RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

PERFIL E FREQUÊNCIA ALÉLICA DOS GENES HLA NA POPULAÇÃO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

PROFILE AND ALLELIC FREQUENCY OF HLA GENES IN THE POPULATION OF ESPÍRITO SANTO'S STATE

PERFIL Y FRECUENCIA ALÉLICA DE GENES HLA EN LA POBLACIÓN DEL ESTADO DE ESPÍRITO SANTO

Suzana Biccas da Silva[1], Nataly Senna Gerhardt Barraqui[2], Priscila Pinto de Souza Klippel[3], Márcia Biccas[4]

e616130
https://doi.org/10.47820/recima21.v6i1.6130

PUBLICADO: 1/2025

RESUMO

O Projeto Genoma Humano (1990) foi um programa internacional público que buscou mapear o genoma humano e conhecer as funções de cada gene. Um incentivo mundial para a produção científica, resultando em grandes avanços tecnológicos na área de sequenciamento genético, impulsionando a evolução das técnicas do método Sanger (anos 70) até as de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) atualmente usadas. Técnica esta, amplamente utilizada nas tipagens genéticas de HLA, dado de suma importância para o sucesso de transplantes de órgãos e tecidos, principalmente medula óssea, onde a compatibilidade deve ser de quase 100%. A pesquisa apresenta a frequência alélica e perfil HLA populacional capixaba, com base em quatro anos de aplicação da técnica de NGS no Estado do Espírito Santo. Foi analisado o perfil genético HLA da população capixaba por meio de 10.237 laudos de tipagem genética realizados entre 2020 e 2024 no único laboratório de histocompatibilidade do Estado do Espírito Santo. Utilizando os dados de NGS do *software* de análise TSV, as frequências alélicas foram comparadas a populações internacionais. Os alelos mais frequentes corresponderam majoritariamente a populações europeias e descendentes caucasianos, com uma presença de perfis asiáticos, apesar da baixa representação de indivíduos asiáticos no Estado. Observou-se, ainda, uma significativa ocorrência do alelo HLA-B*51:01:01, associado ao risco de Doença de Behçet, indicando a necessidade de novos estudos para investigar a predisposição genética a essa condição entre os capixabas. Com isso, o estudo contribuiu para o entendimento genético local, auxiliando a saúde pública em campanhas de doação e transplantes.

PALAVRAS-CHAVE: Perfil alélico. Frequência alélica. HLA. NGS.

ABSTRACT

The 1990 Human Genome Project was an international public program that sought to map the human genome and understand the functions of each gene. It provided a worldwide incentive for scientific production, resulting in major technological advances in the area of genetic sequencing, driving the evolution of techniques from the Sanger method (1970s) to the Next Generation Sequencing (NGS) currently used. This technique is widely used in HLA genetic typing, a very important piece of information for the success of organ and tissue transplants, especially bone marrow, where compatibility must be almost 100%. This project aims to present the allele frequency and HLA profile of the population of Espírito Santo (ES), obtained through four years of application of the NGS technique in the state of ES. This study analyzed the HLA genetic profile of the population of ES through 10,237 genetic typing reports performed between 2020 and 2024 in the only histocompatibility laboratory in the state. Using NGS data from the TSV (analysis software), allele frequencies were compared to

[1] UniSales - Centro Universitário Salesiano.
[2] Doutora em Biologia Vegetal pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); Mestra no mesmo programa (UFES); onde atuou com qualidade pós-colheita; estádios de maturação; quimiometria e quimiótipos da espécie Schinus terebinthifolia (aroeira). Graduada em Ciências Biológicas Bacharelado e Licenciatura no Centro Universitário Salesiano. Docente no Centro Universitário Salesiano (UNISALES) de Ensino Superior do Cursos de Ciências Biológicas, Biomedicina, Engenharia Civil e Engenharia de Produção.
[3] Licenciada em Ciências Biológicas pelas Faculdades Integradas São Pedro – FAESA/ES. Especialista em Qualidade no Serviço de Saúde pela Fundação Educacional Lucas Machado – FELUMA/MG.
[4] Farmacêutica Bioquímica pela Faculdade de Farmácia e Bioquímica do Espírito Santo. Responsável Técnica no LIG Biologia Molecular e Imunogenética.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

*international populations. The most frequent alleles corresponded mainly to European populations and caucasian descendants, with a surprising presence of Asian profiles, despite the low representation of Asian individuals in the state. A significant occurrence of the HLA-B*51:01:01 allele was also observed, associated with the risk of Behçet's disease, indicating the need for further studies to investigate the genetic predisposition to this condition among Espírito Santo residents. The research contributes to local genetic understanding, assisting public health in donation and transplant campaigns.*

KEYWORDS: *Allelic profile. Allele frequency. HLA. NGS.*

RESUMEN
*El Proyecto Genoma Humano (1990) fue un esfuerzo internacional para mapear el genoma humano y comprender la función de cada gen, impulsando avances en la secuenciación genética, desde el método Sanger hasta la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) actual. La NGS es clave en la tipificación genética HLA, esencial para la compatibilidad en trasplantes de órganos y tejidos, especialmente de médula ósea. Este proyecto presenta la frecuencia alélica y el perfil HLA de la población de Espírito Santo, analizados mediante NGS en 10.237 informes de tipificación genética entre 2020 y 2024, realizados en el único laboratorio de histocompatibilidad del estado. Los resultados comparados con poblaciones internacionales mostraron alelos comunes en poblaciones europeas y caucásicas, y, de forma sorprendente, presencia de perfiles asiáticos pese a su baja representación en la región. Además, se detectó una prevalencia significativa del alelo HLA-B*51:01:01, vinculado al riesgo de enfermedad de Behçet, lo que sugiere la necesidad de más estudios sobre predisposición genética a esta enfermedad en Espírito Santo. Esta investigación enriquece el conocimiento genético local y contribuye a mejorar la salud pública, especialmente en campañas de donación y trasplante.*

PALABRAS CLAVE*: Perfil alélico. Frecuencia alélica. HLA. NGS.*

1. INTRODUÇÃO

O Projeto Genoma Humano (PGH) iniciado em 3 de outubro de 1990 nos Estados Unidos, com a participação de vários países de todo o mundo, incluindo o Brasil, foi um programa internacional e público, com objetivos bem definidos. O principal objetivo foi mapear o genoma humano para conhecer onde cada gene está localizado nos cromossomos, bem como conhecer a estrutura molecular de cada gene e descrever a função de cada um, seja correlacionando-o com doenças ou a sua ação em indivíduos saudáveis. Simultaneamente, desenvolver novas tecnologias relacionadas ao DNA e seu sequenciamento, assim como desenvolver a bioinformática, possibilitando que todos os envolvidos no projeto tivessem acesso às informações prontamente e pudessem realizar uma comunicação efetiva entre os diversos grupos internacionais atuantes no programa. Delineou-se, também, mapear o genoma de organismos modelos de outras espécies, incluindo procariotos, para efeito de comparação com genes humano (Osório; Robinson, 2013).

A sequência dita completa do genoma humano, publicada em 2004, quando o programa finalizou 92% de todos os sequenciamentos, não representa um indivíduo, mas vários recortes unidos de indivíduos diversos. A despeito disso, a gama de dados gerados pelo PGH, implica em um avanço na medicina e na biologia incomparável até então. Com isso, espera-se que o conhecimento originado do projeto auxilie no maior entendimento de doenças causadas por genes e contribua em tratamentos personalizados, diagnósticos pré-natal e pré-sintomático. Devido ao PGH, diversas novas áreas da saúde foram estabelecidas, dando início à conhecida “era genômica”, como a

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

toxicogenômica, a proteômica, a farmacogenômica, a filogenômica, a genômica, a glicômica, a transcritômica, a metabolômica e a metagenômica (Osório; Robinson, 2013).

Grandes questionamentos éticos foram levantados com o desenvolvimento do PGH, tanto que se estipulou os *Bermuda Principles*, diante da preocupação de patentes serem formadas em cima de sequenciamentos pela indústria farmacêutica, bem como de quem teria acesso às informações individuais genéticas e para que uso (eugenia genética, processos seletivos, outros). Tais normas, regulamentavam a publicação diária, pública e de fácil acesso à comunidade científica de todas as descobertas realizadas pelos participantes do programa (Porcionatto, 2020).

O grande volume de dados compartilhados pelo projeto catapultou a produção científica no que se refere ao conhecimento sobre o genoma humano. Visivelmente demonstrado este aumento no número de trabalhos publicados, pesquisando se no PubMed por "*human genome*" (Porcionatto, 2020):

- 1965 a 1989: 4.387 publicações;
- 1990 a 2001: 23.697 publicações;
- 2002 a 2020: 147.923 publicações.

O projeto estimulou tanto os estudos a respeito do genoma humano, quanto o desenvolvimento tecnológico para o sequenciamento do DNA e o armazenamento de tamanha informação gerada. À época do início do projeto, os pesquisadores usaram os métodos de sequenciamento de primeira geração, desenvolvidos baseados nas descobertas da década de 70: técnica de sequenciamento Maxam Gilbert (método de clivagem química) e o método de sequenciamento Sanger, auxiliado pela técnica de amplificação em PCR (*Polymerase Chain Reaction* - Reação em Cadeia da Polimerase) que amplifica pequenos fragmentos de DNA para a análise (Soares *et al*., 2023).

No início do projeto, o sequenciamento era executado de forma manual, sendo um processo longo e demorado, além de possuir um alto risco de erro humano, o que elevou à necessidade de desenvolvimento tecnológico e resultou em sequenciadores de DNA automatizados, acelerando o decorrer do programa (Porcionatto, 2020).

No início dos anos de 2000, novas técnicas de decodificação de DNA foram desenvolvidas, reduzindo ainda mais o tempo de sequenciamento e, também, os custos para a sua execução. Métodos que utilizam marcadores moleculares, identificando-os em escalas genômicas, absorvendo diversas técnicas básicas, aumentando a sua sensibilidade e resolução na tipagem genômica, as técnicas NGS (*Next Generation Sequencing* - Sequenciamento de Nova Geração) (Soares *et al*., 2023).

Os novos métodos chamados de NGS podem ser divididos em (Costa *et al*., 2023):

- Segunda geração: o pirosequenciamento como, por exemplo, os sequenciamentos da Roche 454, Ilumina/Solexa, ABI/SoLiD e Ion Torrent;
- Terceira geração: SMRT (PacBio) e Nanopore (MinION);
- Quarta geração: atualmente sob desenvolvimento, com utilização somente em centros acadêmicos de pesquisa.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

As técnicas de NGS foram primordiais para a conclusão do PGH em março de 2022, quando os 8% restantes do mapeamento genômico foram concluídos. A evolução no sequenciamento é notória, uma vez que no método Sanger lia-se uma amostra de até 1.000 pares de base por leitura, enquanto no NGS pode se trabalhar com fragmentos curtos (100 a 600 pares de base - tecnologia de segunda geração) ou fragmentos longos (até 900 mil pares de base - tecnologia de terceira geração), de forma simultânea, gerando a leitura de milhões de fragmentos e, ainda, sem necessitar da etapa de eletroforese utilizada no método Sanger (Nacarato, 2023).

Para além da celeridade e especificidade nas leituras do mapeamento de DNA, certamente a maior contribuição para a propagação do uso dos sequenciadores de nova geração, foi a grande diminuição de custos para que o deciframento do DNA fosse realizado. Verificou-se que, em 2004, com a automação do método Sanger, o custo para o sequenciamento havia diminuído pela metade, se comparado com o início do programa. Uma vez introduzido o NGS, o custo chega a representar apenas 10% do praticado em 2001 (Costa *et al*., 2023).

Logo após a primeira publicação do mapeamento do PGH, em 2001, foi criado o Projeto Epigenoma Humano (PEH), visando apontar, classificar e elucidar a importância gênica nos padrões de metilação dos genes. O estudo visava identificar as ativações de genes, podendo resultar em doenças e diversas outras expressões gênicas. A primeira área de estudo foi o complexo principal de histocompatibilidade humano (CHP - MHC do inglês *major histocompatibility complex*), área de muita variabilidade e expressão gênica, localizado no braço curto do cromossomo 6, associada à imunidade do ser humano, seja na rejeição de transplantes, expressão de doenças autoimunes e imunodeficiências, dentre tantas outras questões relacionadas (Osório; Robinson, 2013).

Os genes do CHP, também conhecido como sistema HLA (*Human Leucocyte Antigen* - antígeno leucocitário humano), são primordiais para o resultado positivo de transplantes de órgãos, sendo uma área codominante com extenso polimorfismo. O lócus do HLA engloba 6 áreas principais em três regiões classificadas como classe I (HLA A, HLA B e HLA C), classe II (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) e classe III (C2, C4 e fator B) (Menezes, 2019).

A compatibilidade genética do HLA em transplantes, principalmente quando se trata do transplante de medula óssea (TMO), é essencial para o seu sucesso, uma vez que exerce função central na resposta imune e no êxito do tratamento. A não compatibilidade implica em respostas imunes severas, como a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) e o fracasso do transplante. Como os genes do HLA são autossômicos e codominantes, sendo que cada ser humano possui dois cromossomos 6 herdados de seus genitores, a compatibilidade idêntica necessária para o TMO, torna-se ainda mais difícil de se encontrar em doadores não aparentados (Rocha *et al*., 2023).

O Estado do Espírito Santo apresenta uma composição populacional diversa, resultado de intensos fluxos migratórios ao longo de sua história. Inicialmente, a população era composta predominantemente por portugueses, povos indígenas e africanos trazidos como escravizados. Com o passar do tempo e a crescente pressão internacional pelo fim da escravidão, o governo imperial implementou políticas de incentivo à imigração, buscando transformar a sociedade brasileira por meio da inserção de imigrantes europeus e expandir a lavoura cafeeira. Até a década de 1960, a economia

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

do Espírito Santo dependia fortemente do café, que representava entre 60% e 80% da produção econômica local, favorecendo a fixação de diferentes grupos de imigrantes, incluindo europeus, sírios, libaneses, asiáticos e norte-americanos. Esse cenário proporcionou um crescimento populacional expressivo, estimado em 61 vezes o número de habitantes originais. Além das imigrações associadas à economia cafeeira, o desenvolvimento industrial do estado entre o final dos anos 1970 e a década de 1980 atraiu novos contingentes populacionais, tanto de migrantes estrangeiros quanto de pessoas de outros estados brasileiros, contribuindo para a complexa configuração demográfica atual do Espírito Santo (Dadalto, Dota; 2023).

De acordo com o último Censo brasileiro (2022) promovido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), o estado do Espírito Santo possui 3.833.712 pessoas, com uma população estimada para 2024 de 4.102.129 pessoas. Sendo que a população espírito-santense mostra-se dividida em pessoas pardas (49,8%), brancas (38,6%), pretas (11,2%), indígenas (0,3%) e amarelas (0,1%), após sofrer a grande miscigenação devido às ondas de imigrações ao território do estado (IBGE, 2023).

O presente estudo objetiva mostrar o perfil e a frequência alélica dos genes HLA na população do estado do Espírito Santo, através de uma amostra das tipagens genéticas de HLA realizadas pelo Laboratório LIG – Biologia Molecular e Imunogenética, para identificar quais alelos são mais e menos frequentes, comparando o perfil encontrado com o perfil populacional do estado do Espírito Santo. Verificando-se assim, se as tipagens realizadas no LIG, único laboratório de histocompatibilidade autorizado a realizar tais exames via SUS no estado, estão demonstrando o perfil populacional capixaba, auxiliando em tomadas de decisões acerca de campanhas locais para doação de órgãos, principalmente de medula óssea, que possuem maior especificidade para a realização do transplante.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HLA

Na resposta imune adaptativa, os antígenos são identificados por dois tipos principais de receptores moleculares altamente variáveis: as imunoglobulinas, presentes nas células B, e os receptores antígeno-específicos das células T. As células T só conseguem reconhecer antígenos (peptídeos de proteínas de patógenos) exibidos na superfície das células. Esses peptídeos são apresentados por glicoproteínas especializadas chamadas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade humano (CHP – MHC do inglês *major histocompatibility complex*), que são codificadas por um extenso grupo de genes, descobertos por sua influência significativa na resposta imune a transplantes (Murphy, 2014).

A identificação do papel do CHP no reconhecimento de antígenos pelas células T foi essencial para a compreensão da ativação e funções dos linfócitos. A descoberta do CHP ocorreu através de estudos de transplantes de tecido em camundongos e, somente após muitos anos, sua estrutura e função foram compreendidas. À época dos primeiros experimentos, não se sabia que a

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

rejeição de transplantes era, em grande parte, mediada pelas células T (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

A descoberta do CHP realmente ocorreu durante a busca por moléculas de superfície celular que seriam reconhecidas como estranhas por outro indivíduo. Esse processo se deu ao observar que indivíduos que receberam múltiplas transfusões sanguíneas e pacientes que receberam transplantes de rim possuíam anticorpos que reconheciam células dos doadores. Além disso, foi verificado que mulheres multíparas apresentavam anticorpos circulantes que reconheciam células paternas. As proteínas identificadas por esses anticorpos foram denominadas antígenos leucocitários humanos (HLA - *human leukocyte antigens*). O termo "leucocitários" se refere ao fato de que os anticorpos foram testados ligando-se aos leucócitos de outros indivíduos, e "antígenos" porque essas moléculas eram reconhecidas pelos anticorpos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

Os genes do HLA são expressos de maneira codominante em cada ser humano, o que significa que para cada gene, a pessoa expressa os alelos herdados dos dois pais. Isso aumenta o número de moléculas do CHP disponíveis para se ligarem a peptídeos e apresentá-los às células T. O *locus* do CHP contém dois tipos polimórficos de genes: os genes de CHP de classe I e classe II. As diferentes moléculas de HLA de classe I foram inicialmente diferenciadas por meio de abordagens sorológicas, envolvendo ligação de anticorpos. Já as moléculas de CHP de classe II foram identificadas usando testes em que as células T de uma pessoa são ativadas por células de outra pessoa, no processo chamado de reação linfocitária mista. Atualmente, o sequenciamento de DNA é a técnica utilizada para tipificar os diferentes alelos de HLA e as proteínas que eles codificam (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

O HLA localiza-se no braço curto do cromossomo 6 ocupando uma longa região de DNA. Existem três genes de CHP de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C), que codificam três tipos correspondentes de moléculas de CHP de classe I. Além disso, há três loci genéticos de HLA de classe II, denominados HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR. As moléculas de MHC de classe I são expressas em quase todas as células nucleadas, enquanto as moléculas de MHC de classe II são expressas apenas em células dendríticas, linfócitos B, macrófagos, células epiteliais tímicas e alguns outros tipos celulares (Abbas; Lichtman; Pillai, 2023).

O HLA desempenha um papel central no contexto dos transplantes de órgãos sólidos e tecidos hematopoiéticos, devido à sua relevância para o funcionamento do sistema imunológico. As rejeições agudas de transplantes, na maioria dos casos, são mediadas por células imunocompetentes. Essa relevância é ainda mais evidente nos transplantes de medula óssea, nos quais a infusão de um novo enxerto promove uma substituição completa das funções das células de linhagem mieloide e linfoide, previamente formadas pela medula doente do paciente. Além disso, a compatibilidade HLA entre doador e receptor é um fator determinante tanto para a qualidade de vida quanto para a sobrevida de pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos (Silva *et al.*, 2012).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

2.2. Transplantes de órgãos

Os transplantes de órgãos são a última alternativa de tratamento para diversos pacientes ao redor do mundo e no Brasil. Os doadores de órgãos são voluntários e há dois tipos: o doador em vida e o doador após ser diagnosticado com morte encefálica (ABTO, 2024).

A doação em vida depende de um doador capaz juridicamente (uma vez que a doação necessita de autorização judicial para ocorrer), gozar de boa saúde e passar por uma avaliação médica para assegurar que não possua condições que venham a prejudicar um receptor, nem que a doação venha a deteriorar a sua própria saúde. Nesse tipo de doação, pode-se ser doado um rim, medula óssea, parte do fígado (cerca de 70%) e, em situações raras, parte do pulmão (ABTO, 2024).

O doador com morte encefálica deve ter seu diagnóstico emitido por junta médica, só pode ocorrer em pacientes hospitalizados, onde há a perda das funções neurológicas irreversível, mas o paciente ainda respira por auxílio de aparelhos hospitalares. Um doador falecido tem a possibilidade de modificar mais de oito vidas, uma vez que pode doar o coração, o pulmão, o fígado, os rins, o pâncreas, as córneas, o intestino, a pele, os ossos e as válvulas cardíacas (ABTO, 2024).

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) é o braço do Sistema Único de Saúde (SUS) que coordena todas as doações públicas de órgãos no Brasil, é o maior sistema público de transplantes no mundo, sendo o Brasil o segundo maior país transplantador do mundo. As doações realizadas por planos de saúde, não são coordenadas pelo SNT, sendo que os planos de saúde só são obrigados a cobrir os transplantes de rim e córneas (Marinho *et al*., 2010).

Na ocorrência de uma morte encefálica, a Central de Transplantes é acionada para que notifique uma Organização de Procura de Órgão (OPO) da região. Esta, verifica no hospital o possível doador de órgãos, avaliando todo o quadro clínico do doador, equipe médica e exames, bem como a viabilidade dos órgãos. Verifica-se a sorologia, a fim de dirimir riscos com doenças infecciosas e compatibilidade com possíveis receptores. A OPO repassa à Central de Transplantes todo o quadro, que emite uma lista de receptores inscritos, possivelmente compatíveis com o doador, o *hacking*. Em se tratando de transplantes de rins e coração, ainda deve-se realizar uma confirmação de histocompatibilidade. Após todas as confirmações, a equipe de transplante e o possível paciente receptor são informados, cabendo à equipe médica decidir sobre a utilização ou não do órgão (ABTO, 2024).

Os pacientes que aguardam na listagem única de receptores do SNT, tiveram seu cadastro realizado pelos seus médicos, que pautam e laudam a situação clínica do paciente. Os receptores de órgãos entram na fila e obtém seu lugar por ordem cronológica, mas podem ser priorizados na procura de órgãos devido ao seu estado de saúde (gravidade), compatibilidade com o doador (genética e/ou sanguínea) e até idade (crianças têm prioridade quando é um doador infantil e elas concorrem contra adultos). Há, ainda, critérios diferentes de desempate de acordo com o órgão ou tecido a ser doado (ABTO, 2024).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

2.3. Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) é uma terapia especializada usada no tratamento de pacientes com doenças hematológicas e algumas alterações genéticas, como último recurso hábil para o tratamento desses pacientes. Para que o transplante tenha sucesso, é fundamental a compatibilidade entre doador e receptor, relacionando-se às moléculas codificadas pelos genes HLA das classes I e II (Meinerz, 2008).

Existem dois tipos de transplante de medula óssea: alogênico e autólogo. No transplante alogênico, as células precursoras da medula provêm de outro indivíduo (doador), conforme o nível de compatibilidade do material sanguíneo. Já no transplante autólogo, as células precursoras da medula óssea são provenientes do próprio indivíduo transplantado (receptor). Nesse caso, as células da medula ou do sangue periférico do paciente são coletadas e congeladas para uso posterior. Esse tipo de transplante é geralmente utilizado em doenças que não afetam a qualidade da medula óssea, ou seja, aquelas que não se originam diretamente na medula ou quando a doença já está em remissão, não sendo mais detectável na medula (INCA, 2024).

Para realizar o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o paciente passa por um tratamento que destrói a própria medula, para depois receber a medula saudável como se fosse uma transfusão de sangue. Essa nova medula é rica em células progenitoras que, ao entrarem na corrente sanguínea, circulam até se alojarem na medula óssea, onde se desenvolvem (INCA, 2024).

As principais indicações do transplante de medula óssea são para pacientes com leucemias originárias das células da medula óssea, linfomas, doenças do sistema imunológico em geral, doenças dos gânglios e do baço, e anemias graves, sejam elas adquiridas ou congênitas. Há outras doenças, menos comuns, mas que também podem ser tratadas com TMO, como as mielodisplasias, as doenças metabólicas, as doenças autoimunes e vários tipos de tumores (INCA, 2024).

As células-tronco hematopoiéticas, localizadas na medula óssea, são as responsáveis pela produção de todos os elementos do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). Essas células são as que são transplantadas durante o procedimento de transplante de medula óssea. Elas também podem circular no sangue periférico (quando estimuladas por fatores de crescimento medicamentosos), podendo ser coletadas por meio de aférese. Outra fonte para serem obtidas é no sangue do cordão umbilical logo após o nascimento. Por essa razão, o termo “transplante de medula óssea” tem sido cada vez mais substituído por “transplante de células-tronco hematopoiéticas” (TCTH) (INCA, 2024).

Os transplantes com melhor prognóstico são aqueles realizados com irmãos de HLA idênticos, o que significa uma chance de 25% de ocorrência, vista a herança materna e paterna do cromossomo 6. Quando não se encontra um irmão de HLA idêntico, pode-se realizar uma busca mais ampla na família, incluindo pais, avós, tios e primos de primeiro grau. Os pacientes que não possuem um doador compatível na família utilizam o REDOME (Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea), para procurar um doador não aparentado (Meinerz, 2008).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

O REDOME, criado em 1993, é coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), com o objetivo de cadastrar informações de pessoas dispostas a doar medula óssea, voluntariamente, para quem precisa deste tratamento. Dispõe de mais de 5,7 milhões de doadores cadastrados, sendo o terceiro maior banco de doadores de medula óssea do mundo e, integrado ao Ministério da Saúde, configura o maior banco do mundo com financiamento exclusivamente público (INCA, 2024).

2.4. Laboratórios de Histocompatibilidade

Os Laboratórios de Histocompatibilidade e Imunogenética são os laboratórios de alto grau de complexibilidade, que realizam atividades para fins de transplantes, sendo que para a sua atuação, eles devem ter o seu funcionamento autorizado pela Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes, além de possuir todos os demais alvarás e registros pertinentes a laboratórios clínicos atuantes no Brasil (Brasil, 2009).

Esta classe de laboratórios possui sua atuação regulamentada pela RDC da ANVISA nº 61 de 2009, onde especificam:

- O seu funcionamento;
- Área de atuação (quais exames estão autorizados a realizar);
- Estrutura física diferenciada (salas próprias e exclusivas para sorologia, ações de pré-PCR e pós-PCR, armazenamento de DNAteca e soroteca, dentre outros);
- Instauração de Sistema da Garantia da Qualidade (com atuação de Controles Interno e Externo da Qualidade, Auditorias Internas e outros);
- Funcionamento de gestão com Regimento Interno, qualificação profissional, registros de responsabilidade técnica e demais;
- Incluindo, até instalação e manutenção de gerador próprio para caso de emergência em queda de energia.

De acordo com o INCA (2024), há 46 laboratórios de histocompatibilidade e imunogenética autorizados no Brasil, sendo que no estado do Espírito Santo há apenas um, o LIG Biologia Molecular e Imunogenética.

O laboratório LIG atua com exames de histocompatibilidade para transplantes de órgãos sólidos desde a década de 80, é uma empresa privada prestadora de serviços para o SUS. Integrou cadastro no sistema SNT, assim que ele foi fundado e, em 2005, passou a realizar, também, os exames de histocompatibilidade e imunogenética para os transplantes de medula óssea (LIG, 2013).

3. MÉTODOS

O estudo trabalhou com uma amostra da população capixaba, sendo delimitada no quantitativo de pacientes que realizaram a tipagem genética HLA através da técnica de NGS, dentro do período de março de 2020 a março de 2024, totalizando quatro anos de dados pesquisados e laudados pelo laboratório LIG Biologia Molecular e Imunogenética. Foi submetido à análise e parecer do Comitê de Ética do Centro Universitário Salesiano (UniSales), via Plataforma Brasil do Conselho Nacional de Saúde, obtendo autorização para sua execução, com parecer de número 7.127.487.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Para a realização do presente trabalho, utilizou-se a base de dados da plataforma do *software* de análise *Type Stream Visual* (TSV) empregada nos sequenciamentos em NGS MiSeq Illumina, que contém os dados brutos das tipificações de HLA, de março de 2020 a março de 2024, realizadas pela equipe do laboratório LIG. O banco de dados localiza-se no servidor do LIG e consiste nos resultados oriundos das técnicas de bancada e sequenciamento, onde a equipe analisa para laudar a tipagem genética dos pacientes. As planilhas geradas em CSV foram divididas em colunas: código "*id*", data do exame e os códigos da tipagem genética HLA, mantendo assim, o sigilo dos participantes da pesquisa, uma vez que não é possível identificar o código do cliente (*id*), a não ser que o laboratório disponibilizasse acesso a sua cartela de pacientes, o quê não é permitido devido a códigos de conduta e ética da empresa, bem como à Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

Mediante o uso de filtros nas planilhas CSV geradas pelo TSV, contendo as tipificações alélicas molecularmente realizadas em alta resolução, bem como o uso de planilhas realizadas no *Microsoft Excel*, averiguou-se a frequência alélica na população capixaba e o perfil genético HLA da mesma, observando-se quais alelos são mais e menos frequentes, através de contagem direta e tabulação.

Os dados foram coletados e tabulados, após esse processo foram comparados com as informações do perfil populacional capixaba, obtidas através de pesquisas em órgãos oficiais como IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), INCA (Instituto Nacional de Câncer) e REDOME (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea). Também foram usados dados obtidos no banco de dados alélico internacional *Allele Frequency Net Database* (AFND - www.allelefrequencies.net), para a verificação das ocorrências dos perfis populacionais encontrados em outras populações a nível mundial.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das tabulações das tipificações de HLA, via NGS, encontradas na amostra populacional delimitada para este estudo, um total de 10.237 laudos de pacientes. As tipificações listadas foram agrupadas em ordem decrescente de frequência alélica, sendo assim, os subtipos de alelos com maior ocorrência são os listados primeiramente dentro de cada alelo HLA. O item "outros" compreende um agrupamento de alelos que possuem frequência inferior a 1%, não representando magnitude relevante para este trabalho (Tabela 1 e Tabela 2).

Tabela 1 – Frequências alélicas do *loci* HLA de classe I em alta resolução

HLA-A	Qtd	Freq	HLA-B	Qtd	Freq	HLA-C	Qtd	Freq
02:01:01	4.225	20,64%	51:01:01	1.386	6,77%	04:01:01	3.478	16,99%
01:01:01	1.697	8,29%	07:02:01	1.261	6,16%	07:01:01	1.925	9,40%
03:01:01	1.668	8,15%	35:01:01	1.250	6,11%	07:02:01	1.735	8,47%
24:02:01	1.547	7,56%	44:03:01	1.230	6,01%	06:02:01	1.675	8,18%
23:01:01	976	4,77%	08:01:01	982	4,80%	16:01:01	1.019	4,98%
11:01:01	927	4,53%	18:01:01	961	4,69%	08:02:01	1.010	4,93%
29:02:01	846	4,13%	44:02:01	793	3,87%	05:01:01	991	4,84%
68:01:01	657	3,21%	14:02:01	654	3,19%	01:02:01	912	4,45%
31:01:02	617	3,01%	53:01:01	600	2,93%	03:04:01	798	3,90%

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

32:01:01	504	2,46%	49:01:01	440	2,15%	12:03:01	798	3,90%
30:02:01	474	2,32%	15:01:01	432	2,11%	03:03:01	726	3,55%
30:01:01	443	2,16%	58:01:01	414	2,02%	02:02:02	698	3,41%
68:01:02	407	1,99%	57:01:01	352	1,72%	15:02:01	569	2,78%
26:01:01	367	1,79%	15:03:01	345	1,69%	17:01:01	522	2,55%
33:01:01	354	1,73%	45:01:01	319	1,56%	02:10:01	442	2,16%
74:01:01	303	1,48%	13:02:01	316	1,54%	14:02:01	336	1,64%
Outros	4.462	21,79%	50:01:01	295	1,44%	03:03:62	256	1,25%
			40:01:02	231	1,13%	03:04:02	256	1,25%
			15:10:01	227	1,11%	07:18:01	228	1,11%
			35:03:01	222	1,08%	Outros	2.100	10,26%
			58:02:01	222	1,08%			
			55:01:01	219	1,07%			
			Outros	7.323	35,77%			

Legenda: Qtd – número de alelos; Freq – frequência alélica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 2 – Frequências alélicas do *loci* HLA de classe II em alta resolução

HLA-DQB1	Qtd	Freq	HLA-DRB1	Qtd	Freq	HLA-DPB1	Qtd	Freq
05:01:01	2.724	13,30%	07:01:01	2.570	12,55%	04:01:01	4.210	20,56%
02:02:01	2385	11,65%	03:01:01	1.319	6,44%	02:01:02	2.298	11,22%
06:02:01	2.334	11,40%	13:01:01	1.260	6,15%	01:01:01	1.588	7,76%
03:01:01	1977	9,66%	15:01:01	1.155	5,64%	04:02:01	960	4,69%
03:02:01	1819	8,88%	01:01:01	1.028	5,02%	04:HJMR	683	3,34%
02:01:01	1649	8,05%	13:02:01	910	4,44%	105:01:01	634	3,10%
04:02:01	1.261	6,16%	11:01:01	849	4,15%	17:01:01	548	2,68%
06:03:01	1.157	5,65%	15:03:01	771	3,77%	03:01:01	473	2,31%
03:DGRDK	976	4,77%	01:02:01	725	3,54%	04:ADCGE	397	1,94%
03:03:02	618	3,02%	11:04:01	544	2,66%	13:01:01	385	1,88%
06:04:01	606	2,96%	11:01:02	488	2,38%	02:AFCTE	356	1,74%
03:19:01	524	2,56%	16:02:01	417	2,04%	104:01:01	282	1,38%
05:02:01	486	2,37%	03:01	406	1,98%	05:01:01	262	1,28%
05:03:01	366	1,79%	16:01:01	373	1,82%	11:01:01	256	1,25%
06:09:01	301	1,47%	14:54:01	328	1,60%	01:AETTA	233	1,14%
Outros	1.291	6,31%	04:01:01	322	1,57%	Outros	6.909	33,75%
			04:04:01	319	1,56%			
			04:05:01	308	1,50%			
			03:02:01	273	1,33%			
			10:01:01	248	1,21%			
			12:01:01	234	1,14%			
			04:11:01	227	1,11%			
			04:02:01	221	1,08%			
			08:04:01	205	1,00%			
			11:02:01	205	1,00%			
			Outros	4.769	23,29%			

Legenda: Qtd – número de alelos; Freq – frequência alélica.

Fonte: elaboração própria.

Para análise deste levantamento de dados, o estudo instituiu uma linha de corte, considerando os cinco grupos alélicos mais frequentes encontrados na tabulação acima

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

demonstrada. Logo, observando-se os alelos mais frequentes do grupo de HLA-A, o HLA-A*02:01:01 foi o subtipo mais encontrado na amostra (20,64%), tendo sido verificado no banco de dados do AFND como um tipo frequentemente encontrado entre poloneses (49,3% de uma amostra de 23.595 poloneses no banco de doadores de medula óssea polonês). Os demais grupos mais frequentes em HLA-A (01:01:01, 03:01:01, 24:02:01 e 23:01:01) foram encontrados na população do oeste da Rússia, noroeste da Ásia, Irlanda e Polônia a uma frequência de 10%.

No grupo do HLA-B, revela-se quase 7% de ocorrência do B*51:01:01, segundo o AFND este subtipo encontra-se em uma frequência de 10% na população polonesa e paquistanesa caucasiana. O subtipo B*07:02:01, também encontrado em populações caucasianas na Europa (Polônia) e Rússia. Demais subtipos (B*35:01:01, B*44:03:01 e B*08:01:01) encontrados a uma frequência em torno de 9% nas populações da Polônia e Costa Rica. Lembrando que a população da Costa Rica é formada por descendentes europeus caucasianos, oriundos da Espanha principalmente (Obando, 2004).

O grupo HLA-C teve o C*04:01:01 com representatividade em cerca de 17% da amostra, sendo que é um subtipo comumente (25%) encontrado em populações no México, Costa Rica, Espanha e Nicarágua. O C*07:01:01, com quase 10% de frequência na amostra, é regularmente (25%) encontrado em populações europeias, como as da Inglaterra, Polônia e Irlanda. O C*07:02:01, encontrado em 8,5% dos laudos do estudo, possui expressão na população asiática, demonstrado no banco de dados AFND, inclusive com um estudo de 5.266 pacientes de Hong Kong, onde houve tipagem de 32% com este subtipo. O C*06:02:01 foi notificado no AFND como frequente na ordem de 22% nas populações do Sul da Ásia e Norte da África, um perfil encontrado em pessoas pretas. Por último deste grupo, o C*16:01:01 encontrado em latinos caucasianos, cerca de 7%, em amostras da Costa Rica e Espanha.

O primeiro grupo de alelos de classe II do presente estudo, HLA-DQB1, possui maior frequência em alelos popularmente encontrados em população europeia: DQB1*05:01:01, DQB1*02:02:01 e DQB1*03:02:01 em cerca de 15%, sendo que DQB1*06:02:01 e DQ03:01:01 em 30% do perfil dos europeus tipificados e relatados no banco de dados alélico internacional.

O segundo grupo de alelos de classe II deste trabalho, HLA-DRB1, também apresentou grande porcentagem de subtipos alélicos de pessoas descendentes de europeus caucasianos, o DRB1*07:01:01 possui representatividade registrada nas populações da Irlanda e da Polônia. Os DRB1*03:01:01 e DRB1*15:01:01, foram apontados em estudo nos Estados Unidos da América, de 61.655 resultados, com 24% destes encontraram estes subtipos em americanos caucasianos. DRB1*13:01:01 e DRB1*01:01:01 foram anotados em populações europeias na ordem de 20%.

Último grupo de alelos classe II, HLA-DPB1, teve mais de 20% da amostra expressando DPB1*04:01:01, que segundo o banco de dados internacional, é usualmente (30%) visto na Ásia, nas regiões da Rússia e Mongólia, sendo que em relato de amostra do Paquistão (389 pacientes), há uma frequência de 70% podendo indicar uma tendência à população árabe, mas sem um estudo com amostra mais suntuosa para comprovação. Demais subtipos alélicos mais frequentes encontrados no presente trabalho, foram relatados sem muita expressão em populações diversas, aparecendo na

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

ordem de 8% em populações “caucasianas mestiças” (*mixed caucasian*), podendo indicar a “parda” da língua portuguesa e classificação brasileira.

5. CONSIDERAÇÕES

Os benefícios na execução do presente projeto são advindos da geração do conhecimento a cerca do perfil genético da população do estado do Espírito Santo, que podendo gerar avanços nas pesquisas relacionadas à genética de doenças nesta população, aconselhamentos genéticos, análises estatísticas dos dados levantados, dentre tantas outras possibilidades dentro do campo da ciência, principalmente levando-se em consideração que não foram encontrados outros estudos e trabalhos sobre perfil genético HLA da população capixaba, seja em banco de dados do *Google Acadêmico*, *PubMed* e *Scielo*.

Do mesmo modo que enriquece a área da saúde pública e traz benefícios ao verificar se as tipagens realizadas no LIG Biologia Molecular e Imunogenética, único laboratório de histocompatibilidade autorizado a realizar tais exames via SUS no Estado, estão demonstrando o perfil populacional espírito-santense, auxiliando em tomadas de decisões acerca de campanhas locais para doação de órgãos, principalmente de medula óssea, que possuem maior especificidade para a realização do transplante, tendo em vista que a grande maioria das tipagens realizadas é referente ao cadastro para doador voluntário de medula óssea do REDOME.

Como visto nos resultados apresentados neste trabalho, as tipagens alélicas encontradas são majoritariamente vistas em populações caucasianas europeias e descendentes destas. Tendo em vista que a comunidade capixaba é composta por 49,8% de pessoas pardas, 38,6% de pessoas brancas e 11,2% de pessoas pretas, a amostragem não segue as proporções desta. Permanece a necessidade de focar ações para o cadastro de doadores voluntários de medula óssea para atingir este público.

Foi encontrado uma porcentagem significativa de perfil alélico correlacionado com as nações asiáticas, mesmo o Censo 2022 do IBGE informando que dentre a sociedade do estado do Espírito Santo haver apenas 0,1% de indivíduos amarelos, abaixo ainda da comunidade indígena (0,3%). Possivelmente tal achado dá-se pelo fato da população brasileira, e do estado, ser caracterizada por quantidade ampla de grupos étnicos, indivíduos descendentes de outras nacionalidades e por ter ocorrido uma miscigenação no estado, não ficando famílias separadas em comunidades durante a migração rural interna do estado.

A significativa frequência do alelo HLA-B*51:01:01, associado à Doença de Behçet (DB), uma condição rara e autoimune, destaca a necessidade de estudos aprofundados para investigar a predisposição genética da população capixaba. A DB caracteriza-se como uma doença inflamatória sistêmica que apresenta manifestações clínicas variadas, incluindo episódios recorrentes de úlceras orais e genitais, lesões cutâneas e acometimento de múltiplos sistemas, como o ocular, articular, intestinal, neurológico e vascular (Belem, 2019). Diante dessa associação, seria pertinente aprofundar os estudos sobre essa variante, investigando a incidência de DB entre a população capixaba e

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

explorando a correlação com o alelo HLA-B*51 e seus subtipos, de modo a entender melhor a predisposição genética para essa doença no contexto local.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular.** Tradução: Anderson de Sá Nunes. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 736 p. Título original: Cellular and molecular immunology. ISBN: 978-85-9515-891-7.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS - ABTO. **ABTO**. São Paulo: ABTO, 2024. Disponível em: https://site.abto.org.br/. Acesso em: 1 jul. 2024.

BELEM, Joice Moraes Faria Monteiro. **Avaliação da frequência de HLA-B*51 e seus principais alelos em paciente brasileiros com doença de behçet.** Orientador: Alexandre Wagner Silva de Souza. 2019. 92f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Aplicadas em Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: https://repositorio.unifesp.br/server/api/core/bitstreams/71fddc74-e2da-4aa1-b71f-80ca550d81c1/content. Acesso em: 3 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada nº 61, de 1 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o funcionamento dos Laboratórios de Histocompatibilidade e Imunogenética que realizam atividades para fins de transplante e dá outras providências. **Diário Oficial da União.** Brasília, 2 dez. 2009. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_61_2009_.pdf/37ef8335-a9ab-491b-8763-4b88165620ff. Acesso em: 29 jun. 2024.

COSTA, Pedro Crocamo Ventilari da *et al*. O Uso da Genômica na Medicina de Precisão: uma revisão narrativa. **Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 15, n. 3, p. 1-16, 2023. 2178-7514. DOI: https://doi.org/https://DOI.org/10.36692/V15N3-57R. Disponível em: https://revista.cpaqv.org/index.php/CPAQV/article/view/1456/1043. Acesso em: 9 jun. 2024.

DADALTO, Maria Cristina; DOTA, Ednelson Mariano. Ciclos econômicos e migração no Espírito Santo do século XIX ao XXI: novos contextos, velhos condicionantes. **Revista Ágora**, Vitória/ES, v. 34, n. 3, p. e-2023340304, 2023. DOI: 10.47456/e-2023340304. Disponível em: https://periodicos.ufes.br/agora/article/view/40175. Acesso em: 2 nov. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Portal Cidades@.** *[S. l.].* IBGE, 2023. Disponível em: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/es/panorama. Acesso em: 1 nov. 2024.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **REDOME**. Rio de Janeiro: INCA, 2024. Disponível em: https://redome.inca.gov.br/sobre-transplante/transplante-de-medula-ossea/. Acesso em: 16 jun. 2024.

LIG BIOLOGIA MOLECULAR E IMUNOGENÉTICA - LIG. **Liglab**. Vitória: 4Ps, 2013. Disponível em: http://liglab.com.br/. Acesso em: 1 jul. 2024.

MARINHO, A.; CARDOSO, S. DE S.; ALMEIDA, V. V. DE. Disparidades nas filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 786–796, abr. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/a/xzmVK9gRxGyRqvcVrFs3FfJ/#. Acesso em: 01 jul. 2024.

MEINERZ, C. *et al.* Avaliação do percentual de compatibilidade HLA entre membros da mesma família para pacientes à espera de transplante de medula óssea em Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p. 359–362, set. 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500006. Acesso em: 14 jun. 2024.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MENEZES, Amanda Regina Pinatti. Transplante de Medula Óssea: importância do sistema HLA. **Academia de Ciência e Tecnologia**, São José do Rio Preto, ano 2019, Semestral. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hemoterapia/transplante-medula-ossea/12-Transplante-de-medula-ossea-importancia-do-sistema-HLA.pdf. Acesso em: 10 jun. 2024.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway.** 8. ed. Tradução: Denise C. Machado, Gaby Renard, Lucien Peroni Gualdi. Porto Alegre: Artmed, 2014. 888 p. Título original: Janeway's immunobiology. ISBN 9780815342434

NACARATO, Nicole Malachias. **Sequenciamento de nova geração como ferramenta de detecção de variantes genéticas de origens somáticas e germinativas.** Orientador: Dra. Cláudia Aparecida Rainho. 2023. 26f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Biomédicas, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2023. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/c7bfffdd-e955-4607-a385-f75b0cc882fc/content. Acesso em: 6 jun. 2024.

OBANDO, Mauricio O. Melendez. Importancia de la genealogía aplicada a estudios genéticos en Costa Rica. **Rev. biol. trop**, San José, v. 52, n. 3, p. 423-450, Set 2004. Disponível em: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034774420040003000005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 nov. 2024.

OSÓRIO, Maria Regina Borges; ROBINSON, Wanyce Miriam. **Genética Humana**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013, 783 p.

PORCIONATTO, Marimelia. Dos Projetos Genoma à Covid-19: o papel da ciência aberta e colaborativa. **Circumscribere**, São Paulo, v. 26, n. Dossiê Ciclo Ciência Viva I, p. 01-07, 23 dez. 2020 DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.23925/1980-7651.2020v26;p01-07. Disponível em: https://revistas.pucsp.br/circumhc/article/view/52035. Acesso em: 30 maio 2024.

ROCHA, C. V. T. *et al*. Importância da Histocompatibilidade no Sucesso do Transplante de Medula Óssea: uma revisão do sistema HLA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, *[s. l.],* v. 45, n. 4, p. S531-S532, 18 out. 2023 2531-1379. DOI: https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.979. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923011550. Acesso em: 11 jun. 2024.

SILVA, Cristiane Barden *et al*. Rejeição e Compatibilidade de HLA. **Revista Thêma et Scientia**, Cascavel/PR: Centro Universitário FAG, ed. 2, ano 2012, n. 2, p. 120-125, 1 dez. 2012. Semestral. Disponível em: https://ojsrevistas.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/508/603. Acesso em: 6 jan. 2025.

SOARES, Jemima Arantes; *et al*. GENOMA HUMANO: 20 anos do sequenciamento que revolucionou a ciência. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, *[S. l.]*, v. 5, n. 3, p. 1168–1189, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n3p1168-1189. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/353. Acesso em: 1 jun. 2024.