

# HISTOCOMPATIBILIDADE EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

## *Histocompatibility in bone marrow transplant*

*Thaís do Carmo Lacerda<sup>1</sup>; Sabrina Alves Guimarães<sup>1</sup>; Marcelo Santos Papa<sup>1</sup>;  
Kátia Nara Andrade<sup>1</sup>; Alessandra Hermógenes Gomes Tobias<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Biomedicina no Centro Universitário Una

<sup>2</sup> Biomédica e Professora Adjunta no Centro Universitário Una

---

### RESUMO

**Introdução:** O transplante de órgãos e tecidos é considerado uma forma eficaz de tratamento para muitas doenças. Atualmente no Brasil, o REDOME é um banco de dados que coleta informações genéticas humanas para doações sendo redirecionado pelo SUS, que se responsabiliza por todas as formas de transplantes. O progresso de pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias permitiram uma maior eficácia do transplante de medula óssea uma vez que as moléculas de HLA são alvos fundamentais nas respostas de rejeição no transplante alogênico.

**Objetivo:** Analisar a relevância do sistema HLA nos transplantes de medula óssea, relatando a importância da investigação de histocompatibilidade para um transplante de sucesso entre doador e receptor. **Métodos:** Revisão de literatura nas bases Scielo, Pubmed, ILACS, Google Acadêmico e Scopus. Foram selecionados 130 artigos entre os quais foram utilizados 45 artigos dos últimos anos. **Resultados:** Os transplantes de melhor previsão são aqueles efetuados com irmãos HLA idênticos, e que tem uma chance de ocorrência de 25%. Quando um irmão HLA genotipicamente idêntico não for identificado, existe a possibilidade de uma extensa busca na família. **Conclusão:** A histocompatibilidade entre doador-receptor é um pré-requisito para a eficácia de qualquer transplante, em especial o de medula óssea, desempenhando dessa forma um papel central na resposta imune e atuando no sucesso do transplante.

**Palavras-chave:** Histocompatibilidade; Transplante; Medula Óssea; Sistema HLA.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Organ and tissue transplantation is considered an effective form of treatment for many diseases. Currently in Brazil, REDOM is a database that collects human genetic information for donations and is redirected by the SUS, which is responsible for all forms of transplants. Due to the current progress of research and development of new technologies allowed a greater effectiveness of bone marrow transplantation since HLA molecules are fundamental targets in rejection responses in allogeneic transplantation. **Objective:** Analyze the relevance of the HLA system in bone marrow transplants, reporting the importance of investigating histocompatibility for a successful transplant between donor and recipient. **Methods:** Literature review in Scielo, Pubmed, ILACS, Academic Google and Scopus databases. About 130 articles were selected, using 45 articles from recent years. **Results:** The best predictive transplants are those performed with identical HLA siblings, and which have a 25% chance of occurrence. When a genotypically identical HLA sibling is not identified, the possibility exists for an extensive family search. **Conclusion:** Histocompatibility between donor-recipient is a prerequisite for the effectiveness of any transplant, especially bone marrow, thus playing a central role in the immune response and acting in the success of the transplant.

**Keywords:** Histocompatibility; Transplants; Bone Marrow, HLA system.

## INTRODUÇÃO

As primeiras experiências científicas em Transplante de Medula Óssea (TMO) datam de 1949 e foram realizadas em camundongos e, após em cães. Contudo, essa modalidade terapêutica só se mostrou bem-sucedida a partir de 1968, quando o TMO tornou um dos mais promitentes tratamentos para uma série de graves enfermidades hematológicas e imunológicas. Atualmente, vem se organizando como alternativa inteligente quando os métodos convencionais não apresentam resultado, como em vários tipos de neoplasias, doenças hematológicas, genéticas e imunológicas (Andrykowski, 1994).

No TMO autólogo, as células-tronco periféricas são retiradas do próprio paciente, armazenadas e reinfundidas após regime de cumprimento (quimioterapia) (SILVA, WEBER, NUNES, 2018). No TMO hlogênico, a medula óssea é retirada de um doador previamente elegido por testes de histocompatibilidade, normalmente designados entre os familiares (aparentado) ou em bancos de medula óssea (não aparentado). No TMO singênico, o doador é um irmão gêmeo idêntico. E no transplante com cordão umbilical são manipuladas células congeladas (BARBAN et al., 2014).

No transplante as células são retiradas com agulhas específicas, através de várias punções na medula óssea dos ossos da bacia. Um outro método é a retirada destas células por meio da utilização de uma máquina de aférese. Nesta técnica, o sangue sai de uma veia, passa pela máquina que separa as células, e em seguida é devolvido em uma veia no outro braço. No caso do autotransplante estas células serão preservadas para utilização futura. As células retiradas, quando inseridas na veia, circulam na corrente sanguínea e se implementam na medula óssea previamente destruída com quimioterapia em altas doses. A partir deste momento inicia-se o processo de restauração hematológica do paciente, que qualifica o transplante (BARBAN et al., 2014).

Para que um transplante seja bem realizado, é necessário, entre outros fatores, que tenha compatibilidade doador-receptor para moléculas codificadas pelos genes HLA (Human Leucocyte Antigens) relacionados às classes I e II. Na presente rotina laboratorial dos exames de histocompatibilidade pré-transplante são analisados os locos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB (SCOTT et al., 1998).

A herança HLA se dá de forma autossômica e codominante. Isto quer dizer, que um indivíduo expressa na superfície de suas células os produtos codificados pelos genes presentes nos cromossomos autossômicos parentais (PEREIRA; PASQUINI, 2004). De modo que, cada genitor possui dois cromossomos 6 diferentes, quatro distintas combinações de haplótipos são possíveis para seus descendentes. Este modelo de herança é um fator relevante na busca de doadores aparentados compatíveis para transplante (PETERSDORF, 2007). Geralmente, os transplantes de melhor previsão são aqueles efetuados com irmãos HLA idênticos, e que tem uma chance de ocorrência de 25%. Quando um irmão HLA genotipicamente idêntico não for identificado, existe a possibilidade de uma extensa busca na família. Diante disso, deve-se realizar uma análise mais extensa que inclua pais, avós, tios e primos em primeiro grau. Para os pacientes que não mostram um doador compatível na família, resta a alternativa de procurar um doador não consanguíneo (PEREIRA, PASQUINI, 2004).

Além disto, há também o problema da rejeição de tecido transplantado pelo receptor, sendo provocado por complexos de proteínas presentes nas células do tecido doado. Portanto, foi descoberto há mais de 50 anos que o locus genético do HLA (Antígeno Leucocitário Humano) está relacionado à rejeição do transplante e às doenças autoimunes e várias condições clínicas que envolvem o sistema imunológico (KLEIN et al., 2000).

O sistema é conhecido por rejeitar moléculas reconhecidas como antígenos no tecido transplantado. No entanto, apesar das rejeições entre indivíduos não totalmente compatíveis, essas estruturas são essenciais no sistema imunológico (SI), e existem em todas as células nucleadas porque sua principal função biológica é regular a Resposta Imune Adaptativa (CHOO, 2007).

Nesse caso, esclarecer a ligação entre o transplante e o HLA é o achado mais importante da prática de transplante, uma vez que essa ligação é essencialmente o que define a importância da histocompatibilidade doador-receptor (TERASAKI et al., 2014).

Partindo-se do exposto e da notória importância da investigação da histocompatibilidade para um transplante de sucesso entre doador e receptor, esta revisão teve por objetivo analisar a relevância do sistema HLA nos transplantes de medula óssea.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa foi realizada entre os meses de agosto e novembro de 2021, em artigos publicados em várias bases de dados entre os anos 1969 e 2019. As palavras-chaves utilizadas nas bases de dados Scielo, Pubmed, LILACS, Google Acadêmico e Scopus foram: Immune response AND HLA OR Human Leukocyte Antigen AND bone marrow transplantation, Histocompatibility AND Bone Marrow Transplantation, Tipificação HLA, Transplante de Medula Óssea, Estrutura HLA, Halogenicidade.

Para critérios de inclusão foram considerados artigos em português e inglês, contendo informações que associassem o HLA ao transplante de medula óssea e que fizessem correlação da tipificação do HLA para histocompatibilidade. Foram excluídos artigos com data de publicação anterior à 1969, artigos que associassem o HLA a doenças autoimunes ou qualquer outro tipo de patologia, inclusive pós-transplante, artigos que mencionassem o TMO sem relacionar ao HLA, estudos in vitro ou com animais e artigos envolvendo tratamento ou interações medicamentosas.

A pesquisa nas bases de dados revelou 4.560 artigos, nos mais diversos idiomas. Destes, 3.260 artigos encontravam-se duplicados e foram excluídos. Além da exclusão de 1.170 artigos por não estarem dentro dos objetivos. Foram selecionados 130 artigos para leitura do resumo, dos quais 85 foram lidos na íntegra, sendo 45 artigos utilizados na produção dessa revisão.

Os artigos incluídos neste estudo foram escolhidos de acordo com os seguintes tópicos: Comparar a resposta imune do sistema HLA ao transplante de medula óssea alogênico, sem alguma patologia específica relacionada ao transplante, além da tipificação HLA para histocompatibilidade entre doadores e receptores de medula óssea.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Atualmente existe no Brasil um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos e tecidos do mundo, com 548 instituições de saúde e 1.376 equipes médicas habilitadas para realizar os transplantes. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) está presente em 25 estados do país por meio das Centrais Estaduais de Transplantes. A Política Nacional de Transplantes de Órgãos e Tecidos está fundamentada na legislação (Lei- 9.434/1997 e Lei 10.211/2001), tendo como

diretrizes a gratuidade da doação, a benevolência em relação aos receptores e não maleficência em relação aos doadores vivos. Além de estabelecer garantias e direitos aos pacientes que precisam desses procedimentos, regula toda a rede assistencial por meio de permissões e reautorizações de funcionamento de equipes e instituições. Toda a política de transplante está em harmonia com as Leis 8.080/1990 e 8.142/1990, que regem o funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS) (MARINHO, CARDOSO, ALMEIDA, 2011).

Assim sendo, entre 1955 e 2008, mais de 240 mil transplantes de medula óssea foram efetivados em todo o mundo, em 450 centros de transplante em 47 países, para o tratamento de mais de 50 tipos diferentes de doenças (HOROWITZ, 2008). Até 2010, eram realizados por ano entre 25.000 e 35.000 transplantes autólogos de medula e em torno de 15.000 transplantes alogênicos (CHINEN; BUCKLEY, 2010).

No Brasil, o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME) foi fundado em 1993, para agregar informações de doadores voluntários de medula óssea. Possui mais de 5 milhões de doadores cadastrados, sendo o terceiro maior banco de doadores de medula óssea do mundo, ficando atrás do banco de medula norte-americano, que conta com aproximadamente 7,9 milhões e do alemão que possui cerca de 6,2 milhões de doadores (REDOME, 2021). Quando não há um doador aparentado para o paciente que necessita de um transplante de medula óssea, o REDOME busca doadores voluntários, não-aparentados. Para selecionar o doador não-aparentado mais compatível com o receptor, é realizada a tipificação HLA dos indivíduos usando as mais diversas técnicas de biologia molecular disponíveis (SILVA; WEBER; NUNES, 2018).

Devido a pandemia, o número de doações de medula óssea em 2020 caiu mais de 30% de janeiro a julho com relação ao mesmo período do ano de 2019. De acordo com o Ministério da Saúde, as doações e transplantes de medula óssea não foram interrompidas por causa da pandemia da COVID-19, mas estão sendo aplicadas algumas restrições de segurança, descritas em notas técnicas publicadas no portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ALBUQUERQUE, 2020).

Algumas mudanças foram adotadas pelo Ministério da Saúde que por meio da portaria nº 1.229, de 15 de junho de 2021, alterou a idade limite para o registro de doadores de medula óssea no país de 55 para 35 anos. Anteriormente o doador podia se cadastrar até 55 anos de idade e o cadastro permanecia ativo até os 60 anos. A

partir do mês de julho de 2021, o cadastro continua ativo até 60 anos, mas o doador só pode se cadastrar até os 35 anos. Essas modificações foram feitas após pesquisas recentes mostrarem que quanto mais novo é o doador, melhor a eficácia do transplante para o paciente, promovendo aumento na sobrevida, além de diminuição nas taxas de complicações e óbitos (NEVES,2021).

Além do risco para o doador, concessores mais velhos também podem comprometer a segurança e o bem-estar dos receptores de medula óssea. À medida que as células-tronco do sangue decaem, a sua capacidade de se recuperar com eficiência e funcionar de maneira adequada se agrava (NEVES,2021).

Para o sucesso no transplante de medula óssea a produção de células-tronco precisa ser maior para aumentar as chances de sucesso. Segundo dados do portal do REDOME, a idade média dos doadores é 32 anos. Em 2020, cerca de 80% dos doadores tinham até 40 anos (NEVES, 2021). Já nos últimos ano, 67% dos cadastrados possuíam entre 18 e 35 anos de idade. Essa mudança realizada pelo Ministério da Saúde busca um direcionamento com os demais cadastros de medulas ósseas mundiais, que buscam doadores voluntários mais jovens, principalmente na faixa etária dos 18 aos 35 anos (REDOME, 2021).

## O SISTEMA HLA E SUA ESTRUTURA

O complexo principal de histocompatibilidade (*MHC-Major Histocompatibility Complex*) ou antígeno leucocitário humano (HLA) e suas funções foram descritos apenas nos últimos 20 anos (BECK, TROWSDALE, 2000). São antígenos de superfície celular e de tecido que podem induzir uma resposta imune a receptores alogênicos de genes, podendo levar à rejeição de órgãos ou tecidos desses portadores de antígenos (CHINEN; BUKLEY, 2010).

O gene HLA está localizado no braço curto do cromossomo 6, mais especificamente na região 6p21.31. É dividido em três categorias: I, II e III. Eles são diferentes em estrutura e função (KLEIN, SATO, 2000a).

As moléculas de classe I são expressas praticamente em todas as células nucleadas, enquanto as de classe II apenas nas células dendríticas, linfócitos B, macrófagos e alguns outros tipos celulares. A região HLA classe I, contém 10 genes com nomenclatura oficializada (HLA-A, B, C, D, E, F, J, H, K, L) porém apenas os

genes HLA-A, B, C são bem definidos e de importância conhecida para os transplantes de órgãos e codificam os antígenos HLA A, B e C (FLOMENBERG et al., 2004).

A região HLA de classe II, contém 23 genes, dos quais 9 são funcionais (HLADRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQB1, DPA1, DPB1) todos relevantes aos transplantes de órgãos. A combinação do gene DRA com DRB1 determina os antígenos HLA-DR; DRA com DRB3 determina HLA-DR52; DRA com DRB4 determina HLA-DR53; DRA com DRB5 determina DR51; DQA1 com DQB1 determina HLA-DQ e DPA1 com DPB1 determina HLA-DP. Situados nessa região ainda estão os genes que codificam para proteínas transportadoras de peptídeos (CHOO, 2007).

A região HLA de classe III, compreende um grande número de genes, dentre eles destacam-se, genes do sistema complemento (C4, C4B, BF C2), sendo que próximo a C4B existem 2 genes que codificam para a enzima 21 hidroxilase (21OH), ainda nessa região encontram-se 3 genes que codificam para HSP70 (Heat Shock Protein – proteínas de choque térmico) e 2 genes para os fatores de necrose tumoral (PINATTI, 2019).

As classes I e II reparam propriedades funcionais e estruturais que as classificam dentro da família das imunoglobulinas, ainda que as sequências e estruturas sejam diferentes entre si, essas duas classes reúnem polipeptídeos que controlam o reconhecimento de células T, o que estabelece sua compatibilidade no transplante (FLOMENBERG et al., 2004).

O transplante de medula óssea está em desenvolvimento há 73 anos. As primeiras tentativas de infundir células entre os pacientes tiveram pouco efeito em 1949. (THOMAS, 1999). No entanto, somente em 1968 foi estabelecido o primeiro transplante renal com os gêmeos de mesmo HLA (SINGAL, MICKEY, TERASAKI, 1969). Depois de definir o sistema HLA, um doador consistente pode ser selecionado entre os indivíduos HLA diferente, apresentando melhores resultados no transplante de células hematopoéticas (THOMAS, 1999) pois resultados do transplante de doadores não aparentados é afetado pela medula óssea do receptor HLA correspondente (FLOMENBERG et al., 2004).

Neste caso, o sistema HLA representa a principal barreira de histocompatibilidade entre transplante de células-tronco, o nível de HLA correspondente pode prever o resultado clínico do transplante, onde as moléculas

HLA-A, HLA-B e HLA-DR são consideradas os principais antígenos de transplante. O melhor suporte para células-tronco hematopoéticas são melhor amparadas entre gêmeos idênticos e ou irmãos com o mesmo genótipo HLA. Para não irmãos compatíveis, indivíduos com parte do mesmo HLA podem ser considerados doadores aceitáveis, mas, nesses casos, riscos como Doença enxerto versus hospedeiro aguda (A-GVHD ) são mais prováveis de ocorrer podendo levar a falha do transplante e mortalidade (CHOO, 2007).

O sistema HLA é muito complexo em termos de genética, bioquímica e função. Entender isso ainda é um grande desafio. Isso ocorre porque embora este sistema tenha uma aplicação clínica, até então há lacunas para serem preenchidas. Levando os pesquisadores a buscar novas explicações do sistema e suas funcionalidades.(KLEIN, SATO, 2000b).

### *HISTOCOMPATIBILIDADE E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA*

A histocompatibilidade entre doador-receptor é um pré-requisito para a eficácia de qualquer transplante, em especial o de medula óssea (BONTADINI, 2012). A rejeição aos transplantes foi associada a evolução de anticorpos no receptor, uma vez que os loci genéticos implicados nesse processo localizam-se na região HLA (MCCULLOUGH, 2016). Os genes desse conjunto codificam uma série complexa de moléculas referentes à histocompatibilidade, desempenhando um papel central na resposta imune e atuando no sucesso do transplante (THOMAS, 2000).

Existe um nível de flexibilidade de incompatibilidade entre doador-receptor, que dependerá do tipo de transplante a ser efetivado, assim como a chance de haver portadores de alelos raros, o que reduz as chances de encontrar um doador altamente compatível. Se por ventura não há um irmão genotipicamente idêntico, mas há doadores potenciais ou alternativos com algum tipo de incompatibilidade (ELSNER, BLASCZYK, 2002), existem regras a serem seguidas dependendo do nível de alogenicidade, para que não ocorra a rejeição (HOWARD et al., 2015).

Portanto, o principal objetivo da histocompatibilidade é identificar um doador HLA compatível ou adequado geneticamente ao receptor, para reduzir riscos de complicações pós-transplante, resultantes de transplante entre indivíduos HLA incompatíveis (THOMAS, 2000), que podem levar o receptor a óbito.

Ao decorrer do tempo as técnicas e metodologias utilizadas na tipagem do HLA mostraram avanços tecnológicos com melhora na resolução, redução de custos e tempo (TRAJANOSKI, FIDLER, 2012), sendo os polimorfismos dos genes HLA responsáveis por conduzir o desenvolvimento de novas tecnologias (DUNN, 2011).

Em relação ao TMO, é exigida a tipificação em nível alélico para avaliar a compatibilidade do HLA de classe I -A, B e C, e para o de classe II os loci DR e DQB1, já que se sabe que certas incompatibilidades estão profundamente ligadas à chamada doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (BONTADINI, 2012) e a sobrevida, entre receptores não aparentados com os doadores, está associada a compatibilidade entre indivíduos (HANSEN et al., 1998). Sendo assim, a tipificação do HLA pode ser efetivada usando uma diversidade de métodos que podem ser classificados como de alta ou baixa resolução. Neste contexto, as metodologias de alta resposta, como o sequenciamento, são utilizadas para estabelecer diferenças únicas de aminoácidos entre as moléculas de HLA, que podem não ser identificadas nas técnicas de baixa resolução, sendo obrigatória a tipificação HLA do indivíduo para fins de transplante de medula óssea, no decorrer do sequenciamento (HALE, 2006).

No âmbito de doadores-receptores não-aparentados para tipificação HLA, os peptídeos derivados do doador podem ser distintos do receptor devido a mutações ou polimorfismos nos genes (KLEIN, SATO, 2000b). Essa simples diferença é capaz de ser reconhecida pelas células T do receptor (SIMPSON, ROOPENIAN, 1997), provocando uma cascata imunológica levando à rejeição do enxerto. Contudo, a tipificação HLA para analisar a histocompatibilidade entre doador-receptor, é uma das maiores preocupações dos centros de transplante, trazendo maior investimento em pesquisas para melhoria das técnicas e metodologias, tanto em especificidade quanto sensibilidade dos métodos, para evitar possíveis rejeições, que podem ser fatais para o receptor (KLEIN, SATO, 2000b).

Nos anos vigentes, várias técnicas essencialmente aplicadas para TMO foram desenvolvidas e alteradas, incluindo a PCR-SSP (PCR-sequence-specific-primer), PCR-SSOP (PCR - sequence- specific-oligonucleotide probe), SBT (PCR-sequencing-based-typing) e, mais recentemente, o sequenciamento de nova geração (NGS – Next Generation Sequencing) (DUNN, 2011).

A grande vantagem do SBT é a sua precisão (BONTADINI, 2012), além de ser a única técnica que detecta diretamente as sequências nucleotídicas de um alelo

(ROZEMULLER, TILANUS, 2000). É uma técnica de abordagem atual, bastante utilizada no Brasil, fundamental no campo dos transplantes, pois alcança maior resolução, inclusive para alelos HLA, sendo empregada a técnica de Sanger, que consiste em quatro reações com terminador fluorescentes, onde cada reação termina em múltiplos pontos ao longo da cadeia de DNA, assim as bases nitrogenadas são definidas, através do método de terminação de cadeia que simplificou o sequenciamento do genoma (ZHAO; GRANT, 2011).

O NGS se refere a uma classe de tecnologias de sequenciamento de alto rendimento, pois permite que milhões de moldes de DNA sejam sequenciados em paralelo, gerando assim uma quantidade sem precedentes de informação genética num único instrumento de execução, incluindo dentre os benefícios práticos da NGS uma maior capacidade de sequenciamento, multiplexagem de amostras, maior sensibilidade no diagnóstico, a miniaturização do fluxo de trabalho, além de custos mais baixos (LAN, ZHANG, 2015).

O uso de técnicas específicas para a tipificação HLA depende dos requisitos laboratoriais, visto que a escolha será influenciada pela urgência e individualidade clínica do paciente, número de amostras, disponibilidade de equipamentos, profissionais hábeis e orçamento disponível, já que alguns laboratórios utilizam combinação de métodos, dependendo de suas necessidades, de acordo com as aplicações clínicas, podendo ser necessária uma tipagem de alta ou baixa resolução, sendo obrigatória a tipificação de alta resolução para transplante de medula óssea entre indivíduos não aparentados (BONTADINI, 2012).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No Brasil, o SUS é o órgão responsável pelos transplantes de medula óssea, inclusive financeiramente, através do REDOME, um banco de dados que reúne as informações dos doadores voluntários cadastrados através de um sistema que cruza as informações genéticas desses doadores com as dos indivíduos na fila do transplante. Havendo compatibilidade entre doador-receptor ambos são convocados para efetivar possível doação. Não apenas o contato com os doadores voluntários e o aval financeiro são as dificuldades para que ocorra efetivamente o transplante. Dentre todos os obstáculos que envolvem o sucesso dos transplantes a rejeição

mediada imunologicamente a tecidos estranhos tem um destaque importante, uma vez que as estruturas do doador não são reconhecidas como do próprio sistema imune do receptor, havendo intensa resposta imune contra estas, levando à destruição do tecido transplantado.

O sucesso do aloenxerto depende da minimização desta resposta imunológica, que pode ser obtida através da escolha de histocompatibilidade entre o par doador-receptor para o HLA. Esta verificação da histocompatibilidade vem sendo mais precisa, em nível molecular, devido ao desenvolvimento e aprimoramento das técnicas de biologia molecular, como as várias modalidades de sequenciamento, cada vez mais avançadas e sensíveis, permitindo selecionar doadores não aparentados, mas geneticamente histocompatíveis, diminuindo os efeitos de perda do enxerto ou remissão da doença, melhorando a sobrevivência do indivíduo transplantado.

Com o avanço dessas técnicas, a exigência de profissionais especializados nesse ramo da saúde vem aumentando, e com isso, é cada vez mais necessário que os grandes centros de transplantes e os fabricantes dos produtos de biologia molecular disponibilizem treinamentos para melhor desempenho dos profissionais engajados nesse promissor setor, uma vez que as técnicas desenvolvidas exigem preparo técnico aprofundado.

## **REFERÊNCIAS**

ALBUQUERQUE F. Número de doações de medula óssea cai 30% devido a pandemia Agência Brasil São Paulo – São Paulo, p 1.2020. Acesso em: 03/11/2021.

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.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro a junho de 2012. Revista Brasileira da Saúde Pública 29, 105-120, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgão e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos / [coordenação executiva Roni de Carvalho Fernandes, Wangles de Vasconcelos Soler; coordenação geral Walter Antonio Pereira]. -- São Paulo: ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2009.

BARBAN; LUIZ; TAVARES; BARBAN; PIRON; ARTUR; SABOYA; LUIZ. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Volume 36. Número 04. julho/2014-agosto/2014.

BASICMEDICALKEY. Histocompatibility and Immunogenetics for Solid Organ Transplantation. Acesso em: 02/11/2021.

BECK S; TROWSDALE J. The human major histocompatibility complex: lessons from the DNA sequence. Annu Rev Genomics Hum Genet. v. 1, p. 117-37. 2000.

BONTADINI A. HLA techniques: typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. Methods. v. 56, n.4, p. 471-6. 2012.

CANO, P.; MACK, S.; HOLLENBACH, J. A.; HURLEY, C. K.; MIDDLETON, D.; MORAES, M. E.; PEREIRA, S. E.; KEMPENICH, J. H.; REED, E. F.; SETTERHOLM, M.; SMITH, A. G.; TILANUS, M. G.; TORRES, M.; VARNEY, M. D. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc committee of the american society for histocompatibility and immunogenetics. Hum Immunol. v. 68, n.5, p. 392-417. 2007.

CHINEN J.; BUCKLEY R. H. Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. Journal of Allergy and Clinical Immunology. v. 125, n.2 SUPPL. 2, p. S324-S335. 2010.

CHOO S. Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. Yonsei Med J. v. 48, n.1, p. 11-23. 2007.

DONADI EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. Medicina (Ribeirão

Preto), 33:7-18, 2000.

DUNN P. P. Human leucocyte antigen typing: techniques and technology, a critical appraisal. *Int J Immunogenet.* v. 38, n.6, p. 463-73. 2011.

ELSNER H. A; BLASCZYK R. Sequence similarity matching: Proposal of a structure-based rating system for bone marrow transplantation. *European Journal of Immunogenetics.* v. 29, n.3, p. 229-236. 2002.

ERLICH, H. A.; OPELZ, G.; HANSEN, J. HLA DNA typing and transplantation. *Immunity.* v. 14, n.4, p. 347- 356. 2001.

FLOMENBERG, N; LOW, L. A. B; CONTER, D.; VINA, M. F.; FILIPOVIC, A.; HOROWITZ, M.; HURLEY, C.; KOLLMAN, C.; ANASETTI, C.; NOREEN, H.; BEGOVICH, A.; HILDEBRAND, W.; PETERSDORF, E.; SCHMECKPEPER, B.; SETTERHOLM, M.; TRACHTENBERG, E.; WILLIAMS, T.; YUNIS, E.; WEISDORF, D. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood.* v. 104, n.7, p. 1923-30. 2004.

HALE D. A. Basic transplantation immunology. *Surg Clin North Am.* v. 86, n.5, p. 1103-25, v. 2006.

HANSEN J. A; GOOLEY T. A; MARTIN P. J; APPELBAUM F; CHAUNCEY T. R; CLIFT R. A; PETERSDORF E. W; RADICH J; SANDERS J. E; STORB R. F; SILLIVAN K. M; ANASETTI C. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* v. 338, n.14, p. 962-8. 1998.

HOROWITZ, M. The role of registries in facilitating clinical research in BMT: examples from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant.* v. 42 Suppl 1, p.155-9. 2008.

HOWARD C. A; VINA F. M. A; APPELBAUM F. R; CONFER D. L; DEVINE, S. M; HOROVITZ M. M; MENDIZABAL A; LAPORT G. G; PASQUINI M. C; SPELLMAN S. R. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching

for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant*. v. 21, n.1, p. 4-7. 2015.

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

KLEIN J; SATO A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med*. v. 343, n.11, p. 782-6. 2000b.

LAN J. H; ZHANG Q. Clinical applications of next-generation sequencing in histocompatibility and transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. v. 20, n.4, p. 461-467. 2015.

MARINHO A.; CARDOSO S. S.; ALMEIDA V. V. Desigualdade de transplantes de órgãos no Brasil: análise do perfil dos receptores por sexo e raça ou cor. Textos para discussão 1629. IPEA. Governo Federal Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. Brasília, junho de 2011. Acesso em: 21/08/2017.

MCCULLOUGH J. The HLA System in Transfusion Medicine and Transplantation. In: *Transfusion Medicine*: John Wiley & Sons. p.446-473, 2016.

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.

NEVES U. Ministério da Saúde altera idade limite para cadastro de doadores de medula óssea. julho de 2021. Acesso em: 03/11/2021.

PEREIRA NF; PASQUINI R. Antígenos de histocompatibilidade. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. *Hematologia - Fundamentos e Práticas*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.935-948.

PETERSDORF EW. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20(2):155-70.

PETERSDORF, E. W. Histocompatibility. In. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*: John Wiley & Sons. p.112-127, 2016.

PETERSDORF, E. W. The World Marrow Donor Association: 20 years of international collaboration for the *Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde*, Curitiba, n. 20, maio-ago. 2018. 101 support of unrelated donor and cord blood hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* v. 45, n.5, p. 807-10. 2010.

PINATTI ARM. *Transplante de medula óssea: importância do sistema hla São José do Rio Preto*, 2019.

REDOME. *Transplante de Medula Óssea*. 2021. Acesso em: 02/11/2021.

ROZEMULLER E. H; TILANUS M. G. Bioinformatics: analysis of HLA sequence data. *Rev Immunogenet.* v. 2, n.4, p. 492-517. 2000.

SCOTT I; O'SHEA J; BUNCE M; TIERCY JM; ARGÜELLO JR; FIRMAN H, et al. Molecular typing shows a high level of hla class i incompatibility in serologically well-matched donor/patient pairs: implications for unrelated bone marrow donor selection. *Blood.* 1998.

SHANKARKUMAR, U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System. *Int J Hum Genet.* p. 581-9, 2004.

SILVA C; WEBER S; NUNES C. Revisão sistemática: uma associação dos sistemas hla a sua tipificação para transplante de medula óssea. *Revista eletrônica biociências, biotecnologia e saúde*, Curitiba, nº 20, 89-101, maio-agosto. 2018.

SIMPSON E; ROOPENIAN D. Minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol.* v. 9, n.5, p. 655-61. 1997.

SINGAL D. P; MICKEY M. R; TERASAKI P. I. Serotyping for homotransplantation. 23. Analysis of kidney transplants from parental versus sibling donors. Transplantation. v. 7, n.4, p. 246-58. 1969.

TERASAKI P. I; KNECHTLE S. J.; LARSEN C. P.; MADSEN J. C.; PEARSON T. C.; WEBBER S. A. Textbook of organ transplantation: Transplant Antigens: A Brief History of HLA. Wiley Blackwell, 2014.

THOMAS E. D. Bone marrow transplantation: a historical review. Semin Hematol. v. 3, p. 209-218. 2000.

THOMAS, E. D. Bone marrow transplantation: a review. Semin Hematol. v. 36, n.4 Suppl 7, p. 95-103. 1999.

TRAJANOSKI D; FIDLER S. J. HLA typing using bead-based methods. Methods Mol Biol. v. 882, p. 47-65. 2012.

VENTER, J. C.; ADAMS, M. D.; MYERS, E. W.; LI, P. W.; MURAL, R. J.; SUTTON, G. G.; SMITH, H. O.; YANDELL, M.; EVANS, C. A.; HOLT, R. A.; GOCAYNE, J. D.; AMANATIDES, P.; BALLEW, R. M.; HUSON, D. H.; WORTAMN, J.R.; ZHANG. Q.; KODIRA, C. D. The sequence of the human genome. Science. v. 291, n.5507, p. 1304-51. 2001.

ZHAO J; GRANT S. F. Advances in whole genome sequencing technology. Curr Pharm Biotechnol. v. 12, n.2, p. 293-305. 2011.