glicosiladas, polimórficas, e as suas ligações com  $\beta_2$  microglobulina não são covalentes (BODMER<sup>(6)</sup>).

A caracterização molecular dos produtos do HLA A, B e C, incluindo alguns dados de seqüência de aminoácidos indica uma grande similaridade entre eles, sugerindo que os genes correspondentes tenham se formado por duplicação de um único gene (CRUMPTON et alii, segundo BODMER<sup>(6)</sup>).

Os produtos do gene HLA DR também possuem uma estrutura de duas cadeias. Esses antígenos não possuem  $\beta_2$  microglobulina, mas possuem duas cadeias polipeptídicas glicosiladas, ligadas de forma não covalentes. Essas cadeias possuem os pesos moleculares de 33.000 e 28.000 (RUMPTON et alii, segundo BODMER<sup>(6)</sup>). Estudos com células somáticas híbridas indicam que o polimorfismo é dado pela cadeia de peso molecular 33.000, que é a que provavelmente seja codificada pelo *locus* HLA-D, enquanto que a cadeia de peso molecular 28.000 parece ser codificada por um gene num cromossomo diferente (BODMER<sup>(6)</sup>). Uma comparação da composição e seqüência de aminoácidos das duas cadeias indica que elas diferem substancialmente na estrutura primária (RUMPTON, segundo BODMER<sup>(6)</sup>).

Há evidências que as moléculas de antígenos do HLA protruem da superfície celular, e demonstrou-se que elas estão também em contato com o conteúdo citoplasmático da célula. A posição sugerida para uma molécula antigênica HLA DR na célula está mostrada na figura 2.

#### DETECÇÃO DOS ANTÍGENOS DO HLA

Os antígenos dos *loci* HLA A, B e C são determinados rotineiramente pelo teste de microlinfocitotoxicidade, descrito por MITTAL et alii<sup>(21)</sup>, que tem a vantagem de utilizar quantidades mui-

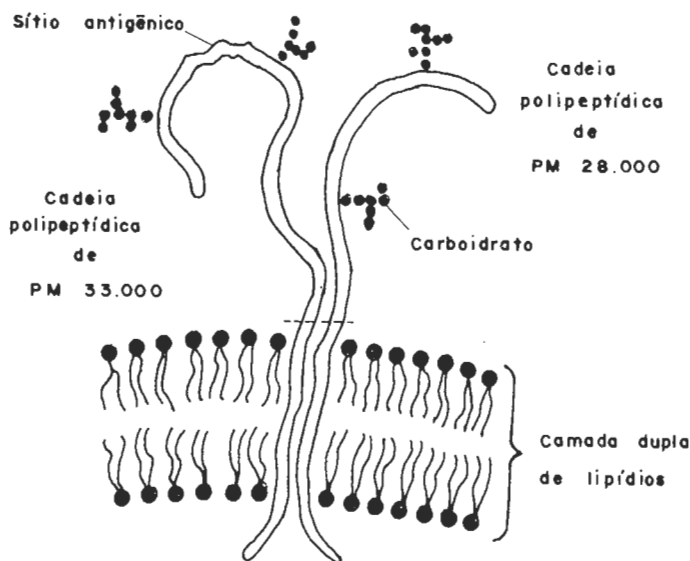


Fig. 2 — Posição sugerida para uma molécula do antígeno HLA DR (de Barnstable et alii, segundo Moore<sup>(22)</sup>).

to pequenas de reagentes.

Amostras de linfócitos a serem testados, são colocados em presença de uma bateria de anti-soros conhecidos, em presença de eosina e complemento. Os linfócitos reagirão com um ou mais anti-soros e serão mortos pelo anti-soro(s) correspondente(s). A morte celular será detectada pela eosina e microscopia de contraste de fase.

A determinação dos antígenos HLA DR é feita também pelo teste de microlinfocitotoxicidade. A diferença principal é que são utilizados apenas linfócitos B, geralmente purificados do sangue periférico (WINCHESTER et alii<sup>(33)</sup>).

Os antígenos do *locus* HLA D são determinados rotineiramente pelo teste de cultura mista de linfócitos (BACH & AMOS<sup>(3)</sup>). Este método se baseia na premissa que para efeitos práticos, as populações de linfócitos podem se estimular à blastogênese, se elas diferirem nos antígenos do *locus* HLA D.

Neste método, por irradiação ou por tratamento por mitomicina, a população de linfócitos de fenótipo conhecido torna-se "neutra", isto é, incapaz de blastogênese. Pode-se então medir a proliferação da população teste por timidina tritiada. Há técnicas que utilizam este método com modificações, inclusive permitindo a detecção da homozigose para os antígenos HLA D, embora o princípio básico seja o mesmo.

#### ALGUMAS APLICAÇÕES CLÍNICAS DE DETERMINAÇÃO DOS ANTÍGENOS DO HLA

##### Transplantes

A determinação dos antígenos de histocompatibilidade foi (e vem sendo) usada intensivamente nos transplantes de órgãos, principalmente no transplante renal. Muitos estudos vêm mostrando que a compatibilidade para o sistema HLA aumenta as chances de sucesso (TERASAKI et alii, segundo MOORE<sup>(22)</sup>).

Para o transplante de medula óssea, a compatibilidade para os antígenos do HLA D parece ser de importância fundamental (MICKELSON et alii<sup>(20)</sup>).

Freqüentemente não se costuma fazer a tipagem do HLA em transplantes de córnea, mas há evidências que, em pacientes com córneas vascularizadas a presença de antígenos compatíveis para o *locus* HLA A e B está associada a uma melhor sobrevivência da estrutura (GIBS et alii, segundo MOORE<sup>(22)</sup>).

##### Hemoterapia

A importância dos antígenos HLA dentro da hemoterapia ainda está no campo das conjecturas (MOORE<sup>(22)</sup>), mas sem dúvida é um assunto de grande importância para o futuro.

## Exclusão de paternidade

Devido à natureza altamente polimórfica do HLA, a tipagem deste sistema tem revolucionado as bases do teste de exclusão de paternidade (TERASAKI, segundo MOORE<sup>(22)</sup>).

O HLA não pode ser utilizado como "prova" de paternidade, mas o conhecimento das frequências dos antígenos na população e o conhecimento dos antígenos do HLA na mãe, criança e suspeito pai permite melhorar muito a resolução deste teste (MILLER et alii e TERASAKI, ambos os trabalhos estão relacionados na revisão de MOORE<sup>(22)</sup>).

## Doenças

O estudo das associações de antígenos do HLA com doenças tem muito interesse, principalmente em doenças que estão reconhecidamente ligadas a alterações de resposta imune (MOORE<sup>(22)</sup>).

O estudo da associação dos antígenos do HLA e doenças pode ser usado:

1 – para demonstrar a associação entre a presença de antígeno particular (ou um grupo de antígenos) e a susceptibilidade a desenvolver uma doença específica;

2 – para demonstrar mais claramente o padrão de herança envolvido em doenças familiares ligadas ao HLA;

3 – para demonstrar mais claramente o mecanismo patogênico envolvido numa doença particular (MOORE<sup>(22)</sup>).

4 – para diferenciar uma determinada doença de um grupo heterogêneo, com sinais clínicos semelhantes.

### MECANISMOS MAIS PROVÁVEIS PARA A ASSOCIAÇÃO DOS ANTÍGENOS DO HLA COM DOENÇAS

Muitos autores têm pesquisado o possível papel do HLA na susceptibilidade às doenças (BODMER<sup>(5)</sup>; McDEVITT & BODMER<sup>(18)</sup>; SVEJGAARD & RYDER<sup>(29)</sup>; DOHERTY & ZINKERNAGEL<sup>(10)</sup>, entre outros).

ZINKERNAGEL & DOHERTY<sup>(34)</sup>, comentam alguns pontos de estudo da associação entre antígenos do sistema HLA e doenças:

1 – a "susceptibilidade à doença" é uma definição clínica: essa expressão engloba uma variedade de fatores relacionados ou não com a causa da doença, e raramente a "susceptibilidade à doença" é uma entidade claramente definida. Como consequência direta, a associação

da susceptibilidade à doença e os marcadores fenotípicos nunca é absoluta;

2 – os antígenos que influenciam a susceptibilidade à doença podem estar ligados aos marcadores fenotípicos em vários graus; podem ser os próprios marcadores fenotípicos ou podem ainda estar num local completamente independente do complexo de histocompatibilidade principal;

3 – os fatores não genéticos podem ter no mínimo dois papéis: podem agir diretamente ou interagir com certos fenótipos. Os fatores não genéticos que parecem mais influenciar as associações entre antígenos do HLA e doença são as deficiências nutricionais, as condições epidemiológicas, atopias, higiene básica e a terapêutica da medicina moderna.

Os principais mecanismos propostos para associações entre antígenos HLA e doenças são:

Associação do HLA com genes de resposta imune (McDEVITT & BODMER<sup>(18)</sup>)

Para esses autores, a explicação mais plausível para as associações dos antígenos HLA e doenças, não se deveria aos efeitos diretos dos antígenos HLA, mas a *loci* intimamente ligados ao HLA, que os autores chamaram de "loci doença" ou "genes de resposta imune": *loci* que dariam a susceptibilidade à doença, ou controlariam importantes funções dentro do sistema imune, que quando alteradas predisporiam à doença.

Para esses autores, os alelos do "loci doença" estariam em desequilíbrio de ligação com certos alelos do *loci* HLA, isto é, a associação "locus doença" – antígeno HLA seria encontrado mais frequentemente do que seria esperado.

Os mesmos autores propuseram que as fortes associações entre os *loci* HLA B e D com doenças indicam que os "loci doença" estariam mais próximos destes dois *loci* do que de HLA A ou C (THOMSON & BODMER<sup>(30)</sup>). Outros autores propõem que estes "loci doença" estariam intimamente ligados HLA D, ou que seriam o próprio HLA D (ESPINOZA et alii<sup>(11)</sup>).

A hipótese original não exclui a possibilidade que outros fatores genéticos e ambientais sejam importantes na determinação da susceptibilidade à doença (THOMSON & BODMER<sup>(31)</sup>). As doenças consideradas nesta hipótese são aquelas que não mostram segregação mendeliana simples, mas que apresentam um componente herdável (THOMSON & BODMER<sup>(31)</sup>).

Em camundongos, demonstrou-se a presença de muitos *loci* com funções imunológicas importantes na maioria ligados ao sistema H-2, que equivale ao HLA humano (McDEVITT & CHINITZ<sup>(19)</sup>; SHREFFLER & DAVIS<sup>(28)</sup>) o que torna essa hipótese bastante plausível, embora ela não esteja definitivamente comprovada no homem (RAHI<sup>(26)</sup>).

Semelhança entre determinantes antigênicos do HLA e de microorganismos (SVEJGAARD et alii, segundo MOORE<sup>(22)</sup>)

Nesta hipótese, supra mencionada, a associação entre os antígenos HLA e as doenças infecciosas se deveria ao próprio HLA: haveria uma semelhança estrutural entre componentes do microorganismo patogênico e os determinantes antigênicos dos antígenos HLA.

Os indivíduos portadores do determinante antigênico semelhante ao do microorganismo não reconheceriam o microorganismo como um elemento estranho e isto levaria à instalação do microorganismo e da doença.

Evidência para esse mecanismo de "tolerância cruzada" é dada pelo fato de o antígeno HLA B27 e certos bacilos gram-negativos possuírem semelhança estrutural vem sendo mostrado repetidamente (EBRINGER et alii, segundo WELSH et alii<sup>(32)</sup>; AVAKIAN et alii<sup>(2)</sup>; GECZI et alii<sup>(3)</sup> entre outros).

A maior objeção a essa hipótese é que embora exista tal semelhança estrutural, esse fato por si só não justifica, por exemplo, a relação do HLA B27 com a espondilite anquilosante, pois ainda não se demonstrou o envolvimento de qualquer agente infeccioso nessa doença.

O HLA como receptor (SVEJGAARD & RYDER<sup>(29)</sup>)

Segundo a hipótese de Svejgaard e Ryder, as moléculas de HLA agiriam como um receptor de membrana celular, para hormônios ou outros produtos.

O exemplo mais claro da importância de um receptor não é em relação ao HLA, mas indica que esse tipo de associação pode ser feito (AMOS & WARD<sup>(1)</sup>): os indivíduos de fenótipo Duffy nulos são raros nas populações em geral; e encontrou-se uma alta concentração de indivíduos desse fenótipo na Nigéria: esses indivíduos resistiam à malária, pois não tinham o receptor pa-

ra o parasita causador da doença (MILLER, segundo AMOS & WARD<sup>(1)</sup>).

No caso do HLA, alguns dos seus antígenos agiriam como receptores de membrana celular para o agente patogênico.

Entretanto, há evidências que o H-2 e o HLA não estejam envolvidos na adsorção viral ou penetração dos vírus da estomatite vesicular e do sarampo (HECHT & SUMMERS, JOSEPH & OLDSTONE, ambos os trabalhos estão relacionados na revisão de ESPINOZA et alii<sup>(11)</sup>).

Tal hipótese possui poucas provas experimentais, e não parece ser a explicação mais plausível do mecanismo

de associação entre HLA e doenças (ESPINOZA et alii<sup>(11)</sup>).

#### PERSPECTIVAS

É importante frisar que pouco se conhece dos complexos de histocompatibilidade, e conseqüentemente as perspectivas devem ser mais amplas do que se acredita atualmente.

Do ponto de vista acadêmico, o estudo do HLA poderá levar, entre outras coisas, a uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos, à compreensão da estrutura, função e evolução dos "blocos gênicos", à caracterização das

causas que mantêm os desequilíbrios de ligação e a um conhecimento melhor da estrutura das populações humanas, com base na distribuição dos alelos nos diferentes grupos étnicos.

Do ponto de vista clínico, o estudo do HLA poderá vir a demonstrar novas aplicações nos transplantes, na hemoterapia e na exclusão de paternidade. Mas acredita-se que as maiores perspectivas se abrirão no estudo das associações com doenças: diferenciação de uma doença particular num grupo heterogêneo de doenças e prognóstico de doenças que apesar de conhecidas há muito tempo, pouco se conhece das suas etiologias e patogenias.

Tabela 1 – Lista completa das especificidades do HLA, segundo a nomenclatura oficial (8<sup>th</sup> International Histocompatibility Testing Workshop, 1980)

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DR1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DR2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DR3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DR4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DR5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Cw7	HLA-Dw7	HLA-DR7
HLA-Aw23 (9)	HLA-Bw16	HLA-Cw8	HLA-Dw8	HLA-DRw8
HLA-Aw24 (9)	HLA-B17		HLA-Dw9	HLA-DRw9
HLA-A25 (10)	HLA-B18		HLA-Dw10	HLA-DRw10
HLA-A26 (10)	HLA-Bw21		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22		HLA-Dw12	
HLA-A29	HLA-B27			
HLA-Aw30	HLA-Bw35			
HLA-Aw31	HLA-B37			
HLA-Aw32	HLA-Bw38 (w16)			
HLA-Aw33	HLA-Bw39 (w16)			
HLA-Aw34	HLA-B40			
HLA-Aw36	HLA-Bw41			
HLA-Aw43	HLA-Bw42			
	HLA-Bw44 (12)			
	HLA-Bw45 (12)			
	HLA-Bw46			
	HLA-Bw47			
	HLA-Bw48			
	HLA-Bw49 (w21)			
	HLA-bw50 (w21)			
	HLA-Bw51 (5)			
	HLA-Bw52 (5)			
	HLA-Bw53			
	HLA-Bw54 (w22)			
	HLA-Bw55 (w22)			
	HLA-Bw56 (w22)			
	HLA-Bw57 (17)			
	HLA-Bw58 (17)			
	HLA-Bw59			
	HLA-Bw60 (40)			
	HLA-Bw61 (40)			
	HLA-Bw62 (15)			
	HLA-Bw63 (15)			
	HLA-Bw4 <sup>a</sup>			
	HLA-Bw6			

## ABSTRACT

This is a bibliographic review concerning some of the characteristics of the major complex of human histocompatibility (HLA). Discussed are the most probable mechanisms to explain the association encountered between the antigens of the HLA system and some diseases.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Henrique Krieger e ao Prof. Aldo Waldrigues pelas sugestões apresentadas.

## BIBLIOGRAFIA

01. AMOS, D.B. & WARD, F.E. Theoretical consideration in the association between HLA and disease. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (org.) HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 269-95.
02. AVAKIAN, H.; WELSH, J.; EBRINGER, A.; ENTWISTLE, C.C. Ankylosing spondylitis, HLA B27 and *Klebsiella*. II. Crossreactivity studies with human tissue typing sera. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 61: 92-96, 1980.
03. BACH, F.H. & AMOS, D.B. Hu-1: Major histocompatibility locus in man. *Science*, 156: 1506-1509, 1967.
04. BETUEL, H.; GEBUHRER, L.; PERCEBOIS, H.; DESCOS, L.; MINAIRE, Y.; BERTRAND, J. Association de la maladie coelique de l'adulte avec HLA-DRw3 e -DRw7. *Gastroent. Clin. Biol.*, 3: 605-606, 1979.
05. BODMER, W.F. Evolutionary significance of the HLA system. *Nature*, 237: 139-145, 1972.
06. BODMER, W.F. Gene clusters and the HLA System in human genetics: possibilities and realities. In: CIBA Foundation Symposium 66. Heerhugowaard, Excerpta Medica, 1979. p. 205-33.
07. BODMER, J.; FERRARA, G.B.; FESTENSTEIN, H. Linkage of Chido and HLA-A. *Tissue Antigens*, 4: 366-370, 1974.
08. DAUSSET, J. Iso-Leuco-Anticorps. *Acta Haematol.*, 20: 156-166, 1958.
09. DAUSSET, J. & BREY, H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuko-agglutinins. *Nature*, 180: 1430, 1957.
10. DOHERTY, P.C. & ZINKERNAGEL, R. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*, i: 1406, 1975.
11. ESPINOZA, L.R.; GERMAIN, B.F.; VASEY, F.B. HLA juvenile rheumatoid arthritis and other disease associations. *Adv. Pediat.*, 26: 93-118, 1979.
12. GECZY, A.F.; ALEXANDER, K.; BASHIR, H.V.; A Factor(s) in *Klebsiella* culture filtrates specifically modifies an HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*, 283: 782-784, 1980.
13. GOODFELLOW, P.N.; JONES, E.A.; HEYNINGEN, V. van; SOLOMON, E.; BOBROW, M.; MIGGIANO, V.; BODMER, W.F. The Beta-2 microglobulin gene is on chromosome 15 and not in the HLA region. *Nature*, 254: 267-269, 1975.
14. GOTZE, D. The major histocompatibility system. In: GOTZE, D. (org.). *The major histocompatibility system in man animals*. 1.ed. Berlin, Springer-Verlag, 1977. p. 7-79.
15. LAMM, L.U.; FRIEDRICH, U.; PETERSEN, G.B.; JORGENSEN, J.; NIELSEN, J.; THERKELSEN, A.J.; KISSMEYER-NIELSEN, F. Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome n. 6 in a family with a pericentric inversion. *Human Heredity*, 24: 273-284, 1974.
16. LEVINE, L.S.; ZACHMANN, M.; NEW, M.I.; PRADER, A.; POLLACK, M.S.; O'NEILL, G.J.; YONG, S.Y.; OBERFIELD, S.E.; DUPONT, B. Genetic Mapping of the 21-Hydroxylase-Deficiency gene within the HLA linkage group. *New Engl. J. Med.*, 299: 911-915, 1978.
17. MANN, D.L. & MURRAY, C. HLA Alloantigens: disease association and biologic significance. *Sem. Hematol.*, 16: 293-308, 1979.
18. McDEVITT, H.O. & BODMER, W.F. HLA immune response gene and disease. *Lancet*, i: 1269-1275, 1974.
19. McDEVITT, H.O. & CHINITZ, A. Genetic control of the antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science*, 163: 1207-1208, 1969.
20. MICKELSON, E.M.; FEFER, A.; STORB, R.; THOMAS, E.D. Correlation of the relative response index with marrow graft rejection in patients with aplastic anemia. *Transplantation*, 22: 294-300, 1976.
21. MITTAL, K.K.; MICKEY, M.R.; TERDSAKI, P.I. Serotyping for homotransplantation. XVIII. Refinement of microdotlet lymphocyte cytotoxicity test. *Transplantation*, 6: 913-927, 1968.
22. MOORE, S.B. HLA. *Mayo Clinical Proceedings*, 54: 385-393, 1979.
23. PASSARGE, E. & VALENTINE-THON, E. Everything the pediatrician ever wanted to know about HLA but was afraid to ask. *Eur. J. Ped.*, 133: 93-100, 1980.
24. PAYNE, R. The HLA complex: genetics and implications in the immune response. in: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (org.) HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 20-31
25. PAYNE, R. & HACKEL, E. Inheritance of human leucocyte antigens. *Am. J. Hum. Genet.*, 13: 306-315, 1961.
26. RAHI, A.H.S. HLA and eye disease. *Brit. J. Ophthalmol.*, 63: 282-292, 1979.
27. ROOD, J.J. van; LEEUWEN, A. van; KEUNING, J.J.; BUSSÉ, O. van; ALBLAS, A. Serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxicity technique. *Tissue Antigens*, 5: 73-79, 1975.
28. SHREFFER, D.C. & DAVIS, C.S. The H-2 Major histocompatibility complex and the I immune response region. Genetic variation, function and organization. *Adv. Immunol.*, 20: 125-195, 1975.
29. SVEJGAARD, A. & RYDER, L.P. Interaction of HLA molecules

- with non-immunological ligands as a explanation of HLA and disease associations. *Lancet*, ii: 547-549, 1976.
30. THOMSON, G. & BODMER, W. The genetics analysis of HLA and disease associations. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (org.) HLA HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 84-93.
31. THOMSON, G. & BODMER, W. HLA haplotype associations with disease. *Tissue antigens*, 13: 91-102, 1979.
32. WELSH, J.; COWLING, P.; EBRINGER, A.; WOOLEY, P.; PANAYI, G.; BRINGER, R. Ankylosing spondylitis, HLA B27 and *Klebsiella*. I. Cross reactivity studies with rabbit antisera. *Brit. J. Exp. Path.*, 61: 85-91, 1980.
33. WINCHESTER, R.J.; FU, M.; WERNET, P. Recognition by pregnancy serum of non-HLA alloantigens selectively expressed on B lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 141: 924-929, 1975.
34. ZINKERNAGEL, R.M. & DOHERTY, P.C. Possible mechanisms of disease susceptibility association with major transplantation antigens. In: DAUSSET, J. & SVEJGAARD, A. (org.) HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977. p. 256-267.
35. NOMENCLATURE for factors of the HLA system 1980. *Tissue Antigens*, 16: 113-117, 1980.
-