

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POLIMORFISMO E FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE ALTA
RESOLUÇÃO DOS GENES HLA NA POPULAÇÃO DO ESPÍRITO
SANTO (REDOME, 2021-2024)**

RAFAEL RIBEIRO DE OLIVEIRA

VILA VELHA
2025

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POLIMORFISMO E FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE ALTA
RESOLUÇÃO DOS GENES HLA NA POPULAÇÃO DO ESPÍRITO
SANTO (REDOME, 2021-2024)**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

RAFAEL RIBEIRO DE OLIVEIRA

VILA VELHA
2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

O48p

Oliveira,Rafael Ribeiro de.

Polimorfismo e frequências alélicas de alta resolução dos genes HLA na população do Espírito Santo (REDOME, 2021-2024) / Rafael Ribeiro de Oliveira. – 2025.

92 f. : il.

Orientadora: Carlos Eduardo Tadokoro.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Medula óssea .

I. Tadokoro, Carlos Eduardo. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**POLIMORFISMO E FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE ALTA RESOLUÇÃO
DOS GENES HLA NA POPULAÇÃO DO ESPÍRITO SANTO (REDOME,
2021-2024)**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

RAFAEL RIBEIRO DE OLIVEIRA

Aprovada em 26 de novembro de 2025.

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Bianca Prandi Campagnaro – UVV



Prof. Dr. Flavio Curbani – UFES



Dr. Carlos Eduardo Tadokoro – UVV (orientador)



RESUMO

RIBEIRO DE OLIVEIRA, RAFAEL, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, novembro de 2025. **Polimorfismo e Frequências Alélicas de Alta Resolução dos Genes HLA na População do Espírito Santo (REDOME, 2021-2024).** Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Tadokoro.

Objetivo: Analisar os tipos de HLA presentes na população do Espírito Santo. Levantar os dados de tipagem de HLA dentro de um banco de doadores de medula óssea. Verificar a frequência destes genes na população estudada. Gerar os haplótipos desta população. Verificar se há prevalência de genes do HLA e marcadores de doenças autoimunes nesta população. **Métodos:** Os resultados das genotipagens HLA de 3101 doadores voluntários de medula óssea do estado do Espírito Santo que se cadastraram no Redome (Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea) entre os anos 2021 e 2024 foram consultados do banco de dados do laboratório LIG – Biologia Molecular e Imunogenética de Vitória/ES. Os resultados foram catalogados e as frequências alélicas determinadas usando método de contagem direta. Os haplótipos foram calculados usando o algoritmo de Expectativa-Maximização (EM), implementado pelo programa Pypop: Python for Population Genomics v1.0.0 Os doadores também foram segregados em 6 grupos de acordo com a etnia autodeclarada: branca, parda, negra, amarela, indígena e ND (não definido/não informado) e agrupados sem segregação (grupo geral). **Resultados:** 33,18% eram pessoas do sexo masculino, 66,82% do sexo feminino. 1,67% se declararam como amarelas; 38,92% como brancas; 0,16% como indígenas; 2,12% não declararam cor ou etnia; 14,35% como negras e 42,76% como pardas. 31,73% tinham entre 18-22 anos de idade; 31,18% entre 23-27; 22,54% entre 28-32 e 14,54% tinham entre 33-35. Nos *loci* HLA-DQA1, HLA-DPA1 e HLA-DPB1 foram observados desvios significativos do EHW. No geral, 625 alelos distintos foram encontrados nas 5 populações caracterizadas. Os alelos mais comuns identificados foram: HLA-A*02:01:01; HLA-C*04:01:01; HLA-B*35:01:01; HLA-DRB1*07:01:01; HLA-DQA1*01:02:01; HLA-DQB1*05:01:01; HLA-DPA1*01:03:01; HLA-DPB1*04:01:01. Os haplótipos mais frequentes encontrados foram: HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01; HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01.

Palavras-chave: HLA, MHC, polimorfismo, frequência, NGS, haplótipos

ABSTRACT

RIBEIRO DE OLIVEIRA, RAFAEL, M.Sc, University of Vila Velha – ES, novembro de 2025. **Polymorphism and High-Resolution Allelic Frequencies of HLA Genes in the Population of Espírito Santo (REDOME, 2021-2024).** Advisor: Prof. Dr. Carlos Eduardo Tadokoro

Objective: To analyze the HLA types present in the population of Espírito Santo. To collect HLA typing data from a bone marrow donor bank. To verify the frequency of these genes in the studied population. To generate haplotypes for this population. To determine the prevalence of HLA genes and markers of autoimmune diseases in this population. **Methods:** The HLA genotyping results of 3,101 voluntary bone marrow donors from the state of Espírito Santo who registered with Redome (Brazilian Bone Marrow Donor Registry) between 2021 and 2024 were consulted from the database of LIG – Biologia Molecular e Imunogenética laboratory of Vitória, Espírito Santo. The results were cataloged, and allele frequencies were determined using the direct counting method. Haplotypes were calculated using the Expectation-Maximization (EM) algorithm, implemented by the Pypop program: Python for Population Genomics v1.0.0. Donors were also segregated into 6 groups according to self-reported ethnicity: White, Brown, Black, Asian, Indigenous, and ND (not defined/not informed), and grouped without segregation (general group). **Results:** 33.18% were male, 66.82% female. 1.67% declared themselves as asian; 38.92% as white; 0.16% as indigenous; 2.12% did not declare color or ethnicity; 14.35% as black and 42.76% as mixed. 31.73% were between 18 and 22 years of age; 31.18% between 23-27; 22.54% between 28-32 and 14.54% were between 33-35. At the HLA-DQA1, HLA-DPA1 and HLA-DPB1 *loci*, significant deviations from HWE were observed. Overall, 625 different alleles were found in the 5 characterized populations. The most common alleles identified were HLA-A*02:01:01; HLA-C*04:01:01; HLA-B*35:01:01; HLA-DRB1*07:01:01; HLA-DQA1*01:02:01; HLA-DQB1*05:01:01; HLA-DPA1*01:03:01; HLA-DPB1*04:01:01. The most frequent haplotypes found were HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01; HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01.

Keywords: HLA, MHC, polymorphism, frequency, NGS, haplotypes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 LINFÓCITOS T.....	12
1.2 O COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE.....	12
1.3 MHC HUMANO (HLA)	13
1.4 A MOLÉCULA HLA.....	13
1.5 PROCESSAMENTO E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS	15
1.5.1 Via citosólica.....	15
1.5.2 Via endocítica	16
1.5.3 Apresentação cruzada	17
1.6 OS GENES HLA	18
1.7 POLIMORFISMO	20
1.8 HLA E DOENÇAS AUTOIMUNES	21
1.8.1 Artrite reumatoide	22
1.8.2 Espondilite anquilosante	23
1.8.3 Doença celíaca.....	24
1.8.4 Narcolepsia.....	24
1.8.5 Outras doenças autoimunes	25
1.9 HLA E DOENÇAS INFECTANTES	26
1.10 HLA E FARMACOGENÔMICA	27
1.11 HLA E TRANSPLANTES	28
2 JUSTIFICATIVA	30
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 METODOLOGIA	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Características populacionais	33
5.2 Equilíbrio de Hardy-Weinberg	33
5.3 Frequências alélicas encontradas.....	34
5.4 Frequências de Classe I	35
5.5 Frequências de Classe II	36
5.6 Haplótipos	37
5.7 Estimativa de desequilíbrio de ligação (LD).....	39

6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÃO	48
8 REFERÊNCIAS.....	49
Apêndice A: Frequências encontradas dos alelos HLA-A.....	66
Apêndice B: Frequências encontradas dos alelos HLA-C.....	70
Apêndice C: Frequências encontradas dos alelos HLA-B.....	73
Apêndice D: Frequências encontradas dos alelos HLA-DRB1	79
Apêndice E: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQA1	83
Apêndice F: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQB1.....	85
Apêndice G: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPA1.....	87
Apêndice H: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPB1.....	89

ABREVIATURAS

APC - Célula Apresentadora de Antígenos

AR - Artrite Reumatoide

CTL - Células T Citotóxicas CD8+

DC - Células Dendríticas

DC - Doença Celíaca

DSA - Anticorpos Doador Específico

EA - Espondilite Anquilosante

EHW - Equilíbrio de Hardy-Weinberg

EM - Expectativa-Maximização

GWAS - Estudos de Associação Genômica Ampla

HLA – Antígenos Leucocitários Humanos

KIR - *Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor*

LD - Desequilíbrio de Ligação

LOH - Perda de Heterozigose

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MO - Medula Óssea

NK - Células *Natural Killers*

RAM - Reação adversa à medicamento

RE - Retículo Endoplasmático

REDOME – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: associações HLA e doenças autoimunes

Tabela 2: Valores de p da probabilidade dos testes do Equilíbrio de Hardy-Weinberg em cada *locus* em resultados em três campos

Tabela 3: Valores de p da probabilidade dos testes do Equilíbrio de Hardy-Weinberg em cada *locus* em resultados em dois campos

Tabela 4: número de alelos HLA distintos por população

Tabela 5: haplótipos de Classe I mais comuns encontrados em cada população e sua frequência.

Tabela 6: haplótipos de Classe II mais comuns encontrados em cada população e sua frequência.

Tabela 7: Valores estatísticos de estimativas de LD

Apêndice A: Frequências encontradas dos alelos HLA-A

Apêndice B: Frequências encontradas dos alelos HLA-C

Apêndice C: Frequências encontradas dos alelos HLA-B

Apêndice D: Frequências encontradas dos alelos HLA-DRB1

Apêndice E: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQA1

Apêndice F: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQB1

Apêndice G: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPA1

Apêndice H: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPB1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura das moléculas HLA

Figura 2: Esboço do MHC humano mostrando os principais genes de Classe I, II e III.

Figura 3: Mapa genético da região genômica do HLA.

Figura 4. Número de associações significantes identificadas por GWAS no genoma.

1 INTRODUÇÃO

1.1 LINFÓCITOS T

Os linfócitos T possuem como sua principal função a defesa contra microrganismos intracelulares e ativação de outras células. Os linfócitos T são os maiores componentes celulares do sistema imune adaptativo, responsáveis por mediar respostas imunes por células para manter o hospedeiro saudável e prevenir vários tipos de doenças. As células T são desenvolvidas a partir de progenitores timócitos derivados da medula óssea (MO) no timo, e são agrupadas principalmente em $\alpha\beta$ linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Os linfócitos $\alpha\beta$ T reconhecem antígenos que são apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em células apresentadoras de antígenos (APCs) (Sun et al., 2023).

Para atuar como antígenos, as proteínas devem inicialmente ser processadas e clivadas em peptídeos em um processo chamado de processamento de antígeno e eventualmente serem reconhecidas pelas células, sendo uma etapa essencial na indução de uma resposta imunológica. Os linfócitos T são ativadas quando são preparadas por APCs e após ativação, migram para o tecido onde linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ exercem funções efetoras por lisar diretamente alvos celulares através de ações de enzimas e perforinas e secretando citocinas pró e anti-inflamatórias (Adu-Berchie, Obuseh, Mooney, 2023).

1.2 O COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Transplantação de tumores alogênicos eram comumente usados em experimentos para estudos de biologia tumoral. Um antígeno responsável pela rejeição foi inicialmente descoberto pelo médico e patologista britânico Peter A. Gorer. Ele descobriu que seu próprio soro continha anticorpos “naturais” que poderiam distinguir entre eritrócitos de três cepas de ratos consanguíneos. Na década de 1940, Gorer se aliou ao geneticista George D. Snell e seus trabalhos, ampliados por Snell e colaboradores, estabeleceram que o *locus* genético chamado de H-2 codificava fortes ou principais antígenos de histocompatibilidade, induzindo rejeição aguda, quando comparado com antígenos de histocompatibilidade fracos codificados por outros *loci*. O *locus* H-2 então se tornou o *locus* principal de histocompatibilidade em ratos. Por quase 20 anos após a descoberta do MHC, sua única função descrita era a rejeição de enxertos (Throsby, 2009).

1.3 MHC HUMANO (HLA)

Na década de 1950, Jean Dausset hipotetizou que um sistema antigênico similar ao visto em eritrócitos de ratos poderia existir em humanos na superfície de leucócitos, o qual ele demonstrou por mostrar uma enorme leuco aglutinação pelo soro de um paciente poli transfundido (Vandiedonck, Knight, 2009). Estudando o soro de pacientes que receberam várias transfusões sanguíneas, Dausset nomeou o antissoro testado como MAC (mais tarde chamado como HLA-A2).

As proteínas reconhecidas pelos anticorpos foram chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA). As moléculas do MHC têm como principal função ligar fragmentos de peptídeos derivados de patógenos e apresentá-los na superfície da célula para reconhecimento de células apropriadas (Uthaisangsook *et al.*, 2002).

Através de experimentos com enxertos no início dos anos 1960, Dausset e colaboradores e van Rood e colaboradores obtiveram evidências que os antígenos HLA eram fortes antígenos de histocompatibilidade. Os primeiros dados sugerindo uma correlação entre a compatibilidade HLA e a sobrevivência de enxertos em transplantes renais foram apresentados por Terasaki e colaboradores. A partir desses dados, Terasaki foi capaz de desenvolver os primeiros testes de compatibilidade (Thorsby, 2009).

1.4 A MOLÉCULA HLA

Os antígenos peptídicos são apresentados em sua maioria com as proteínas HLA: a classe I, que apresenta antígenos aos linfócitos T CD8+ e a classe II, que apresenta aos linfócitos T CD4+. As moléculas do MHC compartilham certas características estruturais: toda molécula possui uma fenda de ligação de peptídeo extracelular, também chamado de sítio de reconhecimento de antígenos e domínios transmembranas e citoplasmáticas. As moléculas de classe I possuem duas cadeias: uma α com três domínios ($\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$) e uma cadeia $\beta 2$ -microglobulina, sendo a fenda de ligação de peptídeo localizada entre os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (Figura 1a). Já as moléculas de classe II possuem uma cadeia α , com dois domínios ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), e uma cadeia β contendo dois domínios ($\beta 1$ e $\beta 2$), sendo a fenda de ligação de peptídeo entre as cadeias $\alpha 1$ e $\beta 1$ (Figura 1b). A classe I está presente na superfície de

praticamente todas as células nucleadas do corpo e as de classe II, classicamente, apenas nas células apresentadoras de antígenos (Parslow *et al.*, 2004; Abbas *et al.*, 2012).

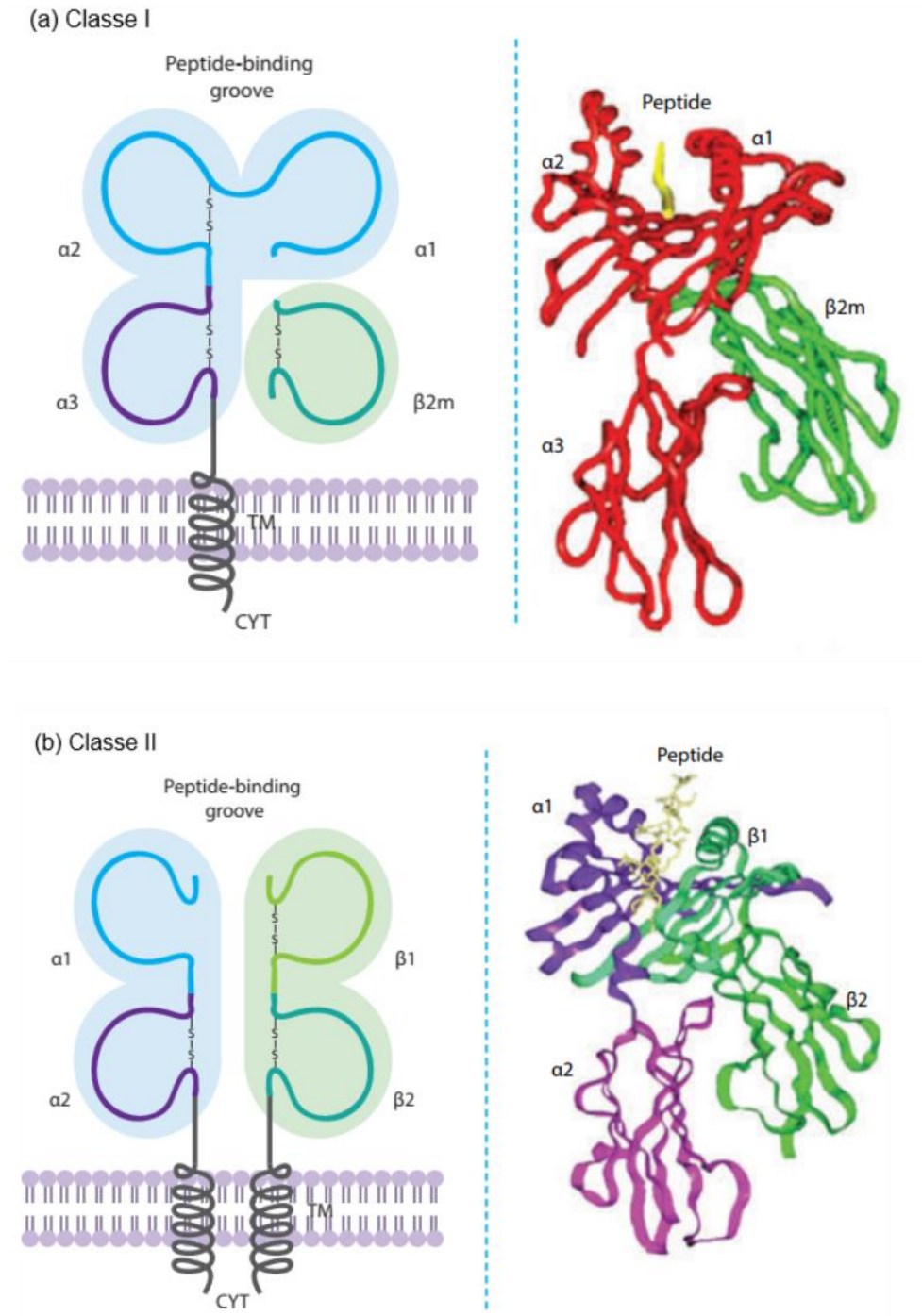


Figura 1: Estrutura das moléculas HLA. (a) O diagrama ilustra as regiões diferentes da molécula de classe I HLA-A2. A $\beta 2$ -microglobulina é a cadeia leve da molécula de classe I. Adicionalmente, a cadeia α possui dois domínios de ligação de peptídeo ($\alpha 1$

e $\alpha 2$), um domínio tipo imunoglobulina ($\alpha 3$), a região transmembrana (TM) e a cauda citoplasmática (CYT). (b) Estrutura da molécula HLA de classe II. O diagrama ilustra as diferentes regiões da molécula HLA-DR1. Cada uma das cadeias α e β possuem dois domínios: o domínio de ligação de peptídeo ($\alpha 1$ e $\beta 1$), o domínio tipo imunoglobulina ($\alpha 2$ e $\beta 2$), a região transmembrana (TM) e a cauda citoplasmática (CYT). Fonte: Anaya *et al.*, 2013

1.5 PROCESSAMENTO E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS

Como parte inicial da apresentação de antígenos, os peptídeos precisam ser processados e clivados para serem capazes de se associar a moléculas de HLA. Dependendo da origem do antígeno, dois caminhos principais de processamentos para apresentação para os linfócitos T podem ser seguidos, a via citosólica (HLA Classe I) ou a via endocítica (HLA Classe II) (Apcher *et al.*, 2011; Reits *et al.*, 2000; Mahadik *et al.*, 2022).

1.5.1 Via citosólica

As proteínas antigênicas que serão apresentadas precisam ser degradadas e processadas antes da apresentação por moléculas de classe I. Esse passo é essencial na geração da maioria dos epítopos apresentados (Pamer, Cresswell, 1998). O processamento de antígenos é um processo altamente específico e regulado para prevenir a degradação de proteínas *self* essenciais. Antígenos estranhos inicialmente precisam ser reconhecidos e clivados em um tamanho apropriado para transporte ligado ao Transportador Associado ao Processamento de Antígenos (TAP) (Falk, Rötzschke, Rammensee, 1990). Os peptídeos sofrem proteólises por ubiquitinação através da ação das enzimas E1, E2 e E3, e em alguns casos um fator adicional E4 antes de seu reconhecimento pelo proteassoma (Koegl *et al.*, 1999) um complexo proteico cilíndrico responsável pela degradação e reciclagem de proteínas (Bard *et al.*, 2018; Livneh *et al.*, 2016).

Ao chegar no proteassoma, as proteínas ubiquitinadas são quebradas em peptídeos menores e liberados no citosol (Hammer, Kanaseki, Shastri, 2007). Em seguida são translocados ao lúmen do Retículo Endoplasmático (RE) pelo transportador de peptídeos dedicado chamado TAP. Os transportadores TAP pertencem a família de

Transportadores de Cassetes de Ligação de ATP Humano (ABC) e são amplamente distribuídos em procariotos e eucariotos (Ritz, Seliger, 2001). O TAP é um heterodímero com suas duas subunidades TAP1 e TAP2, sendo codificados por genes da região MHC e possui uma região N-terminal hidrofóbica com múltiplos domínios transmembranas e um domínio C-terminal dependente de ATP (Monaco, 1992). Os TAP transportam de forma mais eficiente peptídeos de em média 8-12 resíduos para o interior do RE, formando um poro transmembrano e se associam com outras proteínas para formar o Complexo de Carga de Peptídeo (PLC) (Knittler *et al.*, 1999).

Os peptídeos transportados ao RE pela TAP se ligam às moléculas MHC de classe I com a ajuda de quatro chaperonas (grupo de proteínas estruturalmente diverso que possui papel crucial facilitando a dobra e formação de proteínas e impedindo agregação de complexos): calnexina, a redutase ERp57, calreticulina e tapasina (Edkins, Boshoff, 2021). As chaperonas auxiliam na ligação dos peptídeos transportados ao RE com moléculas MHC de classe I recém-formadas, que juntamente com a TAP formam o Complexo de Carregamento de MHC (Wright *et al.*, 2004). Após a formação do complexo, as chaperonas são desconectadas e o complexo é então transportado em vesículas pelo Complexo de Golgi. As vesículas migram para a membrana da célula onde o complexo é apresentado e reconhecido por receptores específicos dos linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL). Proteínas que não sofreram alterações (*self*), são normalmente ignoradas pelos linfócitos T (Williams, Peh, Elliot, 2002).

1.5.2 Via endocítica

Ao contrário da via citosólica que expressa peptídeos derivados de compartimentos internos no citosol celular, os peptídeos obtidos para apresentação por moléculas de Classe II são geralmente de origem externa, adquiridos ou capturados por processos de endocitose (Anaya *et al.*, 2013). Antígenos são internalizados por caminhos diferentes incluindo a fagocitose de uma partícula grande ou proteínas que fazem parte de um microrganismo, pinocitose de partículas menores ou proteínas individuais e livres no meio extracelular que foram capturadas de forma inespecífica (Bénaroch *et al.*, 1995).

Partículas internalizadas são retidas no interior celular em vesículas endossômicas delimitadas por membranas que possuem pH ácido e contêm um alto número de proteases chamadas catepsinas, o que resulta na fragmentação dos peptídeos (Blum, Wearsch, Cresswell, 2013).

As subunidades alfa e beta das moléculas HLA de classe II são geradas no interior do RE e se associam com um fragmento específico da cadeia invariante/CD74 (Ii). Ii não somente modula o sítio de ligação da MHCII como também contribui para sua classificação e transporte no aparato Golgi (Álvaro-Benito, Freund, 2020). Estudos com ratos deficientes de Ii que expressam quantidades reduzidas de classe II na superfície tem profundas deficiências em sua habilidade de apresentar antígenos (Bikoff *et al.*, 1993). Uma vez nesse caminho, a cadeia Ii é degradada, deixando um pequeno fragmento denominada Peptídeo Associado a Cadeia Invariante de Classe II (CLIP) (Furuta, Walseng, Roche, 2013) e subsequentemente é transportado ao compartimento endocítico onde o pH ácido está atuando nos peptídeos capturados (Bikoff *et al.*, 1993). As vesículas contendo os produtos de endocitose que foram fragmentados e as vesículas carregando as moléculas de HLA Classe II processados se fundem formando um novo compartimento onde o CLIP é removido, catalisado pela ação da molécula não clássica HLA-DM (Watts, 2004). A interação do HLA-DM com o complexo HLA-CLIP acontece na fase final dos endossomos, onde o DM atua promovendo uma mudança conformacional que induz a dissociação do CLIP (Furuta, Walseng, Roche, 2013). Após a remoção do CLIP, o peptídeo é ligado à molécula de Classe II e transportada para a superfície celular para apresentação e identificação por linfócitos T CD4+ (Landsverk, Bakke, Gregers, 2009).

1.5.3 Apresentação cruzada

Alternativamente, um antígeno exógeno pode ser entregue à via convencional de processamento do MHC classe I em certos tipos de células, como células dendríticas (DC) e um subconjunto de macrófagos. Essas células naturalmente permitem o transporte do conteúdo endossômico para o citosol e, subsequentemente, o antígeno processado é direcionado por TAP para o RE para carregamento em moléculas do MHC classe I (Tewari *et al.*, 2005). A apresentação cruzada desempenha um papel importante durante o preparo de linfócitos T CD8+ antitumorais, bem como preparando a resposta CD8+ a patógenos que não infectam diretamente as DC.

Embora vários tipos de células sejam capazes de apresentar-se de forma cruzada sob certas condições, as DC são as células de apresentação cruzada mais importantes *in vivo* (Mosaad, 2015).

1.6 OS GENES HLA

Poucos sistemas genéticos são tão caracterizados nos níveis genômicos, populacionais e funcionais como os genes HLA, tornando-os casos para estudos que englobam toda a particularidade da genética populacional (Meyer, Thomson; 2001). Múltiplos MHCs humanos já foram sequenciados e a região compreende uma das seções mais analisadas do genoma. Ela é principalmente conhecida pelos genes HLA clássicos de Classe I, Classe II e Classe III (Figura 2). O MHC ocupa cerca de 4Mbp, ou 0,1% do genoma humano, mas contém aproximadamente 0,5% dos 32.000 genes codificadores de proteínas conhecidos. A maioria dos produtos desses genes são ligandos, receptores, proteínas de interação, fatores de sinalização e reguladores de transcrição e processamento e apresentação de antígenos (Trowsdale, Knight, 2013; Shiina, 2009).

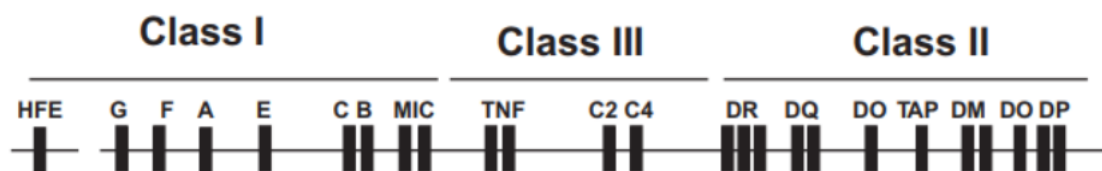


Figura 2: Esboço do MHC humano mostrando os principais genes de Classe I, II e III. Dentro da classe III encontramos genes relacionados com a resposta imune, porém não são moléculas utilizadas para apresentação de peptídeos. Fonte: Trowsdale, Knight, 2013.

Com exceção das cadeias β (produto de um gene não polimórfico do cromossomo 15), todas moléculas HLA são traduzidas a partir das informações presentes no cromossomo 6 e possuem forte desequilíbrio de ligação. A região de classe I contém 3 genes HLA clássicos (HLA-A, -B e -C) e 3 genes não clássicos (HLA-E, -F e -G). Esses 6 genes são diferenciados entre si baseados em seu grau de polimorfismo, distribuição e expressão nas células (Janeway, Travers, Walport, *et al.*, 2001). Nessa

mesma região, 12 pseudogenes são codificados. A região de classe III codifica proteínas e pseudogenes, fatores do sistema de complemento (C2, C4, B e F), citocinas, TNF- α e outras proteínas com função imunológica (Parslow, *et al.*, 2004; Matzaraki, *et al.*, 2017). Já a região de classe II compreende genes HLA clássicos (Barker *et al.*, 2023) e os genes TAP (TAP1 e TAP2) que codificam proteínas que se associam a moléculas de classe I e entregam peptídeos ao retículo endoplasmático rugoso (Mccluskey, Rossjohn, Purcell, 2004).

Os genes do MHC ainda podem ser definidos como “supergenes” uma vez que são conjuntos de elementos genéticos funcionais estreitamente ligados, compreendendo centenas de quilobases que controlam complexos fenótipos balanceados e são herdados como uma unidade (haplótipo), tendo reduzida ou ausente recombinação entre eles. O “superlocus” HLA é caracterizado especificamente por 12 genes clássicos de Classe I e II (Figura 3). Além disso, mais de 120 genes não HLAs, juntamente com genes clássicos e não clássicos tornam esta região genômica mais complexa e diversa, com altos níveis de polimorfismo, duplicações, elementos de repetições, variantes estruturais e longos segmentos de haplótipos (Kulski, Suzuki, Shiina; 2022).

polimorfismo encontrado nos genes de Classe I e II ocorrem nos éxons que codificam os domínios α -1 e α -2 (Classe I, éxons 2 e 3) e α -1 e β -1 (Classe II, éxon 2) que apresentam os peptídeos processados (Williams, 2001).

1.8 HLA E DOENÇAS AUTOIMUNES

Variações genéticas no sistema HLA foram inicialmente associadas a doenças humanas com a descoberta da associação entre o HLA-B e o linfoma de Hodgkin. Desde então, o MHC foi estabelecido como a região do genoma associada ao maior número de doenças humanas. A maioria dessas doenças tem um componente imunológico (Dendrou *et al.*, 2018). Aproximadamente 4% da população em países desenvolvidos é afetada por doenças autoimunes e a frequência parece estar aumentando. Muitas dessas doenças são graves, crônicas e incapacitantes, e para a maioria delas o tratamento disponível é inadequado e a cura permanente impossível de ser obtida. (Throsby, Lie, 2005). A região do MHC é altamente enriquecida em variantes associadas com doenças humanas comuns identificadas por Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) (Lenz *et al.*, 2016) (figura 4).

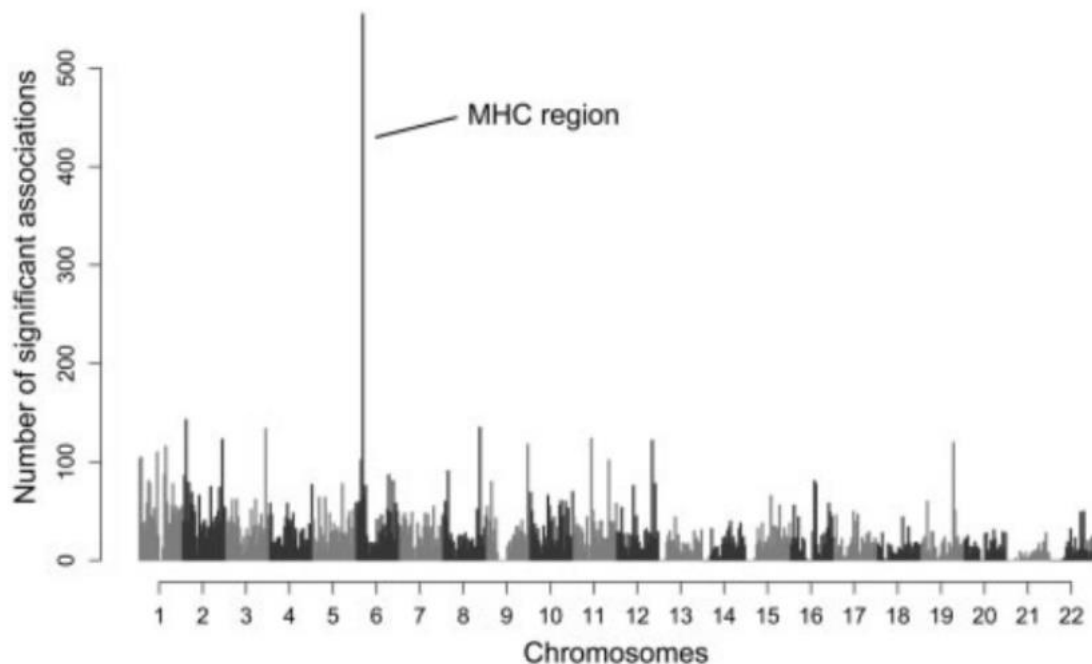


Figura 4. Número de associações significantes identificadas por GWAS no genoma. Fonte: Lenz *et al.*, (2016).

As associações genéticas oferecem uma oportunidade poderosa para a compreensão da etiologia das doenças, uma vez que, diferentemente da maioria dos estudos observacionais em humanos, uma vez corrigido o desequilíbrio de ligação, os genes associados podem ser considerados causais, em vez de simplesmente correlativos. Embora identificar quais variantes genéticas estão associadas a um risco aumentado ou diminuído de doenças seja relativamente simples, entender por que essas variantes genéticas estão associadas a uma doença específica é muito mais difícil (Debebe *et al.*, 2020).

Antígenos virais/bacterianos podem desencadear doenças autoimunes por meio de mimetismo molecular e por atuarem como superantígenos. O mimetismo molecular ocorre quando antígenos microbianos suficientemente semelhantes aos autoantígenos ativam linfócitos T autorreativos que podem reagir de forma cruzada com o autoantígeno, desencadeando autoimunidade. Antígenos virais/bacterianos também podem atuar como superantígenos, produzindo uma forte resposta imune não específica que, por sua vez reage de forma cruzada, atacando outros tecidos do corpo. Outros mecanismos foram propostos para explicar a associação do HLA com doenças autoimunes, como por exemplo: variações nos sítios de ligações podem levar à apresentação preferencial de apenas um conjunto limitado e específico de peptídeos próprios ou peptídeos próprios de baixa afinidade, que podem permitir que linfócitos T autorreativos escapem da tolerância e entrem na periferia, resíduos polimórficos das superfícies expostas podem selecionar linfócitos T autorreativos ou não selecionar uma boa população de T reguladoras (Gough, Simmonds, 2007).

1.8.1 Artrite reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma desordem autoimune caracterizada por dano na articulação sinovial e perda progressiva da mobilidade. Os alelos HLA-DRB1*01 e HLA-DRB1*04 estão fortemente associados a susceptibilidade a AR. Diversos peptídeos autoantigênicos foram relatados por se ligar a HLA-II associados a AR e iniciar uma resposta autorreativa de linfócitos T CD4+ (Ishina *et al.*, 2024). A hipótese do epítopo compartilhado foi proposta baseado na observação de que os alelos HLA-DRB1 associados a AR codificam uma sequência comum de aminoácidos. Vários

alelos desde então foram reportados incluindo os subtipos do DR4 DRB1*04:01, *04:04, *04:05 e *04:08 (Fugger, Svejgaard, 2000). Diversos estudos em adultos com AR, mostraram que o DRB1*04:01 está presente em cerca de 50 a 60% dos pacientes comparados com 15-20% dos controles; DRB1*04:04 está presente em 25-35% dos pacientes comparados a 5-7% dos controles e o DRB1*01:01 em 20% dos pacientes assim como nos controles. Pacientes com o DRB1*04:01 e DRB1*04:04 possuem um risco relativo 5 vezes maior de desenvolver AR do que indivíduos com o DRB1*01:01 (Nepom, 1998). Outros genes e regiões não MHC também podem ser relacionados com susceptibilidade ao desenvolvimento da AR, como por exemplo: o gene PTPN22, a região TRAF1-C5, o gene STAT4, a região 4q27 e 6q23 e uma enzima codificada pelo gene PADI4 (Coenen, Gregersen, 2008).

1.8.2 Espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante (EA) é a forma mais proeminente de espondiloartrite (EpA), com uma prevalência que varia de 0,1 a 1,4% em todo o mundo e os homens são afetados de duas a quatro vezes mais frequentemente do que as mulheres, embora essa proporção esteja diminuindo em alguns estudos recentes. A EA apresenta uma forte associação com o HLA-B*27 (Akkoç *et al.*, 2017), mas não é um pré-requisito para a ocorrência da EA, já que a doença também afeta indivíduos que não possuem esse gene e existem mais de 48 outras regiões genéticas associadas com risco aumentado de EA (Khan, 2017). A doença afeta aproximadamente cerca de 0,3% da população adulta norte americana e 0,4% da francesa. A prevalência é maior em populações do hemisfério norte e mais baixa na África, seguindo a prevalência do HLA-B*27 (Bowness, 2015).

Existem várias hipóteses para explicar o papel do HLA-B*27 na doença, mas nenhuma está definitivamente comprovada. O enovelamento incorreto da molécula HLA-B*27 dentro da célula e as cadeias pesadas livres dos homodímeros de HLA-B*27 formam uma nova molécula semelhante ao MHC de classe II, que pode estimular respostas imunes inatas e adaptativas. Outra hipótese baseia-se na suposição de que peptídeos ligados a artrite derivados de micróbios são apresentados pelo HLA-B*27 para estimular linfócitos T CD8+ que, posteriormente, interagem com autopeptídeos ligados ao HLA-B*27 (Braun, Sieper, 2023).

1.8.3 Doença celíaca

A doença celíaca (DC) é uma intolerância crônica ao glúten que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. Em indivíduos sensibilizados, a ingestão de glúten gera inflamação crônica da mucosa do intestino delgado que resulta em atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e infiltração de linfócitos, levando à má absorção de nutrientes. Um amplo espectro de fenótipos clínicos está presente, variando de manifestações gastrointestinais clássicas a apenas sinais atípicos (Megiorni, Pizzuti, 2012). A DC possui um forte componente hereditário. A mais forte e mais bem caracterizada susceptibilidade genética da doença são os genes de classe II HLA-DQ2 e DQ8 (Brown *et al.*, 2019). Cerca de 95% dos pacientes com DC expressam o HLA-DQ2 e o resto deles normalmente carregam o HLA-DQ8, no entanto, a presença desses alelos é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença. Apesar de aproximadamente 30% da população caucasiana ter o HLA-DQ2, quase 3% deles desenvolverão a DC (Sciurti *et al.*, 2018). O mecanismo do desenvolvimento da doença propõe o envolvimento na seleção do repertório de TCR no timo e/ou a ligação preferencial e apresentação relevante de peptídeos derivados do glúten (Petronzelli *et al.*, 1997).

1.8.4 Narcolepsia

A narcolepsia é um distúrbio caracterizado por sonolência, cataplexia e anormalidades do sono com movimentos rápidos dos olhos. O início geralmente ocorre em crianças, adolescentes ou adultos jovens (Ollila *et al.*, 2015). A doença é classificada em dois subtipos diferentes, narcolepsia tipos 1 e 2 (NT1 e NT2). Os sintomas clínicos na NT1 são explicados pela redução dos níveis de orexina/hipocretina no fluido cerebrospinal e são causados pela degeneração dos neurônios da orexina especificamente localizados na área lateral do hipotálamo. Pacientes com NT2 apresentam sono diurno excessivo, mas sem episódios de cataplexia e com níveis normais de orexina. A prevalência da NT1 é de 2-5 a cada 10.000 indivíduos, enquanto a prevalência da NT2 é de 20-25 vezes menor que da NT1 (Hamdan, Wasling, Lind, 2024).

A narcolepsia está fortemente associada em caucasianos e japoneses com o haplótipo DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02. Em afro-americanos está associada com os

haplótipos DQB1*06:02 com diferentes alelos DRB1, sugerindo que o DQB1 possui um papel primário na susceptibilidade (Alaez *et al.*, 2008).

Indivíduos com NT1 possuem linfócitos T CD4+ autorreativos que reconhecem a hipocretina. Adicionalmente, a NT1 não é causada por um ataque a uma sequência que é reconhecida por linfócitos T, mas a autoimunidade que os linfócitos T CD4+ podem desenvolver contra vários epítopos distintos dos neuropeptídeos da hipocretina. Além disso, o peptídeo da hipocretina foi reconhecido também por linfócitos T específicos contra a influenza-A, sugerindo que as células imunes podem confundir a hipocretina com vírus. Esse achado sugere o mimetismo da influenza-A como um dos mecanismos de predisposição à narcolepsia (Ollila, 2020).

1.8.5 Outras doenças autoimunes

Diversas doenças foram associadas ao sistema HLA, como por exemplo: a Síndrome de Behçet, uma desordem inflamatória crônica multissistêmica associada ao HLA-B*51 (Takeno, 2022), diabetes tipo 1 associada os genes DRB1*03 e DRB1*04 (Noble, 2024), o lúpus eritematoso sistêmico com alelos do gene DRB1* (Yen *et al.*, 2023; Liphaus, Kiss, Goldberg, 2007) e psoríase com o alelo C*06 (Chen, Tsai, 2018). A tabela 1 lista diversos alelos HLA e suas associações com doenças autoimunes.

Tabela 1 - Associações HLA e doenças autoimunes

Doença autoimune	Alelos	Referência
Artrite reumatoide	DRB1*01:01 e DRB1*04:01	Ishina <i>et al.</i> , 2024
	DRB1*04 e DRB1*10	Ali <i>et. al.</i> , 2023
	DRB1*04	Naqi <i>et. al.</i> , 2011
	DRB1*04 e DRB1*10	Begum <i>et. al.</i> , 2018
	DRB1*04 e DRB1*10	Ligeiro <i>et. al.</i> , 2007

Espondilite anquilosante	HLA-B*27	Kim <i>et. al.</i> , 2014
	HLA-B*27	Barros <i>et. al.</i> , 2001
	HLA-B*27	Brown <i>et. al.</i> , 1996
Doença celíaca	DQA1*05:01 e DQB1*02:01	Petronzelli <i>et. al.</i> , 1997
	DQB1*02 ou DQ1*03:02	Book,Zone,Neuhausen, 2013
	DQA1*05:01 e DQB1*02:01 DQB1*03:02/DQA1*03/DRB1*04	Costa <i>et. al.</i> , 2024
Narcolepsia	DQA1*01:02 e DQB1*06:02	Ollila <i>et. al.</i> , 2015
	DQB1*06:02	Tafti <i>et. al.</i> 2013
	DRB1*15:01/DQA1*01:02/DQB1*06:02	Alaez et al., 2008
Síndrome de Behçet	B*51	Takeno, 2022
Diabetes tipo 1	DRB1*03 e DRB1*04	Noble, 2024
Psoríase	C*06	Chen, Tsai, 2018

1.9 HLA E DOENÇAS INFECTANTES

Apesar de avanços na medicina, desenvolvimento de novas drogas e na disponibilidade de antibióticos e vacinas contra muito dos patógenos causadores de enfermidades, as taxas de mortalidade ligadas às doenças infecciosas continuam altas. As doenças infecciosas foram responsáveis por cerca de 26% de toda mortalidade mundial em 2001 (Becker, Hu, Biller-Andorno, 2006).

Atualmente, um grande conjunto de evidências indica uma associação genética entre HLA clássico e importantes doenças infecciosas, como HIV, hepatite, malária, tuberculose, hanseníase, leishmaniose e esquistossomose. Apesar de haver inconsistências na interpretação dos dados para infecções bacterianas e parasitárias,

o papel dos alelos HLA em infecções virais, principalmente HIV e HCV, está bem descrito (Crux, Elahi, 2017). O alto polimorfismo dos genes HLA é normalmente explicado pela vantagem que ele pode conferir a indivíduos heterozigotos, os quais seriam capazes de apresentar uma maior variedade de peptídeos do que indivíduos homozigotos, aumentando então o seu repertório de linfócitos T e aumentando a proteção contra patógenos (Sanchez-Mazas, 2020).

Tian *et al.*, (2017) identificaram em uma análise de GWAS para infecções comuns que muitas doenças mostraram ser influenciadas por diferentes determinantes genéticos. As doenças virais eram principalmente associadas com variações em moléculas HLA de classe I, enquanto doenças bacterianas eram associadas com variações em moléculas de classe II. Essas observações foram consistentes com os mecanismos de apresentação de antígenos pelo MHC, onde os vírus que em sua maioria se replicam dentro de células nucleadas no citosol e produzem antígenos endógenos que são apresentados por classe I, enquanto a maioria dos antígenos produzidos pelas bactérias são encontrados no meio extracelular e são incorporados por endocitose.

1.10 HLA E FARMACOGENÔMICA

Reação adversa à medicamento (RAM) é qualquer reação não relacionada ou não esperada a medicamentos que foram aprovados para uso na dosagem normal. Nos EUA, 6,7 pessoas a cada 100 pacientes têm RAM graves, na China, o número chega a 10% de todas as reclamações relacionadas a RAM (Koomdee *et al.*, 2022). Nos últimos anos, houve um aumento significativo no volume de publicações associando alelos HLA com diferentes tipos de Síndromes de hipersensibilidade a drogas. Em geral, diferentes grupos étnicos possuem diferentes associações genéticas. Essas diferenças podem ser um reflexo de diferentes frequências alélicas como a presença de genes importantes que contribuem para o desenvolvimento de síndromes diferentes (Pavlos, Mallal, Phillips, 2012). Medicamentos ou seus metabólitos reativos são considerados como antígenos estranhos que se ligam a receptores de linfócitos T e ativam ainda mais a resposta imune (Yun *et al.*, 2012).

Potenciais mecanismos foram propostos para explicar a RAM ligada a HLA: o modelo hapteno/pró-hapteno, onde uma droga não reativa se liga diretamente ao TCR ou HLA por uma ligação não covalente, a teoria p-i, onde uma droga se liga ao TCR e ativa

linfócitos T via peptídeo HLA e o modelo de alteração de repertório, em que uma droga se liga no sítio de ligação MHC por ligação não covalente e altera a química do sítio de ligação e o repertório endógeno (Kloypan *et al.*, 2021). Diferentes fenótipos de linfócitos T que interagem com medicamentos estão envolvidos nas RAMs imunomediadas. Medicamentos específicos para células CD4+ e CD8+ com diferentes fenótipos celulares e com perfis de liberação de citocinas são geradas em pacientes hipersensíveis e indivíduos saudáveis expressando marcadores HLA de alto risco. Isso sugere que a natureza da RAM imunomediada pode não depender somente de células citotóxicas, mas também em uma mistura de diferentes populações de linfócitos T (Jaruthamsophon *et al.*, 2022).

Diversos alelos HLA foram associados com RAM, como por exemplo: a presença dos alelos HLA-A*31:01 ou HLA-B*15:02 em pacientes com uso de carbamazepina leva o desenvolvimento de reações adversas cutâneas graves (Genin *et al.*, 2014; Hung *et al.*, 2006), RAM cutâneas provenientes do uso de alopurinol em pacientes com o alelo HLA-B*58:01 (Jeiziner *et al.*, 2021), o alelo HLA-B*57:01 está associado ao aparecimento de uma síndrome que compromete vários órgãos após o uso do antiretroviral abacavir, usado no coquetel anti-HIV (Tangamornsuksan *et al.*, 2015).

1.11 HLA E TRANSPLANTES

Uma das barreiras principais nos transplantes alogênicos é o reconhecimento de antígenos estranhos não próprios no tecido do doador por parte do sistema imune do receptor. Os maiores alvos dessas alorespostas são as moléculas HLA. Qualquer programa de transplante requer uma efetiva interação entre seu laboratório de histocompatibilidade, médios, clínicas, registros de doadores e centros de transplantes (Christiansen, 2010). O fator genético mais importante na determinação do resultado de um transplante é a compatibilidade HLA entre doador e receptor, principalmente entre os genes clássicos de classe I e II (Laperrousaz *et al.*, 2012). A incompatibilidade HLA, entre outros, é um fator de risco para rejeição do enxerto e resultados inferiores de transplantes devido a potencial presença de anticorpos doador específico pré ou recentemente formados (Grutter *et al.*, 2024; Jatana *et al.*, 2023). Em estudo realizado por Ascher *et al.* (1979) com pacientes e doadores idênticos para HLA, a sobrevida geral em dois anos após o transplante foi de 92,6% e a taxa de função do enxerto se manteve em 88,5%, chegando a 79,7% após 8 anos.

Um significativo impacto negativo na sobrevida do enxerto foi observado em um grande estudo retrospectivo realizado por Williams *et al.* (2016) em pacientes americanos que receberam o primeiro transplante renal de doadores falecidos a cada incompatibilidade HLA detectada.

Encontrar um doador compatível varia entre raça, região e na heterogeneidade da população. Em um estudo do banco de doadores americano (NMDP), a probabilidade de encontrar um doador com compatibilidade HLA 8/8 é de 75% para pacientes brancos de descendência europeia, mas somente 46% para pacientes brancos de descendência norte africana ou do oriente médio. Para afro-americanos de qualquer descendência, a probabilidade é de 16 a 19%. (Gragert *et al.*, 2014). No Brasil, são poucos os estudos de frequências HLA em alta resolução e o primeiro trabalho realizado a nível nacional foi publicado por da Silva *et. al.*, (2025).

2 JUSTIFICATIVA

Genotipagens dos genes HLA são realizadas de formas extensas há décadas em diversas populações mundiais. O avanço na biologia molecular, mais precisamente em técnicas de sequenciamento de DNA, possibilitou a determinação em alta resolução das inúmeras variantes do sistema HLA. Não há ampla diversidade de pesquisas das frequências desses alelos no estado e estudos de genética populacionais são escassos no Espírito Santo.

Conhecer a característica desses genes na população do ES levaria a um avanço significativo no conhecimento da população capixaba e serviria como base para futuras pesquisas em diversidade genética, principalmente relacionadas a doenças autoimunes e no aprimoramento da busca de potenciais doadores para transplantes de órgãos e tecidos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Levantar os dados de tipificação HLA de alta resolução a partir de um banco de doadores voluntários de medula óssea do Espírito Santo.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o polimorfismo e a frequência dos genes HLA presentes na população do estado;
- Estratificar a população estudada por grupo étnico autodeclarado;
- Gerar haplótipos HLA de Classe I (HLA-A, -B, -C) e Classe II (HLA-DRB1, -DQA1 e -DQB1) mais comuns e analisar o desequilíbrio de ligação na população;
- Verificar se há a prevalência de genes HLA marcadores de doenças autoimunes.

4 METODOLOGIA

Os resultados das genotipagens HLA de 3101 doadores voluntários de medula óssea do estado do Espírito Santo que se cadastraram no Redome (Registro Brasileiro de Doadores de Medula Óssea) entre os anos 2021 e 2024 foram consultados do banco de dados do laboratório LIG – Biologia Molecular e Imunogenética de Vitória/ES, através de um acordo de compartilhamento de dados. A população do estudo é composta por doadores voluntários com faixa etária limitada até 35 anos para cadastro, de acordo com portaria nacional (BRASIL, 2021). As amostras dos doadores foram coletadas por conveniência em campanhas de doações promovidas pelo Hemocentro do estado e por doações nos hemonúcleos regionais. As identificações de cada doador foram mantidas em sigilo com o uso de codificações únicas. Também foram coletadas as informações referentes à sexo, etnia e idade. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UVV - Universidade Vila Velha com CAAE: 89501825.1.0000.5064. A pesquisa foi registrada com número T011M02-2025MS044.

A amplificação por PCR e o preparo das bibliotecas foram realizados utilizando o kit AllType FASTplex (One Lambda, EUA). Foram amplificados 3 genes de Classe I do sistema HLA: HLA-A, HLA-B e HLA-C e 8 genes de Classe II: HLA-DRB1, HLA-DRB3/4/5, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1 e HLA-DPB1. As bibliotecas foram sequenciadas em plataforma de sequenciamento de nova geração MiSeq (Illumina, EUA). Os arquivos gerados pelo sequenciamento foram analisados com o programa Type Stream Visual v3.0 (One Lambda, EUA) e alinhados com o banco de dados de referência IPD/IMGT-HLA versão 3.53.0 e 3.54.0 para gerar resultados consensos. Devido ao alto grau de polimorfismo dos genes HLA, amostras que não atingiram 100% de cobertura das regiões codificadoras e profundidade de leitura inferior a 100x foram excluídas das análises, gerando uma alta confiabilidade nas variantes identificadas entre alelos. Indivíduos que apresentaram resultados ambíguos que não podem ser resolvidos pelo método de NGS foram excluídos. Resultados ambíguos foram condensados em grupos P e G quando disponíveis. Devido ao alto grau de resultados ambíguos presentes nos genes DRB3/4/5, os mesmos foram excluídos da análise.

Os resultados das genotipagens foram catalogados e as frequências alélicas determinadas usando método de contagem direta. Os haplótipos foram calculados usando o algoritmo de Expectativa-Maximização (EM), implementado pelo programa

Pypop: Python for Population Genomics v1.0.0 (Lancaster *et al.*, 2024), assim como os testes de Equilíbrio Hardy-Weinberg, estimativa de desequilíbrio de ligação e qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os doadores também foram segregados em 6 grupos de acordo com a etnia autodeclarada: branca, parda, negra, amarela, indígena e ND (não definido/não informado) e agrupados sem segregação (grupo geral).

5 RESULTADOS

5.1 Características populacionais

Dos dados coletados no estudo, 33,18% eram referentes a pessoas do sexo masculino, enquanto 66,82% do sexo feminino. Em relação aos grupos étnicos, 1,67% das pessoas se declararam como amarelas; 38,92% se declararam como brancas; 0,16% como indígenas; 2,12% não declararam cor ou etnia; 14,35% como negras e 42,76% como pardas. A distribuição por faixa etária foi: 31,73% tinham entre 18-22 anos de idade; 31,18% entre 23-27 anos de idade; 22,54% entre 28-32 anos de idade e 14,54% tinham entre 33-35 anos de idade.

5.2 Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Os resultados dos testes da probabilidade do Equilíbrio de Hardy-Weinberg realizados em cada *locus* estão sumarizados na tabela 2. Nos *loci* HLA-DQA1, HLA-DPA1 e HLA-DPB1 foram observados desvios significativos do EHW ($p < 0,05$). Os testes foram repetidos com os alelos em 2 campos (tabela 3).

Tabela 2 - Valores de p da probabilidade dos testes do Equilíbrio de Hardy-Weinberg em cada *locus* em resultados em três campos. Em negrito, valores que desviaram significativamente.

<i>Locus</i>	Homozigotos				Heterozigotos			
	Observado	Esperado	X ²	p	Observado	Esperado	X ²	p
A	259	242,11	1,18	0,277	2847	2863,89	0,10	0,752
B	239	228,04	0,53	0,468	2867	2877,96	0,04	0,838

C	96	100,23	0,18	0,672	3010	3005,77	0,01	0,938
DRB1	150	127,89	3,82	0,050	2956	2978,11	0,16	0,685
DQA1	327	289,57	4,84	0,027	2779	2816,43	0,50	0,480
DQB1	306	285	1,55	0,213	2800	2821	0,16	0,692
DPA1	1511	1410,7	7,13	0,007	1595	1695,3	5,93	0,014
DPB1	424	280,62	73,26	0,000	2682	2825,38	7,28	0,007

Tabela 3 - Valores de p da probabilidade dos testes do Equilíbrio de Hardy-Weinberg em cada *locus* em resultados em dois campos. Em negrito, valores que desviaram significativamente.

<i>Locus</i>	Homozigotos				Heterozigotos			
	Observado	Esperado	X ²	p	Observado	Esperado	X ²	p
A	261	244,93	1,05	0,304	2840	2856,07	0,09	0,763
B	248	239	0,34	0,560	2853	2862	0,03	0,866
C	96	101,37	0,28	0,594	3005	2999,63	0,01	0,921
DRB1	152	134,04	2,41	0,120	2949	2966,96	0,11	0,741
DQA1	384	351,98	2,91	0,087	2717	2749,02	0,37	0,541
DQB1	307	289,78	1,02	0,311	2794	2811,22	0,11	0,745
DPA1	1586	1486,48	6,66	0,009	1515	1614,52	6,13	0,013
DPB1	489	310,48	102,65	0,000	2612	2790,52	11,42	0,000

5.3 Frequências alélicas encontradas

No geral, 625 alelos distintos foram encontrados nas 6 populações caracterizadas. O número total de alelos HLA encontrados em cada população está descrito na Tabela 4. Em todas as populações, o maior número de alelos distintos foi observado no HLA-

B, enquanto o menor número total em todas as populações foi encontrado no HLA-DQB1, com exceção das populações Amarela e ND, onde o gene menos diverso foi o HLA-DPA1. Devido ao baixo número amostral, as frequências alélicas da população indígena não puderam ser calculadas.

Tabela 4 - Número de alelos HLA distintos por população

Número de alelos distintos (k)								
População	HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQA1	HLA-DQB1	HLA-DPA1	HLA-DPB1
Amarela	31	23	42	37	17	17	11	30
Negra	52	43	81	58	27	22	25	54
Parda	70	51	113	70	34	29	31	75
ND	35	25	48	40	21	16	12	32
Branca	72	52	112	71	35	29	30	67
Geral	95	77	146	90	43	38	42	94

5.4 Frequências de Classe I

HLA-A:

O alelo HLA-A*02:01:01 foi o mais comum encontrados nas populações estudadas, com uma frequência geral de 0,210. O HLA-A*01:01:01 foi o segundo alelo mais frequente observado com uma frequência de 0,085. Outros alelos comuns do gene HLA-A* foram o HLA-A*03:01:01 (0,081), HLA-A*24:02:01 (0,077) e HLA-A*23:01:01 (0,042). 34 alelos diferentes foram encontrados somente uma vez nas populações. A listagem total dos alelos está descrita no apêndice A.

HLA-C:

No geral, o HLA-C*04:01:01 foi o alelo mais comum encontrado nas populações, com uma frequência de 0,179, seguido do alelo HLA-C*07:01:01 com frequência de 0,093. Outros alelos comuns encontrados foram o HLA-C*07:02:01 (0,083), HLA-C*06:02:01

(0,077) e o HLA-C*12:03:01 (0,051). O alelo HLA-C*01:02:01 foi encontrado com uma frequência de 0,057 na população Amarela, duas vezes maior do que na população Branca (0,026) e sete vezes maior do que a população Negra (0,008). A listagem total dos alelos está descrita no apêndice B.

HLA-B:

Globalmente, os alelos HLA-B*35:01:01, HLA-B*51:01:01 e HLA-B*07:02:01 foram os alelos mais comuns identificados com uma frequência de 0,065. Outros alelos frequentes foram os HLA-B*44:03:01 (0,056) e o HLA-B*08:01:01 (0,049). O alelo HLA-B*15:01:01 teve frequência de 0,032 na população Branca, 3,5 vezes mais que na população Amarela (0,009) e 2,9 vezes mais do que na população Negra (0,011). O alelo HLA-B*42:01:01 teve frequência 6,2 vezes maior na população Negra do que na população Branca. Os alelos encontrados estão descritos no apêndice C.

5.5 Frequências de Classe II

HLA-DRB1:

Os cinco alelos mais frequentes encontrados foram o HLA-DRB1*07:01:01 com frequência de 0,096 com contagem total de 600, HLA-DRB1*15:01:01 (0,071), HLA-DRB1*13:01:01 (0,067), HLA-DRB1*01:01:01 (0,060) e o HLA-DRB1*03:01:01 (0,054). O alelo HLA-DRB1*15:03:01 foi o mais comum encontrado na população Negra, 5 vezes mais que no grupo Branca (0,103 e 0,024). O alelo HLA-DRB1*11:01:02 foi o terceiro alelo mais frequente da população Negra (0,053), já na população Amarela 0,009, 0,012 na população Branca e 0,028 na população Parda. A lista completa dos alelos e suas frequências está no apêndice D.

HLA-DQA1:

43 alelos distintos foram encontrados. O HLA-DQA1*01:02:01 foi o alelo mais comum identificado em todas as populações, com frequência geral de 0,194, seguido dos alelos HLA-DQA1*05:05:01 (0,127), HLA-DQA1*02:01:01 (0,090), HLA-

DQA1*01:03:01 (0,075) e HLA-DQA1*03:01:01 (0,074). O apêndice E descreve todos os alelos encontrados e suas frequências.

HLA-DQB1:

Nas populações Amarela e ND, o gene HLA-DQB1 teve o menor número de alelos encontrados. No geral, os alelos mais comuns identificados foram o HLA-DQB1*05:01:01 (0,158), HLA-DQB1*06:02:01 (0,131), HLA-DQB1*03:01:01 (0,117), HLA-DQB1*03:02:01 (0,092) e HLA-DQB1*02:02:01 (0,085). O apêndice F lista todos os alelos identificados e suas frequências.

HLA-DPA1:

Com exceção das populações Amarela e ND, o gene HLA-DPA1 teve o menor número de polimorfismos encontrados: 42. O alelo HLA-DPA1*01:03:01 teve a maior frequência encontrada: 0,652, seguido dos alelos HLA-DPA1*02:01:01 (0,143), HLA-DPA1*02:02:02 (0,071), HLA-DPA1*02:01:08 (0,031) e HLA-DPA1*03:01:01 (0,020). O alelo HLA-DPA1*02:01:08 foi encontrado 4,4 vezes mais na população Negra do que na população Branca (0,062 e 0,014). Os dados estão descritos no apêndice G.

HLA-DPB1:

No total, o alelo DPB1*04:01:01 foi o mais frequente com 0,221. Os alelos HLA-DPB1*02:01:02 e HLA-DPB1*01:01:01 foram o segundo e terceiro mais comuns com frequência 0,121 e 0,089 respectivamente. O apêndice H lista os alelos encontrados e suas frequências.

5.6 Haplótipos

Haplótipos de Classe I (HLA-A:B:C)

Ao analisar as populações do estudo como um todo, o haplótipo de Classe I mais frequente encontrado foi o haplótipo HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01 com frequência de 0,026. Esse haplótipo também foi o mais frequente encontrado nas populações brancas, ND e parda. A população amarela teve como haplótipo de Classe I mais comum o haplótipo HLA-A*24:02:01~HLA-

B*07:02:01~HLA-C*07:02:01 com frequência de 0,028. Já a população negra teve como haplótipo de Classe I mais comum o haplótipo HLA-A*03:01:01~HLA-B*07:02:01~HLA-C*07:02:01 com frequência de 0,020. A relação haplótipos de Classe I mais comuns encontrados em cada população e suas frequências está descrita na tabela 5.

Tabela 5 - Haplótipos de Classe I mais comuns encontrados em cada população e sua frequência.

População	Haplótipo mais comum	Frequência
Geral	HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01	0,026
Amarela	HLA-A*24:02:01~HLA-B*07:02:01~HLA-C*07:02:01	0,028
Negra	HLA-A*03:01:01~HLA-B*07:02:01~HLA-C*07:02:01	0,020
Parda	HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01	0,025
ND	HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01	0,037
Branca	HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01	0,033

Haplótipos de Classe II (HLA-DRB1:DQA1:DQB1)

O haplótipo HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01 foi o mais comum encontrado nas populações agrupadas, com frequência de 0,073. Esse mesmo haplótipo também foi o mais comum na população branca e parda. Os grupos ND e amarelo tiveram o haplótipo HLA-DRB1*15:01:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01 como o mais frequente, enquanto a população negra teve o HLA-DRB1*15:03:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01 como o mais comum. A

tabela 6 mostra os haplótipos de Classe II mais comuns para cada população e suas frequências.

Tabela 6 - Haplótipos de Classe II mais comuns encontrados em cada população e sua frequência.

População	Haplótipo mais comum	Frequência
Geral	HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01	0,073
Amarela	HLA-DRB1*15:01:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01	0,096
Negra	HLA-DRB1*15:03:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01	0,100
Parda	HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01	0,073
ND	HLA-DRB1*15:01:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01	0,060
Branca	HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01	0,077

5.7 Estimativa de desequilíbrio de ligação (LD)

Frequências haplotípicas são estimadas usando o algoritmo iterativo de Expectativa-Maximização (EM) (Dempster *et. al.* 1977; Excoffier, Slatkin, 1995). Diversas condições iniciais são usadas para minimizar a possibilidade de o ponto de máxima local ser alcançado pelas iterações da EM. As frequências haplotípicas reportadas são aquelas que correspondem ao maior logaritmo da probabilidade amostral encontrada sobre as diferentes condições iniciais.

Para cada par de *locus*, a medida de Desequilíbrio de Ligação (LD) total é apresentada na tabela 7. D' (Hendrick, 1987) avalia a contribuição para o LD de pares de alelos específicos pelo produto de suas frequências alélicas. Os resultados totais de LD

medem a força de associação entre pares de *loci* vizinhos e não vizinhos. Os valores padrões de D' compreendem de 0 a 1. 0 refere-se a equilíbrio de ligação e valores positivos indicam associações; valores $>0,8$ sugerem uma forte associação. Há uma forte relação negativa entre as medidas de LD, assim como a fração de recombinação, e a distância física separando os *loci* no cromossomo (Creary *et. al.*, 2021).

Tabela 7 - Valores estatísticos de estimativas de LD

Par de alelo	D'
A:C	0,417
A:B	0,517
A:DRB1	0,391
A:DQA1	0,310
A:DQB1	0,296
A:DPA1	0,292
A:DPB1	0,322
C:B	0,897
C:DRB1	0,456
C:DQA1	0,357
C:DQB1	0,352
C:DPA1	0,255
C:DPB1	0,295
B:DRB1	0,581
B:DQA1	0,490
B:DQB1	0,488
B:DPA1	0,342

B:DPB1	0,403
DRB1:DQA1	0,957
DRB1:DQB1	0,940
DRB1:DPA1	0,362
DRB1:DPB1	0,417
DQA1:DQB1	0,952
DQA1:DPA1	0,242
DQA1:DPB1	0,284
DQB1:DPA1	0,234
DQB1:DPB1	0,296
DPA1:DPB1	0,880

6 DISCUSSÃO

As características populacionais da amostra estudada variaram quando comparadas com os dados obtidos pelo último censo (IBGE, 2022), onde 48,78% da população do Espírito Santo era masculina e 51,22% era feminina. No presente estudo, apenas 33,18% das pessoas eram do sexo masculino e 66,82% do sexo feminino. As genotipagens foram realizadas em amostras coletadas a partir de campanhas de doações em hemocentros e hemonúcleos do estado, tornando a amostragem de uma fonte que é convenientemente acessível. Essa amostragem, no entanto, não é representativa da população do estado como um todo. Além disso, há uma baixa representatividade de indivíduos do sul do ES, diminuindo ainda mais a característica genotípica total do estado.

A população brasileira é caracterizada por alto nível de miscigenação, tendo em sua composição: ampla ancestralidade europeia com altos níveis observados no sul do país, ampla ancestralidade africana sendo mais frequente no leste e nativa americana principalmente na região noroeste do Brasil (Ruiz-Linares *et. al.*, 2014). O IBGE classifica a população brasileira baseada na “cor ou raça” autodeclarada. Essas categorias de cores são normalmente usadas como termos para ancestralidade, e apesar de que se baseiam em complexas percepções fenotípicas (branca, parda, negra, amarela e indígena), a cor da pele é um termo mais relevante do que usar um termo mais ambíguo como raça (Boquett *et. al.*, 2020). Essa alta miscigenação pôde ser observada também na população do estudo, onde 38,92% se declararam como brancas; 0,16% como indígenas; 2,12% não declararam cor ou etnia; 14,35% como negras e 42,76% como pardas. A maioria da população estudada era jovem e se encaixa na faixa etária de 18-27 anos de idade. O cadastro como doador voluntário de medula óssea no Brasil somente é permitido para pessoas até 35 anos (BRASIL, 2021).

O sequenciamento de nova geração (NGS) possui alta capacidade em sequenciar de forma precisa toda região genômica do sistema HLA. O NGS possui um potencial facilitador para a genotipagem de alta resolução através da diminuição da ambiguidade geral dos resultados finais devido a regiões de sequenciamento mais extensas (Glotov *et. al.*, 2018) quando comparado com métodos antigos como o sequenciamento de Sanger. Ainda assim, resultados ambíguos podem ser gerados e a exclusão dos resultados que não puderam ser solucionados pela metodologia pode

ter reduzido a expressão de frequências de alelos raros e pouco representados nas populações.

Nos *loci* HLA-DQA1, HLA-DPA1 e HLA-DPB1 foram observados desvios significativos do EHW ($p < 0,05$). O princípio de Hardy-Weinberg define a relação entre as frequências alélicas e as contagens de genótipos em gerações sucessivas e prediz que em uma população com reprodução aleatória de tamanho infinito, as frequências alélicas e genotípicas devem permanecer constantes de uma geração a outra na ausência de fatores evolutivos. Vários fatores podem resultar em desvios do EHW em populações amostrais. Os dois fatores principais são consanguinidade e miscigenação populacional, além da ocorrência de novas mutações, deriva genética, seleção natural e artefatos metodológicos como viés de seleção e erros de genotipagens (Piel *et. al.*, 2015).

Uma possível causa do desvio encontrado seria devido à alta natureza polimórfica dos genes HLA. Não é incomum de pesquisadores encontrar 20 a 30 alelos ou mais em grupo amostral (Chen *et. al.*, 1999), fato comum em estudos com resultados HLA reportados com 3 ou 4 campos. Uma análise das frequências HLAs de 200 populações mundiais realizadas por Arrieta-Bolaños, Hernández-Zaragoza, Barquera (2023) mostrou que 5% dos dados de Classe I e 10% de Classe II das populações não se encaixavam no EHW. Esses desvios foram em um dos *loci* e em resultados com maiores resoluções (3 ou 4 campos). A repetição do EHW usando resultados alélicos em dois campos foi capaz de corrigir os desvios observados somente para o *locus* HLA-DQA1. Os dados foram revisados para excluir a possibilidade de erros de genotipagens. Certos desvios também poderiam ser atribuídos ao excesso de genótipos homozigotos ou heterozigotos em alguns *loci*. O tamanho amostral dos grupos negro e amarelo impediu uma comparação dos valores estatísticos de genótipos homozigotos e heterozigotos com a amostra total combinada. É possível ainda, que eventos demográficos, mesmo em menor escala, podem estar acontecendo, afetando a característica genotípica da população já miscigenada do estado. Uma examinação se os desvios encontrados surgiram de efeitos migratórios ou demográficos são de interesse, mas fora do objetivo principal deste trabalho.

O alelo HLA-A*02:01:01 foi o mais comum encontrados em todas as populações do estudo e foi classificado por Sanches-Mazas, Nunes (2024) como muito frequente (>20%) em diversas populações mundiais. Os alelos HLA-A*03:01:01 e HLA-

A*01:01:01 também estão presentes como os alelos mais comuns em todas as populações estudadas. Certos alelos HLA-A são mais comuns na população negra do estado. O alelo HLA-A*23:01:01 foi encontrado com uma frequência elevada (0,066) em negros, mas com frequência reduzida no grupo branca (0,028), assim como o alelo HLA-A*23:17:01, com frequência de 0,021 na população negra e 0,002 na população branca e 0,009 na amarela e o alelo HLA-A*74:01:01 com frequência de 0,029 na população negra e 0,008 na branca.

Os genes HLA-B foram os mais polimórficos encontrados no estudo com 146 alelos distintos em todas as populações e são os mais polimórficos de todo o sistema HLA (Robinson, Barker, Marsh, 2024). 22 subtipos diferentes do alelo HLA-B*15 foram descritos no estudo, desde alelos raros, como o HLA-B*15:695 (um único indivíduo na população parda) até alelos muito comuns como o HLA-B*15:01:01 que foi encontrado em todas as populações. Os alelos HLA-B*35:01:01, HLA-B*51:01:01, HLA-B*07:02:01 e HLA-B*44:03:01 foram os mais comuns encontrados em todos os grupos estudados com frequências maiores que 0,056. O alelo HLA-B*35:03:01 teve frequência >0,019 nos grupos, com exceção da população negra, que teve frequência de 0,007 para esse alelo. O HLA-B*51 é um marcador da síndrome de Behçet, mas marcadores genéticos não são muito úteis no diagnóstico da síndrome. Em vez disso, é considerado um fator importante na determinação dos fenótipos clínicos nessa condição heterogênea (Takeno, 2022). Esse alelo é um dos mais comuns encontrados na população do ES. A espondilite anquilosante (EA) apresenta uma forte associação com o HLA-B*27 (Akkoç *et al.*, 2017). Esse alelo foi identificado com uma frequência total de 0,022 na população do ES, e seu alelo mais comum, o HLA-B*27:05:02, encontrado em todos os grupos, sendo mais prevalente na população branca.

Para o *locus* HLA-C, o alelo mais comum em todas as populações foi o HLA-C*04:01:01. Os grupos alélicos mais polimórficos foram do HLA-C*04 e HLA-C*07 com 10 subtipos diferentes cada, compreendendo cerca de 38% de todos os alelos identificados do *locus* HLA-C. Certos alelos também possuem frequências variadas em determinados grupos étnicos. O alelo HLA-C*02:10:01 possui predominância nos grupos negra e parda (0,046 e 0,031) e reduzida frequência no grupo branca (0,014). O HLA-C*15:02:01 possui frequência de 0,028 a 0,029 em todos os grupos, com exceção da população amarela, onde apresenta frequência de 0,009. A psoríase é uma doença cutânea crônica imuno mediada que é estimada de afetar 2-4% da

população ocidental e o alelo HLA-C*06:02 está presente em 47-64% dos pacientes com psoríase. Esse alelo aumenta o risco em desenvolver a doença em 9-23 vezes (Li *et. al.*, 2016). No ES, o alelo HLA-C*06:02:01 está presente com uma frequência de 0,077, sendo a população amarela a com maior frequência desse alelo, com 0,105.

O alelo HLA-DRB1*07:01:01 foi o mais comum identificado no ES e nas populações branca e parda. O alelo HLA-DRB1*07 também foi o mais comum encontrado em genotipagens de 3542 doadores voluntários de medula óssea na população da cidade de Bauru, São Paulo, em estudo realizado por Salvadori, Santana, Marcos (2014). Na população negra do ES, o alelo HLA-DRB1*15:03:01 foi o mais comum, 2 vezes mais do que na população parda e 5 vezes mais do que na população branca e amarela. A Artrite Reumatoide (AR) é uma desordem autoimune e está associada à presença do HLA-DRB1*04 e seus subtipos (Fugger, Svejgaard, 2000). Esses marcadores estão presentes em cerca de 11% da população do ES. Os alelos DRB1*03 e DRB1*04 são os fatores de risco HLA mais comumente reconhecidos para Diabetes tipo 1 (Noble, 2024), sendo os subtipos HLA-DRB1*03 com prevalência total de 0,088 na população do estado.

43 alelos distintos foram encontrados para o gene HLA-DQA1 sendo o HLA-DQA1*01:02:01 o mais frequente em todas as populações estudadas com frequências de 0,170 na população branca até 0,251 na população negra. Esse alelo foi o mais comum encontrado em 173 coreanos em estudo realizado por Baek *et. al.*, (2021). O alelo HLA-DQA1*05:05:01 foi o segundo alelo mais comum encontrado também em todas as populações do ES, com frequências entre 0,117 e 0,139. Esse alelo foi encontrado em 4,5% da população croata em estudo realizado por Tokić *et. al.*, (2020).

Os alelos de HLA-DQB1 tiveram como o mais frequente na população negra o alelo HLA-DQB1*06:02:01 com frequência 0,188. Nos outros grupos, o alelo HLA-DQB1*05:01:01 foi o mais comum com frequências de 0,155 a 0,173. Frequências semelhantes às encontradas por Vianna *et. al.*, (2020) em amostras de doadores voluntários de medula óssea no estado do Rio de Janeiro. O alelo HLA-DQB1*03:01:01 foi encontrado com frequência de 0,073 na população negra e cerca de duas vezes mais nas populações branca e amarela (0,144 e 0,134). O alelo HLA-DQB1*05:319 foi encontrado e descrito pela primeira vez na literatura em um indivíduo dentro da população branca do estado do ES (Barker *et. al.*, 2023). A mais forte e mais

bem caracterizada susceptibilidade genética à Doença celíaca são os genes de classe II HLA-DQ2 e DQ8 (Brown *et al.*, 2019), sendo o DQ8 caracterizado pela determinação molecular HLA-DQB1*03:02:01. Os alelos HLA-DQ2 e seus subtipos (HLA-DQB1*02:01:01 e HLA-DQB1*02:02:01) estão presentes em 15,8% da população do ES e o alelo HLA-DQB1*03:02:01 em 9,2%.

O gene HLA-DPA1, diferentemente dos outros genes abordados até o momento possui uma característica particular que é a enorme prevalência de um único alelo na população. O alelo HLA-DPA1*01:03:01 é encontrado em mais de 65% da população do estado e varia entre menor frequência na população negra (0,512) e maior frequência na população branca (0,719). Esse alelo está presente com frequência de 0,836 em população de origem russa no banco de dados internacional HLA alleles (Gonzalez-Galarza *et. al.*, 2020). Esse gene se caracteriza por alta homozigose, onde vários indivíduos apresentam cópias repetidas desses alelos. O grupo parda possui frequência 0,031 para o alelo HLA-DPA1*02:01:08 enquanto a população branca possui 0,014 e a negra 0,062, mostrando novamente a alta miscigenação da população do estado.

O alelo DPB1*04:01:01 foi o mais frequente na população geral com frequência 0,222, seguido dos alelos HLA-DPB1*02:01:02 (0,121) e HLA-DPB1*01:01:01 (0,089). O alelo HLA-DPB1*01:01:01 foi o segundo alelo mais comum na população negra com frequência 0,161, frequência semelhante à de populações de origem africana como por exemplo: camaronesa (0,174), queniana (0,203) e sul africana (0,285) (Gonzalez-Galarza *et. al.*, 2020). Nos outros grupos do estado, esse alelo teve frequência de 0,089 na população parda, 0,058 na população branca e 0,067 na população amarela.

O haplótipo de Classe I mais frequente encontrado foi o haplótipo HLA-A*01:01:01~HLA-B*08:01:01~HLA-C*07:01:01 com frequência de 0,026. Esse haplótipo também foi o mais comum encontrado em diversos estados brasileiros em trabalho realizado por Boquett *et. al.*, (2023), quando comparados somente os genes HLA-A e HLA-B. O haplótipo HLA-A*24:02:01~HLA-B*07:02:01~HLA-C*07:02:01 com frequência de 0,028 foi o mais comum da população amarela e a população negra teve como haplótipo de Classe I mais comum o haplótipo HLA-A*03:01:01~HLA-B*07:02:01~HLA-C*07:02:01 com frequência de 0,020.

Para os genes de Classe II, o haplótipo mais comum encontrado na população do estado como um todo foi o HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01. As populações ND e amarela que tiveram os haplótipos HLA-DRB1*15:01:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01 como o mais frequente, a população negra com o haplótipo HLA-DRB1*15:03:01~HLA-DQA1*01:02:01~HLA-DQB1*06:02:01 e a população branca e parda com o HLA-DRB1*07:01:01~HLA-DQA1*02:01:01~HLA-DQB1*02:02:01. A narcolepsia está fortemente associada em caucasianos e japoneses com o haplótipo DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (Alaez *et al.*, 2008), no estado do ES esse haplótipo está presente em 6,4% da população e é o haplótipo de Classe II mais comum dos grupos amarela e ND.

7 CONCLUSÃO

Foi possível caracterizar a diversidade dos genes HLA na população do Espírito Santo. Foi demonstrado que existem padrões de prevalência de alelos e haplótipos, com uma estrutura genética marcada pela miscigenação das ancestralidades europeia e africana.

As genotipagens baseadas em tecnologias de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) possuem grande poder em caracterizar o grande número de polimorfismos HLA de forma precisa em uma determinada população, no entanto, um número amostral maior de determinados grupos étnicos pouco representados no estado, como por exemplo o amarelo e indígena, poderia nos trazer informações mais completas do perfil HLA da população capixaba.

Foi gerada a primeira tabela de referência de frequências HLA de alta resolução para a população do Espírito Santo, uma ferramenta de grande valor para a área de histocompatibilidade e transplantes. Este trabalho representa um avanço significativo no conhecimento da população brasileira e fornece uma base sólida para futuras pesquisas que explorem a relação entre o perfil HLA e a susceptibilidade a doenças na população capixaba. Além disso, os dados detalhados das frequências HLA da população e as informações deste estudo poderão ser úteis em estudos futuros em diversidade genética, risco de doenças, farmacogenética, doenças autoimunes, antropologia e no aprimoramento da busca de potenciais doadores para transplantes de órgãos e tecidos.

8 REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. AND LICHTMAN, A.H. (2003) Cellular and molecular immunology. 5th Edition, Saunders, Philadelphia.

ABBAS AK, LICHTMAN AH, PILLAI S, eds. *Imunologia Celular e Molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

AKKOÇ N, YARKAN H, KENAR G, KHAN MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):26. doi: 10.1007/s11926-017-0654-8. PMID: 28386763.

ALAEZ C, LIN L, FLORES-A H, VAZQUEZ M, MUNGUÍA A, MIGNOT E, HARO R, BAKER H, GORODEZKY C. Association of narcolepsy-cataplexy with HLA-DRB1 and DQB1 in Mexican patients: a relationship between HLA and gender is suggested. *BMC Med Genet*. 2008 Aug 15;9:79. doi: 10.1186/1471-2350-9-79. PMID: 18706091; PMCID: PMC2533302.

ALI AA, KHALID KE, MOHAMMED SE, AKHTAR MS, SAEED OK. Association of Human Leukocyte Antigen (HLA) class II (*DRB1* and *DQB1*) alleles and haplotypes with Rheumatoid Arthritis in Sudanese patients. *Front Immunol*. 2023 Jun 22;14:1178546. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178546. PMID: 37426636; PMCID: PMC10324672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37426636/>

ÁLVARO-BENITO M, FREUND C. Revisiting nonclassical HLA II functions in antigen presentation: Peptide editing and its modulation. *HLA*. 2020 Oct;96(4):415-429. doi: 10.1111/tan.14007. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32767512.

ANAYA JM, SHOENFELD Y, ROJAS-VILLARRAGA A, LEVY RA, CERVERA R. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. PMID: 29087650.

APCHER S, DASKALOGIANNI C, LEJEUNE F, MANOURY B, IMHOOS G, HESLOP L, FÅHRAEUS R. Major source of antigenic peptides for the MHC class I pathway is produced during the pioneer round of mRNA translation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 12;108(28):11572-7. doi: 10.1073/pnas.1104104108. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709220; PMCID: PMC3136330.

ARRIETA-BOLAÑOS E, HERNÁNDEZ-ZARAGOZA DI, BARQUERA R. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. *Front. Genet.* 14:866407. doi: 10.3389/fgene.2023.866407. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2023.866407/full>

ASCHER NL, SIMMONS RL, NOREEN H, VANHOOK J, HOWARD RJ, SUTHERLAND DE, NAJARIAN JS. 100 HLA-identical sibling transplants. Prognostic factors other than histocompatibility. *Ann Surg.* 1979 Feb;189(2):209-16. doi: 10.1097/00000658-197902000-00013. PMID: 371556; PMCID: PMC1397029.

BAEK IC, CHOI EJ, SHIN DH, KIM HJ, CHOI H, KIM TG. Allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, and -DPB1 by next generation sequencing-based typing in Koreans in South Korea. *PLoS One.* 2021 Jun 21;16(6):e0253619. doi: 10.1371/journal.pone.0253619. PMID: 34153078; PMCID: PMC8216545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153078/>

BARD JAM, GOODALL EA, GREENE ER, JONSSON E, DONG KC, MARTIN A. Structure and Function of the 26S Proteasome. *Annu Rev Biochem.* 2018 Jun 20;87:697-724. doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-011931. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29652515; PMCID: PMC6422034.

BARKER D, MACCARI G, GEORGIU X, COOPER M, FLICEK P, ROBINSON J, MARSH SGE. The IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research.* (2023) 51 (D1):D948-955.

BECKER K, HU Y, BILLER-ANDORNO N. Infectious diseases - a global challenge. *Int J Med Microbiol.* 2006 Aug;296(4-5):179-85. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.12.015. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446113; PMCID: PMC7110219.

BEGUM M, SATTAR H, HAQ SA, ISLAM MN, SAHA SK, HASSAN MM, SAHA R, KABIR MS. Study on association of human leukocyte antigen-DRB1 alleles amongst Bangladeshi patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2018 Aug;21(8):1543-1547. doi: 10.1111/1756-185X.13291. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29624881. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624881/>

BÉNARROCH P, YILLAM M, RAPOSO G, ITO K, MIWA K, GEUZE HJ, PLOEGH HL. How MHC class II molecules reach the endocytic pathway. *EMBO J*. 1995 Jan 3;14(1):37-49. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb06973.x. PMID: 7530198; PMCID: PMC398050.

BIKOFF EK, HUANG LY, EPISKOPOU V, VAN MEERWIJK J, GERMAIN RN, ROBERTSON EJ. Defective major histocompatibility complex class II assembly, transport, peptide acquisition, and CD4+ T cell selection in mice lacking invariant chain expression. *J Exp Med*. 1993 Jun 1;177(6):1699-712. doi: 10.1084/jem.177.6.1699. PMID: 8098731; PMCID: PMC2191043.

BLUM JS, WEARSCH PA, CRESSWELL P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:443-73. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095910. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23298205; PMCID: PMC4026165.

BOOK L, ZONE JJ, NEUHAUSEN SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):377-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07238.x. PMID: 12591058. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12591058/>

BOQUETT JA, BISSO-MACHADO R, ZAGONEL-OLIVEIRA M, SCHÜLER-FACCINI L, FAGUNDES NJR. HLA diversity in Brazil. *HLA*. 2020 Jan;95(1):3-14. doi: 10.1111/tan.13723. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31596032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596032/>

BOQUETT JA, VIANNA FSL, FAGUNDES NJR, SCHROEDER L, BARBIAN M, ZAGONEL-OLIVEIRA M, ANDREIS TF, PÔRTO LCMS, CHIES JAB, SCHULER-FACCINI L, ASHTON-PROLLAP, ROSSET C. HLA haplotypes and differential regional mortality caused by COVID-19 in Brazil: an ecological study based on a large bone marrow donor bank dataset. *An Acad Bras Cienc*. 2023 Oct 13;95(3):e20220801. doi: 10.1590/0001-3765202320220801. PMID: 37851747. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851747/>

BOWNESS P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:29-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112110. PMID: 25861975.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 685. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 16 jun. 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/Saes/2021/prt0685_18_06_2021.html

BRAUN J, SIEPER J. Fifty years after the discovery of the association of HLA B27 with ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003102. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003102. PMID: 37652557; PMCID: PMC10476136.

BROWN MA, PILE KD, KENNEDY LG, CALINA A, DARKE C, BELL J, WORDSWORTH BP, CORNÉLIS F. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis*. 1996 Apr;55(4):268-70. doi: 10.1136/ard.55.4.268. PMID: 8733445; PMCID: PMC1010149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733445/>

BROWN NK, GUANDALINI S, SEMRAD C, KUPFER SS. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct;114(10):1587-1592. doi: 10.14309/ajg.0000000000000310. PMID: 31274511.

BUKUR J, JASINSKI S, SELIGER B. The role of classical and non-classical HLA class I antigens in human tumors. *Semin Cancer Biol*. 2012 Aug;22(4):350-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.003. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22465194.

CHEN JJ, HOLLENBACH JA, TRACHTENBERG EA, JUST JJ, CARRINGTON M, RØNNINGEN KS, BEGOVICH A, KING MC, MCWEENEY S, MACK SJ, ERLICH HA, THOMSON G. Hardy-Weinberg testing for HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1, and DPB1) *loci* in 26 human ethnic groups. *Tissue Antigens*. 1999 Dec;54(6):533-42. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540601.x. PMID: 10674966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10674966/>

CHEN L, TSAI TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Apr;178(4):854-862. doi: 10.1111/bjd.16083. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29072309.

CHRISTIANSEN, F. T. (2010). HLA and transplantation – the role of the histocompatibility laboratory. *Pathology*, 42, S46. doi:10.1097/01268031-201042001-00087

COENEN MJ, GREGERSEN PK. Rheumatoid arthritis: a view of the current genetic landscape. *Genes Immun*. 2009 Mar;10(2):101-11. doi: 10.1038/gene.2008.77. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18987647; PMCID: PMC2730780.

COSTA MS, PEGORARO GP, SILVA CSF, SCHNEIDER A, SCHADOCK I, BOTELHO FT, et al. Association of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 risk alleles to intestinal injury and serology in patients with celiac disease. *Rev Nutr*. 2024;37:e220188.

<https://doi.org/10.1590/1678-9865202437e220188>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rn/a/8PkBqQRtqkTcqSXTTFM9wCj/?format=html&lang=en>

CREARY LE, SACCHI N, MAZZOCCO M, MORRIS GP, MONTERO-MARTIN G, CHONG W, BROWN CJ, DINOU A, STAVROPOULOS-GIOKAS C, GORODEZKY C, NARAYAN S, PERIATHIRUVADI S, THOMAS R, DE SANTIS D, PEPPERALL J, ELGHAZALI GE, AL YAFEI Z, ASKAR M, TYAGI S, KANGA U, MARINO SR, PLANELLES D, CHANG CJ, FERNÁNDEZ-VIÑA MA. High-resolution HLA allele and haplotype frequencies in several unrelated populations determined by next generation sequencing: 17th International HLA and Immunogenetics Workshop joint report. *Hum Immunol*. 2021 Jul;82(7):505-522. doi: 10.1016/j.humimm.2021.04.007. Epub 2021 May 24. PMID: 34030896; PMCID: PMC8315142.

CRUX NB, ELAHI S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? *Front Immunol*. 2017 Jul 18;8:832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832. PMID: 28769934; PMCID: PMC5513977.

DEBEBE BJ, BOELEN L, LEE JC; IAVI PROTOCOL C INVESTIGATORS; THIO CL, ASTEMBORSKI J, KIRK G, KHAKOO SI, DONFIELD SM, GOEDERT JJ, ASQUITH B. Identifying the immune interactions underlying HLA class I disease associations. *Elife*. 2020 Apr 2;9:e54558. doi: 10.7554/eLife.54558. PMID: 32238263; PMCID: PMC7253178.

DEMPSTER, A. P., LAIRD, N. M., AND RUBIN, D. B. Maximum Likelihood from Incomplete Data Via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 39(1):1–38, 1977. doi:10.1111/j.2517-6161.1977.tb01600.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/jrsssb/article/39/1/1/7027539?login=false>

DENDROU CA, PETERSEN J, ROSSJOHN J, FUGGER L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 May;18(5):325-339. doi: 10.1038/nri.2017.143. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29292391.

DHOLAKIA, D., KALRA, A., MISIR, B.R. et al. HLA-SPREAD: a natural language processing based resource for curating HLA association from PubMed abstracts. *BMC Genomics* 23, 10 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08239-0>

EDKINS AL, BOSHOF A. General Structural and Functional Features of Molecular Chaperones. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1340:11-73. doi: 10.1007/978-3-030-78397-6_2. PMID: 34569020.

EXCOFFIER, L. AND SLATKIN, M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Molecular Biology and Evolution*, 12(5):921–927, 1995. doi:10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269. Disponível em: <https://academic.oup.com/mbe/article/12/5/921/974553?login=false>

FALK K, RÖTZSCHKE O, RAMMENSEE HG. Cellular peptide composition governed by major histocompatibility complex class I molecules. *Nature.* 1990 Nov 15;348(6298):248-51. doi: 10.1038/348248a0. PMID: 2234092.

FUGGER L, SVEJGAARD A. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res.* 2000;2(3):208-11. doi: 10.1186/ar89. Epub 2000 Apr 25. PMID: 11094431; PMCID: PMC130004.

FURUTA K, WALSENG E, ROCHE PA. Internalizing MHC class II-peptide complexes are ubiquitinated in early endosomes and targeted for lysosomal degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Dec 10;110(50):20188-93. doi: 10.1073/pnas.1312994110. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24277838; PMCID: PMC3864281.

GENIN E, CHEN DP, HUNG SI, SEKULA P, SCHUMACHER M, CHANG PY, TSAI SH, WU TL, BELLÓN T, TAMOUZA R, FORTIER C, TOUBERT A, CHARRON D, HOVNANIAN A, WOLKENSTEIN P, CHUNG WH, MOCKENHAUPT M, ROUJEAU JC. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun;14(3):281-8. doi: 10.1038/tpj.2013.40. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24322785.

GLOTOV OS, ROMANOVA OV, EISMONT YA *et al.* Comparative analysis of NGS and Sanger sequencing methods for HLA typing at a Russian university clinic. *Cell Ther Transplant.* 2018;7(4):72–82. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-4-72-82.

GONZALEZ-GALARZA FF, MCCABE A, SANTOS EJ, JONES J, TAKESHITA LY, ORTEGA-RIVERA ND, DEL CID-PAVON GM, RAMSBOTTOM K, GHATTAORAYA GS, ALFIREVIC A, MIDDLETON D, JONES AR. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acid Research* 2020 48:D783-8.

GOUGH SC, SIMMONDS MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics*. 2007 Nov;8(7):453-65. doi: 10.2174/138920207783591690. PMID: 19412418; PMCID: PMC2647156.

GRAGERT L, EAPEN M, WILLIAMS E, FREEMAN J, SPELLMAN S, BAITTY R, HARTZMAN R, RIZZO JD, HOROWITZ M, CONFER D, MAIERS M. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):339-48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707. PMID: 25054717; PMCID: PMC5965695.

GRUTTER G, BIANCULLI AG, AZEKA E, GIUSTINIANI P, IODICE FG, AMODEO A, ANDREANI M. Role of HLA in cardiothoracic transplantation. *HLA*. 2024 Mar;103(3):e15428. doi: 10.1111/tan.15428. PMID: 38450875.

HAMDAN S, WASLING P, LIND A. High-resolution HLA sequencing and hypocretin receptor 2 autoantibodies in narcolepsy type 1 and type 2. *Int J Immunogenet*. 2024 Oct;51(5):310-318. doi: 10.1111/iji.12688. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38898624.

HAMMER GE, KANASEKI T, SHASTRI N. The final touches make perfect the peptide-MHC class I repertoire. *Immunity*. 2007 Apr;26(4):397-406. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.003. PMID: 17459809.

HAMOSH, A., SCOTT, A. F., AMBERGER, J. S., BOCCHINI, C. A. & MCKUSICK, V. A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 33, D514–D517 (2005).

HEDRICK, P. W. Gametic disequilibrium measures: proceed with caution. *Genetics*, 117(2):331–341, 1987. doi:10.1093/genetics/117.2.331. Disponível em: <https://academic.oup.com/genetics/article-abstract/117/2/331/5997482?redirectedFrom=fulltext&login=false>

HUNG SI, CHUNG WH, JEE SH, CHEN WC, CHANG YT, LEE WR, HU SL, WU MT, CHEN GS, WONG TW, HSIAO PF, CHEN WH, SHIH HY, FANG WH, WEI CY, LOU YH, HUANG YL, LIN JJ, CHEN YT. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16(4):297-306. doi: 10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a. PMID: 16538176.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. PANORAMA – Local: Espírito Santo. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

ISHINA IA, ZHIYANOV AP, KURBATSKAIA IN, MAMEDOV AE, NERSISYAN SA, ZIGANSHIN RH, ELISEEV IE, PETRUSENKO YS, NIKONOVA AV, ZHBANOVA ES, SALNIKOVA MA, OVCHINNIKOVA LA, MAMEDOV IZ, DAVYDOV AN, NURBAEVA KS, LISITSYNA TA, RESHETNYAK TM, LILA AM, NASONOV EL, LOMAKIN YA, BELOGUROV AA JR, ZHANG H, TONEVITSKIY AG, RUBTSOV YP, GABIBOV AG, ZAKHAROVA MY. Autoantigenic peptide landscape of rheumatoid arthritis-associated HLA class II. *Genes Dis.* 2024 Nov 26;12(4):101469. doi: 10.1016/j.gendis.2024.101469. PMID: 40236665; PMCID: PMC11999199.

JANEWAY CA JR, TRAVERS P, WALPORT M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The major histocompatibility complex and its functions. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/>.

JARUTHAMSOPHON K, THOMSON PJ, SUKASEM C, NAISBITT DJ, PIRMOHAMED M. HLA Allele-Restricted Immune-Mediated Adverse Drug Reactions: Framework for Genetic Prediction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2022 Jan 6;62:509-529. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-014115. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34516290.

JATANA SS, ZHAO H, BOW LM, COZZI E, BATAL I, HORAK T, AMAR-ZIFKIN A, SCHINSTOCK C, ASKAR M, DADHANIA DM, COOPER M, NAESENS M, KRAUS ES, SAPIR-PICHHADZE R; Banff Antibody-Mediated Injury Working Group. Seeking Standardized Definitions for HLA-incompatible Kidney Transplants: A Systematic Review. *Transplantation.* 2023 Jan 1;107(1):231-253. doi: 10.1097/TP.0000000000004262. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35915547.

JEIZINER C, WERNLI U, SUTER K, HERSBERGER KE, MEYER ZU SCHWABEDISSEN HE. HLA-associated adverse drug reactions - scoping review. *Clin Transl Sci.* 2021 Sep;14(5):1648-1658. doi: 10.1111/cts.13062. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34105877; PMCID: PMC8504845.

KHAN MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Feb;19(2):9. doi: 10.1007/s11926-017-0640-1. PMID: 28247302.

KIM HW, CHOE HR, LEE SB, CHANG WI, CHAE HJ, MOON JY, KANG J, LEE S, SONG YW, LEE EY. Phenotype difference between familial and sporadic ankylosing spondylitis in Korean patients. *J Korean Med Sci*. 2014 Jun;29(6):782-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.6.782. Epub 2014 May 30. PMID: 24932078; PMCID: PMC4055810. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24932078/>

KLOYPAN C, KOOMDEE N, SATAPORNPOONG P, TEMPARK T, BISWAS M, SUKASEM C. A Comprehensive Review of *HLA* and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 25;14(11):1077. doi: 10.3390/ph14111077. PMID: 34832859; PMCID: PMC8622011.

KNITTLER MR, ALBERTS P, DEVERSON EV, HOWARD JC. Nucleotide binding by TAP mediates association with peptide and release of assembled MHC class I molecules. *Curr Biol*. 1999 Sep 23;9(18):999-1008. doi: 10.1016/s0960-9822(99)80448-5. PMID: 10508608.

KOEGLE M, HOPPE T, SCHLENKER S, ULRICH HD, MAYER TU, JENTSCH S. A novel ubiquitination factor, E4, is involved in multiubiquitin chain assembly. *Cell*. 1999 Mar 5;96(5):635-44. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80574-7. PMID: 10089879.

KOOMDEE N, KLOYPAN C, JINDA P, RACHANAKUL J, JANTARAROUNGTONG T, SUKPRASONG R, PROMMAS S, NUNTHARADTHANAPHONG N, PUANGPETCH A, ERSHADIAN M, JOHN S, BISWAS M, SUKASEM C. Evolution of *HLA-B* Pharmacogenomics and the Importance of PGx Data Integration in Health Care System: A 10 Years Retrospective Study in Thailand. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 5;13:866903. doi: 10.3389/fphar.2022.866903. PMID: 35450046; PMCID: PMC9016335.

KULSKI, J.K., SUZUKI, S., SHIINA, T. Human leukocyte antigen super-*locus*: nexus of genomic supergenes, SNPs, indels, transcripts, and haplotypes. *Hum Genome Var* 9, 49 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00226-5>

LANCASTER AK, SINGLE RM, MACK SJ, SOCHAT V, MARIANI MP, WEBSTER GD. (2024) "PyPop: A mature open-source software pipeline for population genomics." *Front Immunol* 15: doi: 10.3389/fimmu.2024.1378512

LANDSVERK OJ, BAKKE O, GREGERS TF. MHC II and the endocytic pathway: regulation by invariant chain. *Scand J Immunol.* 2009 Sep;70(3):184-93. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02301.x. PMID: 19703008.

LAPERROUSAZ S, TIERCY S, VILLARD J, FERRARI-LACRAZ S. HLA and non-HLA polymorphisms in renal transplantation. *Swiss Med Wkly.* 2012 Aug 30;142:w13668. doi: 10.4414/smw.2012.13668. PMID: 22936316.

LENZ TL, SPIRIN V, JORDAN DM, SUNYAEV SR. Excess of Deleterious Mutations around HLA Genes Reveals Evolutionary Cost of Balancing Selection. *Mol Biol Evol.* 2016 Oct;33(10):2555-64. doi: 10.1093/molbev/msw127. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27436009; PMCID: PMC5026253.

LI K, HUANG CC, RANDAZZO B, LI S, SZAPARY P, CURRAN M, CAMPBELL K, BRODMERKEL C. HLA-C*06:02 Allele and Response to IL-12/23 Inhibition: Results from the Ustekinumab Phase 3 Psoriasis Program. *J Invest Dermatol.* 2016 Dec;136(12):2364-2371. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.631. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27476722. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476722/>

LIGEIRO D, FONSECA JE, ABADE O, ABREU I, CRUZ M, NERO P, CAVALEIRO J, TELES J, TRINDADE H, CAETANO JM, BRANCO J. Influence of human leucocyte antigen-DRB1 on the susceptibility to rheumatoid arthritis and on the production of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in a Portuguese population. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):246-8. doi: 10.1136/ard.2005.051177. Epub 2006 Jun 22. PMID: 16793843; PMCID: PMC1798513. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793843/>

LIPHAUS BL, KISS MH, GOLDBERG AC. HLA-DRB1 alleles in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: renal histologic class correlations. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Apr;40(4):591-7. doi: 10.1590/s0100-879x2007000400019. PMID: 17401504.

LIVNEH, I., COHEN-KAPLAN, V., COHEN-ROSENZWEIG, C. et al. The life cycle of the 26S proteasome: from birth, through regulation and function, and onto its death. *Cell Res* 26, 869–885 (2016). <https://doi.org/10.1038/cr.2016.86>

MAHADIK R, KIPTOO P, TOLBERT T, SIAHAAN TJ. Immune Modulation by Antigenic Peptides and Antigenic Peptide Conjugates for Treatment of Multiple Sclerosis. *Med Res Arch*. 2022 May;10(5):10.18103/mra.v10i5.2804. doi: 10.18103/mra.v10i5.2804. Epub 2022 Jun 1. PMID: 36381196; PMCID: PMC9648198.

MATZARAKI, V., KUMAR, V., WIJMENGA, C. et al. The MHC *locus* and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol* 18, 76 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1207-1>

MCCLUSKEY J, ROSSJOHN J, PURCELL AW. TAP genes and immunity. *Current Opinion in Immunology*. 2004 Oct;16(5):651-659. DOI: 10.1016/j.coi.2004.07.016. PMID: 15342013.

MEGIORNI F, PIZZUTI A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*. 2012 Oct 11;19(1):88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88. PMID: 23050549; PMCID: PMC3482388.

MEYER D, THOMSON G. How selection shapes variation of the human major histocompatibility complex: a review. *Ann Hum Genet*. 2001 Jan;65(Pt 1):1-26. doi: 10.1046/j.1469-1809.2001.6510001.x. PMID: 11415519.

MONACO JJ. A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today*. 1992 May;13(5):173-9. doi: 10.1016/0167-5699(92)90122-N. PMID: 1386516.

MOSAAD YM. Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease. *Scand J Immunol*. 2015 Oct;82(4):283-306. doi: 10.1111/sji.12329. PMID: 26099424.

NAQI N, AHMED TA, MALIK JM, AHMED M, BASHIR MM. HLA DR β 1 alleles in Pakistani patients with rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Dec;21(12):727-30. PMID: 22166691. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166691/>

NEPOM GT. Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol*. 1998;68:315-32. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60563-5. PMID: 9505093.

NOBLE JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions. *Front Immunol*. 2024 Sep 12;15:1457213. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457213. PMID: 39328411; PMCID: PMC11424550.

OLLILA HM, RAVEL JM, HAN F, FARACO J, LIN L, ZHENG X, PLAZZI G, DAUVILLIERS Y, PIZZA F, HONG SC, JENNUM P, KNUDSEN S, KORNUM BR, DONG XS, YAN H, HONG H, COQUILLARD C, MAHLIOS J, JOLANKI O, EINEN M, ARNULF I, HÖGL B, FRAUSCHER B, CROWE C, PARTINEN M, HUANG YS, BOURGIN P, VAARALA O, DÉSAUTELS A, MONTPLAISIR J, MACK SJ, MINDRINOS M, FERNANDEZ-VINA M, MIGNOT E. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet*. 2015 Jan 8;96(1):136-46. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.010. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2015 May 7;96(5):852. Lavault, Sophie [removed]; Arnulf, Isabelle [added]. PMID: 25574827; PMCID: PMC4289679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574827/>

OLLILA HM. Narcolepsy type 1: what have we learned from genetics? *Sleep*. 2020 Nov 12;43(11):zsaa099. doi: 10.1093/sleep/zsaa099. PMID: 32442260; PMCID: PMC7658635.

PAMER E, CRESSWELL P. Mechanisms of MHC class I--restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:323-58. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.323. PMID: 9597133.

PARSLOW, T.G. et al. *Imunologia médica*. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PAVLOS R, MALLAL S, PHILLIPS E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2012 Aug;13(11):1285-306. doi: 10.2217/pgs.12.108. PMID: 22920398. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res*. 2017;2017:3186328. doi: 10.1155/2017/3186328. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29333460; PMCID: PMC5733150.

PETRONZELLI F, BONAMICO M, FERRANTE P, GRILLO R, MORA B, MARIANI P, APOLLONIO I, GEMME G, MAZZILLI MC. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*. 1997 Jul;61(Pt 4):307-17.

doi: 10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x. PMID: 9365784. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9365784>

PIEL FB, ADAMKIEWICZ TV, AMENDAH D, WILLIAMS TN, GUPTA S, GROSSE SD. Observed and expected frequencies of structural hemoglobin variants in newborn screening surveys in Africa and the Middle East: deviations from Hardy-Weinberg equilibrium. *Genet Med*. 2016 Mar;18(3):265-74. doi: 10.1038/gim.2015.143. Epub 2015 Dec 3. Erratum in: *Genet Med*. 2016 Mar;18(3):280. doi: 10.1038/gim.2015.203. PMID: 26633548; PMCID: PMC4775377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633548/>

POLLARD AJ, BIJKER EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):83-100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):129. doi: 10.1038/s41577-020-00497-5. PMID: 33353987; PMCID: PMC7754704.

REITS EA, VOS JC, GROMMÉ M, NEEFJES J. The major substrates for TAP in vivo are derived from newly synthesized proteins. *Nature*. 2000 Apr 13;404(6779):774-8. doi: 10.1038/35008103. PMID: 10783892.

RITZ U, SELIGER B. The transporter associated with antigen processing (TAP): structural integrity, expression, function, and its clinical relevance. *Mol Med*. 2001 Mar;7(3):149-58. PMID: 11471551; PMCID: PMC1950029.

ROBINSON J, BARKER D, MARSH SGE. 25 years of the IPD-IMGT/HLA Database. *HLA*. (2024) 103 (6):e15549

ROBINSON J, MALIK A, PARHAM P, BODMER JG, MARSH SGE. IMGT/HLA - a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Tissue Antigens*. 2000 55:280-7

RUIZ-LINARES A, ADHIKARI K, ACUÑA-ALONZO V, QUINTO-SANCHEZ M, JARAMILLO C, et al. (2014) Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. *PLOS Genetics* 10(9): e1004572. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>.

SALVADORI LDE C, SANTANA FC, MARCOS EV. Frequency of alleles and haplotypes of the human leukocyte antigen system in Bauru, São Paulo, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014 Mar;36(2):108-14. doi: 10.5581/1516-8484.20140026.

PMID: 24790535; PMCID: PMC4005508. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790535/>

SAMPAIO-BARROS PD, BERTOLO MB, KRAEMER MH, NETO JF, SAMARA AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):560-5. PMID: 11296959. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296959/>

SANCHEZ-MAZAS A, NUNES JM; PGAE HLA Consortium of the 18th International HLA and Immunogenetics Workshop. The most frequent HLA alleles around the world: A fundamental synopsis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024 Jun;37(2):101559. doi: 10.1016/j.beha.2024.101559. Epub 2024 Jul 8. PMID: 39098805. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098805/>

SANCHEZ-MAZAS A. A review of HLA allele and SNP associations with highly prevalent infectious diseases in human populations. *Swiss Med Wkly*. 2020 Apr 16;150:w20214. doi: 10.4414/smw.2020.20214. PMID: 32297957.

SCIURTI M, FORNAROLI F, GAIANI F, BONAGURI C, LEANDRO G, DI MARIO F, DE' ANGELIS GL. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):17-21. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7953. PMID: 30561391; PMCID: PMC6502200.

SHIINA, T., HOSOMICHI, K., INOKO, H. et al. The HLA genomic *loci* map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54, 15–39 (2009).
<https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>

DA SILVA JS, VISENTAINER JEL, FABRETI-OLIVEIRA RA, DE SOUZA FCB, SILVA MNP, DA COSTA SENA A, GOLDENSTEIN M, CLAUDINO RE, DE SOUZA MENDONÇA-MATTOS PJ, MOTTA JPR, SECCO DA, OLIVEIRA D, PORTO LC. COMMON, Intermediate and Well-Documented HLA Alleles in the Brazilian Population: An Analysis of the Brazilian Bone Marrow Donor Registry (REDOME). *HLA*. 2025 Feb;105(2):e70051. doi: 10.1111/tan.70051. PMID: 39933824.

SUN L, SU Y, JIAO A, WANG X, ZHANG B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jun 19;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y. PMID: 37332039; PMCID: PMC10277291. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37332039/>

TAFTI M, HOR H, DAUVILLIERS Y, LAMMERS GJ, OVEREEM S, MAYER G, JAVIDI S, IRANZO A, SANTAMARIA J, PERAITA-ADRADOS R, VICARIO JL, ARNULF I, PLAZZI G, BAYARD S, POLI F, PIZZA F, GEISLER P, WIERZBICKAA, BASSETTI CL, MATHIS J, LECENDREUX M, DONJACOUR CE, VAN DER HEIDE A, HEINZER R, HABA-RUBIO J, FEKETEOVA E, HÖGL B, FRAUSCHER B, BENETÓ A, KHATAMI R, CAÑELLAS F, PFISTER C, SCHOLZ S, BILLIARD M, BAUMANN CR, ERCILLA G, VERDUIJN W, CLAAS FH, DUBOIS V, NOWAK J, EBERHARD HP, PRADERVAND S, HOR CN, TESTI M, TIERCY JM, KUTALIK Z. DQB1 *locus* alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe. *Sleep*. 2014 Jan 1;37(1):19-25. doi: 10.5665/sleep.3300. PMID: 24381371; PMCID: PMC3865351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24381371/>

TAKENO M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jan 1;34(1):4-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000846. PMID: 34690278; PMCID: PMC8635258.

TANGAMORNSUKSAN W, LOHITNAVY O, KONGKAEW C, CHAIYAKUNAPRUK N, REISFELD B, SCHOLFIELD NC, LOHITNAVY M. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):68-76. doi: 10.18433/j39s3t. PMID: 25877443.

TEWARI MK, SINNATHAMBY G, RAJAGOPAL D, EISENLOHR LC. A cytosolic pathway for MHC class II-restricted antigen processing that is proteasome and TAP dependent. *Nat Immunol*. 2005 Mar;6(3):287-94. doi: 10.1038/ni1171. Epub 2005 Feb 13. Erratum in: *Nat Immunol*. 2005 Apr;6(4):420. PMID: 15711549.

THORSBY E, LIE BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol*. 2005 Aug;14(3-4):175-82. doi: 10.1016/j.trim.2005.03.021. PMID: 15982560.

THORSBY E. A short history of HLA. *Tissue Antigens*. 2009 Aug;74(2):101-16. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01291.x. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19523022.

TIAN C, HROMATKA BS, KIEFER AK, ERIKSSON N, NOBLE SM, TUNG JY, HINDS DA. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify

susceptibility *loci* for multiple common infections. *Nat Commun*. 2017 Sep 19;8(1):599. doi: 10.1038/s41467-017-00257-5. PMID: 28928442; PMCID: PMC5605711.

TOKIĆ S, ŽIŽKOVA V, ŠTEFANIĆ M, GLAVAŠ-OBROVAC L, MARCZI S, SAMARDŽIJA M, SIKOROVA K, PETREK M. HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQA1, and -DQB1 allele and haplotype frequencies defined by next generation sequencing in a population of East Croatia blood donors. *Sci Rep*. 2020 Mar 26;10(1):5513. doi: 10.1038/s41598-020-62175-9. PMID: 32218484; PMCID: PMC7099076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218484/>

TROWSDALE J, KNIGHT JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013; 14:301-23. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23875801; PMCID: PMC4426292.

UTHAISANGSOOK S, DAY NK, BAHNA SL, GOOD RA, HARAGUCHI S. Innate immunity and its role against infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Mar;88(3):253-64; quiz 265-6, 318. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62005-4. PMID: 11926618. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926618/>

Vandiedonck C, Knight JC. The human Major Histocompatibility Complex as a paradigm in genomics research. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2009 Sep;8(5):379-94. doi: 10.1093/bfgp/elp010. Epub 2009 May 25. PMID: 19468039; PMCID: Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468039/>

VIANNA R, SECCO D, HANHOERDERSTER L, MOTTA J, CARDOSO J, PORTO LC. An NGS-based HLA haplotype analysis and population comparison between two cities in Rio de Janeiro, Brazil. *HLA*. 2020 Sep;96(3):268-276. doi: 10.1111/tan.13940. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32424903. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424903/>

WATTS C. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. *Nat Immunol*. 2004 Jul;5(7):685-92. doi: 10.1038/ni1088. PMID: 15224094.

WILLIAMS A, PEH CA, ELLIOTT T. The cell biology of MHC class I antigen presentation. *Tissue Antigens*. 2002 Jan;59(1):3-17. doi: 10.1034/j.1399-0039.2002.590103.x. PMID: 11972873.

WILLIAMS RC, OPELZ G, MCGARVEY CJ, WEIL EJ, CHAKKERA HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016 May;100(5):1094-102. doi: 10.1097/TP.0000000000001115. PMID: 26901078; PMCID: PMC8086563.

WILLIAMS TM. Human leukocyte antigen gene polymorphism and the histocompatibility laboratory. *J Mol Diagn*. 2001 Aug;3(3):98-104. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60658-7. PMID: 11486048; PMCID: PMC1906958.

WRIGHT CA, KOZIK P, ZACHARIAS M, SPRINGER S. Tapasin and other chaperones: models of the MHC class I loading complex. *Biol Chem*. 2004 Sep;385(9):763-78. doi: 10.1515/BC.2004.100. PMID: 15493870.

YEN CY, WANG PY, CHEN KY, TSENG CC, WU CC, OU TT, YEN JH. HLA-DR genotypes in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2023 Dec 1;86(12):1060-1065. doi: 10.1097/JCMA.0000000000001009. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37801591.

YUN J, ADAM J, YERLY D, PICHLER WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012 Nov;67(11):1338-46. doi: 10.1111/all.12008. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22943588.

ZHAO J, XIAO X, LI Y, GAO X, ZHANG X, LIU Z, YI Y, FU X, WANG H, GUAN Y, XIA X, ZHANG W, HUANG J. The prevalence of HLA-I LOH in Chinese pan-cancer patients and genomic features of patients harboring HLA-I LOH. *Hum Mutat*. 2021 Oct;42(10):1254-1264. doi: 10.1002/humu.24255. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34245634.

Apêndice A: Frequências encontradas dos alelos HLA-A

Frequência alélica dos alelos HLA-A*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
A*01:01:01	0,08578	0,10577	0,05730	0,08145	0,07576	0,10108
A*01:02:01	0,00145	0	0	0,00151	0,01515	0,00124
A*01:03:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:01:01	0,21025	0,15385	0,17528	0,2070	0,16667	0,23074
A*02:01:04	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:01:05	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:01:15	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:01:185	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:01P	0,00322	0	0,00112	0,00302	0,00758	0,00414
A*02:02:01	0,01016	0,00962	0,01461	0,01282	0,02273	0,00497
A*02:02P	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00041
A*02:03:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
A*02:04:01	0,00274	0	0,00225	0,00339	0	0,00249
A*02:05:01	0,01564	0	0,01124	0,01885	0,02273	0,01408
A*02:05P	0,00032	0	0	0	0,00758	0,00041
A*02:06:01	0,00129	0	0	0,00075	0	0,00249
A*02:08:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*02:09:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*02:1089	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:11:01	0,00822	0,00962	0,01910	0,00679	0,00758	0,00580
A*02:11P	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:14	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:17:02	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00083
A*02:20:01	0,00081	0	0	0,00075	0	0,00124
A*02:22:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*02:52	0,00016	0	0	0	0,00758	0

A*02:66	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*02:664	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*02:724	0,00048	0	0	0,00113	0	0
A*02:983	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*03:01:01	0,08126	0,07692	0,07191	0,07805	0,11364	0,08699
A*03:01P	0,00355	0	0,00225	0,00302	0	0,00497
A*03:02:01	0,00258	0,00962	0,00449	0,00151	0	0,00290
A*03:05:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*11:01:01	0,04160	0,06731	0,02472	0,04072	0,03030	0,04805
A*11:01:79	0,00064	0	0,00225	0	0	0,00083
A*11:01P	0,00355	0	0,00225	0,00302	0	0,00497
A*11:12:01	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
A*11:67	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*23:01:01	0,04208	0,05769	0,06629	0,04676	0,01515	0,02817
A*23:01P	0,00387	0	0,00449	0,00339	0	0,00456
A*23:05	0,00210	0,00962	0,00225	0,00264	0	0,00124
A*23:13	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*23:17:01	0,00903	0,00962	0,02135	0,01131	0,00758	0,00207
A*24:02:01	0,07772	0,07692	0,06404	0,07278	0,12879	0,08575
A*24:02:01:02L	0,00097	0	0,00225	0,00113	0	0,00041
A*24:02:04	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*24:03:13	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*24:02P	0,00387	0	0,00449	0,00339	0	0,00456
A*24:03:01	0,00758	0	0,00337	0,01018	0,00758	0,00621
A*24:07:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
A*24:17:01	0,00016	0,00962	0	0	0	0
A*24:314	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*25:01:01	0,01145	0,02885	0,00337	0,01056	0,01515	0,01450
A*26:01:01	0,03160	0,05769	0,01798	0,03394	0,00758	0,03438

A*26:03:01	0,00016	0,00962	0	0	0	0
A*26:08:01	0,00129	0	0,00112	0,00151	0	0,00124
A*26:15	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*29:01:01	0,00242	0	0,00112	0,00226	0,00758	0,00290
A*29:02:01	0,03934	0,02885	0,04831	0,03582	0,04545	0,04018
A*29:02:20	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*30:01:01	0,02951	0,03846	0,05393	0,03281	0,02273	0,01698
A*30:02:01	0,03338	0,00962	0,05618	0,03544	0,03030	0,02361
A*30:04:01	0,00306	0,00962	0,00225	0,00339	0	0,00290
A*31:01:02	0,03531	0,01923	0,03483	0,03695	0,02273	0,03480
A*31:02:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*31:15	0,00064	0	0,00225	0,00075	0	0
A*32:01:01	0,03370	0,02885	0,01910	0,03469	0,02273	0,03894
A*32:01:02	0,00064	0	0	0,00038	0,00758	0,00083
A*32:02	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
A*32:122	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*33:01:01	0,01951	0,01923	0,01910	0,01697	0,01515	0,02278
A*33:03:01	0,01177	0	0,01573	0,01131	0,01515	0,01118
A*33:05	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
A*33:06	0,00016	0	0,00112	0	0	0
A*34:02:01	0,00984	0	0,01798	0,01056	0,00758	0,00663
A*36:01:01	0,00693	0,01923	0,01798	0,00566	0,01515	0,00331
A*36:03	0,00032	0	0,00112	0	0	0,00041
A*66:01:01	0,00951	0,01923	0,01798	0,00830	0,00758	0,00746
A*66:02:01	0,00177	0,00962	0,00112	0,00189	0,01515	0,00083
A*66:03:01	0,00048	0	0,00112	0,00075	0	0
A*68:01:01	0,01677	0	0,01910	0,01697	0,03030	0,01574
A*68:01:02	0,02144	0,03846	0,01798	0,02489	0,02273	0,01823
A*68:01:28	0,00016	0	0	0	0	0,00041

A*68:01P	0,00193	0	0,00112	0,00189	0	0,00249
A*68:02:01	0,02467	0,01923	0,02921	0,02640	0,01515	0,02196
A*68:02P	0,00226	0,00962	0	0,00151	0,01515	0,00290
A*68:17:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
A*68:24	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*68:54	0,00016	0	0,00112	0	0	0
A*69:01:01	0,00193	0	0,00112	0,00113	0	0,00331
A*74:01:01	0,01645	0,01923	0,02921	0,01885	0,02273	0,00870
A*74:03:01	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
A*74:44	0,00016	0	0	0	0	0,00041
A*80:01:01	0,00322	0,00962	0,00674	0,00189	0	0,00331

Apêndice B: Frequências encontradas dos alelos HLA-C

Frequência alélica dos alelos HLA-C*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
C*01:02:01	0,02209	0,05769	0,00899	0,02074	0,02273	0,02693
C*01:02:30	0,00032	0	0	0	0	0,00083
C*01:03:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*01:22	0,00032	0	0	0,00075	0	0
C*02:02:02	0,03918	0,01923	0,03146	0,03959	0,03030	0,04308
C*02:10:01	0,02725	0,02885	0,04607	0,03130	0,03788	0,01491
C*02:168	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*02:220	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*03:02:02	0,00855	0	0,01685	0,00716	0	0,00787
C*03:03:01	0,03821	0,03846	0,02584	0,03658	0,04545	0,04432
C*03:04:01	0,04257	0,03846	0,03483	0,04525	0,04545	0,04225
C*03:04:02	0,01483	0,00962	0,01685	0,02112	0,02273	0,00704
C*03:04:58	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*03:198	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*03:359	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*03:38:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*04:01:01	0,17978	0,16346	0,19888	0,17798	0,15909	0,17647
C*04:03:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*04:07:01	0,00064	0	0	0,00038	0	0,00124
C*04:08	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*04:09N	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*04:144	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
C*04:24	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*04:30	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*04:472	0,00048	0	0,00112	0,00075	0	0
C*04:502	0,00016	0	0	0,00038	0	0

C*04:52	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*05:01:01	0,04676	0,03846	0,03708	0,04827	0,04545	0,04930
C*05:01:46	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*05:01:49	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*05:01P	0,00032	0	0	0	0	0,00083
C*05:09:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*06:02:01	0,07707	0,10577	0,07416	0,07504	0,06061	0,08036
C*06:02P	0,00032	0	0	0	0	0,00083
C*07:01:01	0,09384	0,07692	0,06517	0,09087	0,12121	0,10688
C*07:01:02	0,01161	0	0,00674	0,01697	0,00758	0,00829
C*07:01:09	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*07:02:01	0,08852	0,09615	0,08989	0,09163	0,10606	0,08285
C*07:04:01	0,00984	0	0,00787	0,01207	0	0,00911
C*07:05	0,00048	0,00962	0	0,00075	0	0
C*07:06:01	0,00129	0	0,00337	0,00189	0	0
C*07:07	0,00048	0	0	0,00075	0	0,00041
C*07:18:01	0,01693	0	0,01910	0,01659	0,03030	0,01657
C*07:27:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*08:01:01	0,00048	0,01923	0	0	0	0,00041
C*08:02:01	0,04966	0,04808	0,06067	0,05015	0,03788	0,04598
C*08:03:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*08:04:01	0,00339	0	0,00787	0,00302	0	0,00249
C*12:02:02	0,00887	0,00962	0,00787	0,00603	0,02273	0,01160
C*12:03:01	0,05160	0,06731	0,02809	0,04449	0,06061	0,06669
C*12:05:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
C*12:109	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*12:12	0,00064	0	0	0,00151	0	0
C*12:143	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*12:167	0,00016	0	0	0	0	0,00041

C*14:02:01	0,01935	0,01923	0,01910	0,01584	0,03030	0,02278
C*14:03:01	0,00193	0	0,00337	0,00189	0	0,00166
C*15:02:01	0,02838	0,00962	0,02921	0,02866	0,01515	0,02900
C*15:03	0,00032	0	0	0	0	0,00083
C*15:04:01	0,00048	0	0	0,00075	0,00758	0
C*15:05:01	0,00064	0,00962	0,01011	0	0,00758	0,00124
C*15:05:02	0,00871	0	0	0,00716	0,01515	0,00911
C*15:06:01	0,00048	0	0,00112	0	0	0,00083
C*15:13:01	0,00161	0	0,00112	0,00189	0	0,00166
C*15:152:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*15:60	0,00016	0	0	0,00038	0	0
C*16:01:01	0,04757	0,04808	0,06067	0,04977	0,01515	0,04225
C*16:01:04	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*16:01:36	0,00016	0	0	0	0	0,00041
C*16:02:01	0,00726	0	0,00225	0,00792	0	0,00911
C*16:04:01	0,00048	0	0,00112	0,00038	0	0,00041
C*16:07:02	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*17:01:01	0,02580	0,05769	0,04944	0,02526	0,03788	0,01574
C*17:03:01	0,00403	0,01923	0,00674	0,00339	0	0,00331
C*17:74	0,00016	0	0,00112	0	0	0
C*18:01:01	0,00403	0,00962	0,00787	0,00490	0,00758	0,00124
C*18:02:01	0,00726	0	0,00899	0,00603	0,00758	0,00829

Apêndice C: Frequências encontradas dos alelos HLA-B

Frequência alélica dos alelos HLA-B*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
B*07:02:01	0,06514	0,09615	0,06629	0,06259	0,06818	0,06587
B*07:03	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*07:04:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*07:05:01	0,00113	0	0	0,00075	0,01515	0,00124
B*07:06:01	0,00419	0	0,00449	0,00452	0,00758	0,00331
B*07:09:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*07:10	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*07:14:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*07:20	0,00064	0	0	0,00113	0	0,00041
B*07:355	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*08:01:01	0,04950	0,04808	0,03708	0,04977	0,05303	0,05385
B*08:110	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
B*08:312	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*13:02:01	0,01500	0,01923	0,01124	0,01471	0,01515	0,01657
B*14:01:01	0,00645	0,01923	0,00449	0,00641	0	0,00704
B*14:02:01	0,04128	0,02885	0,04382	0,04186	0,02273	0,04143
B*14:03	0,00210	0	0,00337	0,00264	0,00758	0,00083
B*15:01:01	0,02693	0,00962	0,01124	0,02677	0,05303	0,03231
B*15:02:01	0,00016	0,00962	0	0,02979	0	0
B*15:03:01	0,02515	0,03846	0,03933	0	0,03788	0,01326
B*15:04:01	0,00661	0,00962	0,01348	0,00830	0	0,00249
B*15:04:04	0,00064	0,00962	0,00112	0,00075	0	0
B*15:05:01	0,00032	0	0	0	0	0,00083
B*15:07:01	0,00048	0	0,00112	0,00038	0,00758	0
B*15:08:01	0,00177	0,00962	0	0,00189	0	0,00207
B*15:10:01	0,01564	0	0,02022	0,02112	0,02273	0,00829

B*15:16:01	0,00339	0	0,00337	0,00566	0,00758	0,00083
B*15:17:01	0,00774	0	0,00449	0,01018	0,00758	0,00663
B*15:18:01	0,00290	0	0	0,00415	0	0,00290
B*15:20	0,00177	0	0,00112	0,00302	0,00758	0,00041
B*15:24:01	0,00048	0	0	0	0	0,00124
B*15:25:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*15:27:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*15:31:01	0,00064	0	0	0,00038	0	0,00124
B*15:39:01	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00083
B*15:47:01	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00083
B*15:63	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*15:220:01	0,00145	0	0,00112	0,00189	0	0,00124
B*15:695	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*18:01:01	0,04095	0,04808	0,03596	0,03884	0,03788	0,04515
B*18:03:01	0,00081	0	0,00112	0,00113	0	0,00041
B*18:04:01	0,00064	0	0	0,00151	0	0
B*18:05:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
B*18:18:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*27:02:01	0,00193	0	0,00112	0,00189	0	0,00249
B*27:03	0,00081	0	0,00112	0,00151	0	0
B*27:05:02	0,01854	0,00962	0,01124	0,01621	0,03788	0,02320
B*27:06:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
B*27:07:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*27:08	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*27:09	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*27:12:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*35:01:01	0,06595	0,04808	0,06180	0,05845	0,06818	0,07581
B*35:02:01	0,01403	0,00962	0,01236	0,01395	0,02273	0,01450
B*35:03:01	0,01919	0,03846	0,00787	0,02036	0,01515	0,02154

B*35:04:01	0,00435	0,00962	0,00449	0,00452	0	0,00414
B*35:05:01	0,00355	0	0,00674	0,00339	0,01515	0,00207
B*35:06	0,00081	0	0,00112	0,00075	0	0,00083
B*35:08:01	0,01032	0	0,00787	0,01056	0	0,01201
B*35:10	0,00064	0	0,00112	0,00075	0	0,00041
B*35:11:01	0,00081	0	0	0,00075	0	0,00124
B*35:20:01	0,00145	0	0,00225	0,00189	0	0,00083
B*35:32:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*35:77	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*37:01:01	0,01080	0,02885	0,00674	0,01131	0	0,01160
B*38:01:01	0,02015	0,01923	0,01573	0,01735	0,00758	0,02568
B*39:01:01	0,01161	0,00962	0,00449	0,00943	0,02273	0,01574
B*39:02:02	0,00242	0	0,00337	0,00264	0,00758	0,00166
B*39:03:01	0,00097	0	0,00112	0,00113	0,00758	0,00041
B*39:05:01	0,00613	0	0,01124	0,00716	0	0,00331
B*39:06:01	0,00129	0	0,00337	0,00113	0	0,00083
B*39:06:02	0,00161	0	0	0,00113	0,01515	0,00207
B*39:09:01	0,00435	0	0,00337	0,00603	0	0,00331
B*39:10:01	0,00226	0	0,00225	0,00339	0	0,00124
B*39:13:01	0,00387	0	0,00337	0,00452	0,00758	0,00331
B*39:24:01	0,00048	0	0	0	0	0,00124
B*40:01:02	0,01919	0,02885	0,00899	0,01810	0	0,02486
B*40:02:01	0,01451	0,00962	0,01011	0,01471	0,00758	0,01657
B*40:03:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*40:04:01	0,00677	0,01923	0,00674	0,00867	0,00758	0,00414
B*40:06:01	0,00081	0	0	0,00113	0	0,00083
B*40:11:01	0,00048	0	0,00112	0,00038	0	0
B*40:11:02	0,00016	0	0,00112	0	0	0
B*40:16:01	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0

B*40:129	0,00016	0	0,00112	0	0	0
B*41:01:01	0,00838	0,01923	0,01573	0,00716	0	0,00704
B*41:02:01	0,00435	0,02885	0,00674	0,00377	0	0,00331
B*42:01:01	0,01371	0,03846	0,03146	0,01395	0,01515	0,00580
B*42:02:01	0,00435	0	0,00899	0,00452	0	0,00290
B*44:02:01	0,03741	0,02885	0,02697	0,03695	0,03030	0,04267
B*44:03:01	0,05659	0,06731	0,06292	0,05995	0,02273	0,05220
B*44:03:02	0,00145	0	0,00337	0,00226	0	0
B*44:04	0,00048	0	0,00112	0	0	0,00083
B*44:05:01	0,00322	0	0,00337	0,00339	0,00758	0,00290
B*44:10	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*44:20	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*44:27:01	0,00145	0	0,00225	0,00151	0	0,00124
B*44:68	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*45:01:01	0,01983	0,01923	0,03371	0,01885	0,02273	0,01574
B*45:07	0,00016	0	0,00112	0	0	0
B*46:01:01	0,00032	0,00962	0	0	0	0,00041
B*47:01:01	0,00097	0	0	0,00151	0,00758	0,00041
B*48:01:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*48:02:01	0,00613	0,00962	0,01236	0,00452	0,00758	0,00539
B*48:03:01	0,00064	0	0	0,00151	0	0
B*49:01:01	0,02935	0,01923	0,02022	0,03130	0,06061	0,02900
B*50:01:01	0,01774	0,00962	0,00899	0,01923	0,00758	0,02030
B*50:02:01	0,00290	0	0,00112	0,00452	0	0,00207
B*51:01:01	0,06595	0,06731	0,05843	0,06109	0,04545	0,07498
B*51:01:71	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*51:01:80	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*51:01P	0,00048	0	0,00112	0,00038	0	0,00041
B*51:02:01	0,00048	0	0,00225	0,00038	0	0

B*51:04:01	0,00064	0	0	0,00038	0,00758	0,00083
B*51:05:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*51:07:01	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00083
B*51:08:01	0,00097	0	0	0,00075	0	0,00166
B*51:09:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*51:20	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*51:75	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*51:193:01	0,00097	0	0	0,00113	0	0,00124
B*52:01:01	0,00887	0,00962	0,00787	0,00603	0,02273	0,01160
B*52:01:02	0,00903	0	0,01798	0,01094	0,01515	0,00373
B*53:01:01	0,03467	0,02885	0,05393	0,03507	0,03030	0,02775
B*53:01:11	0,00016	0,00962	0	0	0	0
B*53:01P	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
B*53:37	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*55:01:01	0,01354	0,01923	0,00562	0,01131	0	0,01947
B*55:02:01	0,00032	0,00962	0	0,00038	0	0
B*56:01:01	0,00226	0,00962	0,00225	0,00226	0	0,00207
B*56:03	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*56:15	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*57:01:01	0,01741	0,00962	0,01685	0,01207	0,01515	0,02403
B*57:02:01	0,00339	0	0,00562	0,00452	0,00758	0,00124
B*57:03:01	0,00871	0	0,01236	0,00830	0,01515	0,00787
B*57:04:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*58:01:01	0,02144	0	0,03034	0,01885	0,03030	0,02154
B*58:01P	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*58:02:01	0,00967	0	0,01910	0,01131	0	0,00539
B*58:11	0,00016	0	0	0	0	0,00041
B*58:42	0,00016	0	0	0,00038	0	0
B*67:01:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041

B*73:01:01	0,00064	0	0	0	0,00758	0,00124
B*78:01:01	0,00064	0	0	0,00038	0	0,00124
B*81:01:01	0,00645	0,00962	0,01236	0,00679	0,00758	0,00373
B*82:01:01	0,00064	0	0,00225	0,00075	0	0

Apêndice D: Frequências encontradas dos alelos HLA-DRB1

Frequência alélica dos alelos HLA-DRB1*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
DRB1*01:01:01	0,06063	0,07692	0,04157	0,05732	0,05303	0,07042
DRB1*01:01:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*01:02:01	0,04563	0,04808	0,04157	0,04902	0,05303	0,04308
DRB1*01:03:01	0,00661	0,01923	0,00337	0,00905	0	0,00497
DRB1*01:07	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*01:144	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*01:77	0,00032	0	0,00112	0	0	0,00041
DRB1*03:01:01	0,05418	0,04808	0,05056	0,05769	0,03788	0,05302
DRB1*03:01:32	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*03:01P	0,01903	0,00962	0,01798	0,01810	0,03030	0,02030
DRB1*03:02:01	0,01580	0,03846	0,03258	0,01508	0,02273	0,00911
DRB1*03:02P	0,00145	0	0,00112	0,00264	0	0,00041
DRB1*03:15:01	0,00032	0	0	0	0,00758	0,00041
DRB1*04:01:01	0,01612	0,01923	0,00899	0,01546	0	0,02030
DRB1*04:02:01	0,01403	0,03846	0,00562	0,01621	0,00758	0,01408
DRB1*04:03:01	0,00951	0,00962	0,00787	0,01094	0,01515	0,00829
DRB1*04:04:01	0,02257	0	0,02022	0,02526	0,01515	0,02196
DRB1*04:05:01	0,02015	0,00962	0,02022	0,02413	0,05303	0,01450
DRB1*04:06:02	0,00161	0	0,00112	0,00226	0	0,00124
DRB1*04:07:01	0,00451	0,00962	0,00225	0,00339	0,01515	0,00580
DRB1*04:07:03	0,00306	0	0,00337	0,00377	0	0,00207
DRB1*04:08:01	0,00322	0	0,00112	0,00226	0,00758	0,00497
DRB1*04:09:01	0,00032	0	0,00225	0	0	0
DRB1*04:10:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*04:11:01	0,01822	0,02885	0,02584	0,01998	0,02273	0,01284
DRB1*04:14	0,00016	0	0	0	0,00758	0

DRB1*07:01:01	0,09658	0,07692	0,09101	0,09389	0,04545	0,10563
DRB1*08:01:01	0,01741	0,01923	0,01573	0,01735	0,01515	0,01823
DRB1*08:01P	0,00161	0,00962	0	0,00075	0,00758	0,00249
DRB1*08:02:01	0,01032	0	0,00787	0,01357	0,01515	0,00787
DRB1*08:03:02	0,00355	0,00962	0,00112	0,00377	0	0,00373
DRB1*08:04:01	0,02144	0,03846	0,04270	0,02112	0,02273	0,01326
DRB1*08:06:01	0,00145	0	0,00225	0,00113	0	0,00166
DRB1*08:07	0,00838	0,00962	0,00787	0,00716	0,02273	0,00870
DRB1*08:105	0,00048	0	0	0	0	0,00124
DRB1*09:01:02	0,01338	0,00962	0,01798	0,01169	0,01515	0,01326
DRB1*10:01:01	0,02709	0,02885	0,02697	0,02903	0,04545	0,02403
DRB1*11:01:01	0,03628	0	0,02135	0,03431	0,02273	0,04640
DRB1*11:01:02	0,02564	0,00962	0,05393	0,02866	0,03030	0,01243
DRB1*11:01P	0,00661	0,00962	0,00787	0,00302	0,02273	0,00911
DRB1*11:02:01	0,01419	0	0,02022	0,01508	0,00758	0,01201
DRB1*11:03:01	0,00548	0,00962	0,00225	0,00566	0,00758	0,00621
DRB1*11:03P	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*11:04:01	0,02548	0,01923	0,01798	0,02036	0,04545	0,03314
DRB1*11:04:02	0,00113	0	0,00337	0,00113	0	0,00041
DRB1*11:04P	0,00226	0	0	0,00264	0	0,00290
DRB1*11:10:01	0,00048	0	0,00225	0,00038	0	0
DRB1*11:13:02	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*11:14:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*11:17	0,00016	0	0	0	0,00758	0
DRB1*11:19:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*12:01:01	0,01709	0,01923	0,02022	0,01584	0,02273	0,01698
DRB1*12:02:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*12:02:02	0,00145	0	0,00112	0,00113	0	0,00207
DRB1*13:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0

DRB1*13:01:01	0,06740	0,03846	0,05056	0,06410	0,04545	0,07954
DRB1*13:01P	0,00516	0	0,00674	0,00490	0,00758	0,00497
DRB1*13:02:01	0,04579	0,03846	0,04270	0,05053	0,03030	0,04308
DRB1*13:02P	0,00726	0,01923	0,00562	0,00716	0,00758	0,00704
DRB1*13:03:01	0,01016	0,01923	0,00449	0,01207	0	0,01036
DRB1*13:03:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*13:03P	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DRB1*13:04	0,00064	0	0	0,00113	0	0,00041
DRB1*13:05:01	0,00210	0	0	0,00189	0	0,00331
DRB1*13:111	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DRB1*13:117:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*13:16:01	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
DRB1*13:224	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*13:31	0,00032	0	0,00112	0	0	0,00041
DRB1*13:40	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*14:01:01	0,00451	0	0,00225	0,00339	0	0,00704
DRB1*14:02:01	0,00403	0,00962	0,00449	0,00528	0	0,00207
DRB1*14:04:01	0,00064	0	0	0,00038	0	0,00124
DRB1*14:04P	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*14:06:01	0,00081	0	0,00112	0,00113	0	0,00041
DRB1*14:13	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*14:16	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*14:17	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
DRB1*14:243	0,00048	0	0,00112	0,00075	0	0
DRB1*14:33	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DRB1*14:54	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DRB1*14:54:01	0,02451	0,02885	0,02584	0,02112	0,00758	0,02858
DRB1*14:54P	0,00242	0,00962	0,00337	0,00189	0	0,00207
DRB1*15:01:01	0,07127	0,11538	0,04944	0,06561	0,06818	0,08409

DRB1*15:02:01	0,00838	0,00962	0,00787	0,00603	0,01515	0,01077
DRB1*15:03:01	0,04869	0,02885	0,10337	0,05317	0,06061	0,02403
DRB1*16:01:01	0,01935	0,02885	0,01011	0,01584	0,03788	0,02527
DRB1*16:02:01	0,01612	0,02885	0,02360	0,01848	0,01515	0,01036
DRB1*16:07	0,00016	0	0	0,00038	0	0

Apêndice E: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQA1

Frequência alélica dos alelos HLA-DQA1*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
DQA1*01:01:01	0,06901	0,08654	0,05056	0,06825	0,04545	0,07664
DQA1*01:01:02	0,04402	0,04808	0,03820	0,04713	0,05303	0,04225
DQA1*01:02:01	0,19461	0,20192	0,25169	0,19683	0,20455	0,17067
DQA1*01:02:02	0,02999	0,03846	0,01910	0,02979	0,03788	0,03355
DQA1*01:02:14	0,00016	0	0	0	0,00758	0
DQA1*01:03:01	0,07530	0,05769	0,05506	0,06938	0,06061	0,09072
DQA1*01:04:01	0,02902	0,02885	0,02247	0,02413	0,01515	0,03728
DQA1*01:04:02	0,00081	0	0	0,00038	0	0,00166
DQA1*01:05:01	0,03338	0,03846	0,03596	0,03695	0,05303	0,02734
DQA1*01:05:02	0,00226	0,00962	0,00562	0,00226	0	0,00083
DQA1*01:05:04	0,00161	0	0,00337	0,00189	0	0,00083
DQA1*01:10	0,00064	0	0,00225	0,00038	0	0,00041
DQA1*01:100	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DQA1*01:12	0,00129	0	0,00112	0,00151	0	0,00124
DQA1*01:156	0,00016	0	0	0	0,00758	0
DQA1*01:45	0,00032	0	0	0,00075	0	0
DQA1*02:01:01	0,09029	0,06731	0,08539	0,08635	0,03030	0,10108
DQA1*02:01P	0,00451	0,00962	0,00337	0,00603	0,00758	0,00290
DQA1*02:03	0,00048	0	0	0,00075	0	0,00041
DQA1*02:11	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DQA1*03:01:01	0,07433	0,09615	0,06854	0,08296	0,06061	0,06669
DQA1*03:02:01	0,01032	0	0,01348	0,00830	0,00758	0,01201
DQA1*03:03:01	0,04724	0,02885	0,04607	0,04940	0,09848	0,04308
DQA1*03:03:08	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQA1*03:04	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQA1*04:01:01	0,05772	0,07692	0,07303	0,05958	0,08333	0,04764

DQA1*04:01:02	0,01048	0,01923	0,01798	0,01056	0,01515	0,00704
DQA1*04:01:08	0,00016	0	0	0	0,00758	0
DQA1*04:02	0,00081	0	0	0	0	0,00207
DQA1*04:06	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DQA1*05:01:01	0,06643	0,04808	0,06742	0,06825	0,06061	0,06545
DQA1*05:01:17	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQA1*05:01P	0,00693	0	0,00337	0,00641	0,01515	0,00870
DQA1*05:02	0,00177	0	0,00562	0,00151	0	0,00083
DQA1*05:03:01	0,00548	0,00962	0,00562	0,00754	0	0,00290
DQA1*05:05:01	0,12689	0,13462	0,11798	0,11953	0,11364	0,13919
DQA1*05:05:14	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQA1*05:05P	0,00693	0	0,00337	0,00641	0,01515	0,00870
DQA1*05:08	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQA1*05:09:01	0,00081	0	0	0,00038	0	0,00166
DQA1*05:11:01	0,00048	0	0,00112	0,00075	0	0
DQA1*05:67:02	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQA1*06:01:01	0,00355	0	0,00112	0,00415	0	0,00373

Apêndice F: Frequências encontradas dos alelos HLA-DQB1

Frequência alélica do <i>locus</i> HLA-DQB1*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
DQB1*02:01:01	0,07352	0,04808	0,06966	0,07541	0,07576	0,07415
DQB1*02:02:01	0,08562	0,07692	0,08427	0,08861	0,03788	0,08575
DQB1*02:02:06	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQB1*02:146	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQB1*02:180	0,00032	0	0,00112	0	0	0,00041
DQB1*03:01:01	0,11787	0,13462	0,07303	0,10596	0,15152	0,14457
DQB1*03:01:01G	0,01387	0	0,01910	0,01395	0	0,01326
DQB1*03:01:04	0,00516	0,01923	0,01573	0,00415	0	0,00207
DQB1*03:02:01	0,09255	0,10577	0,08876	0,10483	0,12121	0,07829
DQB1*03:03:02	0,02918	0,00962	0,03371	0,02187	0,02273	0,03687
DQB1*03:04:01	0,00258	0	0	0,00302	0	0,00331
DQB1*03:05:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQB1*03:19:01	0,02789	0,01923	0,04831	0,03205	0,00758	0,01740
DQB1*03:21	0,00064	0	0	0	0	0,00166
DQB1*03:289	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQB1*03:373	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQB1*03:511	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQB1*04:02:01	0,06562	0,07692	0,07640	0,06825	0,09091	0,05675
DQB1*04:02:13	0,00145	0	0,00337	0,00075	0,00758	0,00124
DQB1*05:01:01	0,15882	0,17308	0,14494	0,16554	0,16667	0,15534
DQB1*05:01:24	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
DQB1*05:02:01	0,03241	0,03846	0,02584	0,03092	0,03788	0,03604
DQB1*05:03:01	0,03080	0,02885	0,02360	0,02602	0,01515	0,03935
DQB1*05:04	0,00032	0	0	0	0	0,00083
DQB1*05:18:02	0,00032	0,00962	0	0,00038	0	0
DQB1*05:24	0,00016	0	0	0,00038	0	0

DQB1*05:319	0,00032	0	0	0	0	0,00083
DQB1*06:01:01	0,00871	0,02885	0,00674	0,00641	0,01515	0,01077
DQB1*06:02:01	0,13125	0,14423	0,18876	0,13198	0,16667	0,10729
DQB1*06:03:01	0,06804	0,03846	0,04607	0,06297	0,04545	0,08409
DQB1*06:04:01	0,03354	0,01923	0,03034	0,03167	0,00758	0,03853
DQB1*06:04:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQB1*06:08:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DQB1*06:09:01	0,01612	0,02885	0,01685	0,02187	0,03030	0,00829
DQB1*06:11:01	0,00048	0	0,00112	0,00038	0	0,00041
DQB1*06:14:02	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DQB1*06:329	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DQB1*06:52	0,00048	0	0	0,00038	0	0,00083

Apêndice G: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPA1

Frequência alélica dos alelos HLA-DPA1*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
DPA1*01:03:01	0,65318	0,60577	0,51236	0,64480	0,60606	0,71914
DPA1*01:03:03	0,00113	0,00962	0,00112	0,00189	0	0
DPA1*01:03:05	0,00097	0	0,00225	0,00113	0	0,00041
DPA1*01:03:06	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*01:03:14	0,00081	0	0	0,00075	0	0,00124
DPA1*01:03:18	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPA1*01:03:19	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPA1*01:03:32	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
DPA1*01:03:58	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*01:03P	0,01177	0,02885	0,01461	0,01282	0,02273	0,00829
DPA1*01:04:01	0,00339	0,00962	0,00337	0,00377	0	0,00290
DPA1*01:05	0,00032	0	0,00112	0	0	0,00041
DPA1*01:155	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*01:33:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPA1*01:41:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPA1*01:56	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*01:58:01	0,00177	0	0,00225	0,00151	0	0,00207
DPA1*01:69	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPA1*02:01:01	0,14318	0,15385	0,16067	0,13801	0,17424	0,13960
DPA1*02:01:02	0,01806	0,01923	0,00674	0,01621	0,02273	0,02403
DPA1*02:01:04	0,00339	0	0,00674	0,00226	0	0,00373
DPA1*02:01:07	0,00339	0,00962	0,00449	0,00377	0	0,00249
DPA1*02:01:08	0,03176	0,02885	0,06292	0,03733	0,03030	0,01408
DPA1*02:01P	0,00322	0	0,00674	0,00302	0,03030	0,00083
DPA1*02:02:02	0,07191	0,05769	0,13596	0,07353	0,06061	0,04805
DPA1*02:02P	0,00032	0	0	0,00075	0	0

DPA1*02:03:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DPA1*02:06	0,00113	0	0,00112	0,00113	0	0,00124
DPA1*02:07:01	0,00435	0	0,00337	0,00452	0	0,00497
DPA1*02:12:01	0,00113	0	0,00112	0,00151	0,00758	0,00041
DPA1*02:131	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*02:26:01	0,00097	0	0	0,00151	0	0,00083
DPA1*02:69:02	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DPA1*02:99	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPA1*03:01:01	0,02048	0,03846	0,03933	0,02300	0,00758	0,01077
DPA1*03:01:02	0,00371	0	0,00787	0,00452	0,00758	0,00124
DPA1*03:01P	0,01225	0,03846	0,01573	0,01320	0,02273	0,00829
DPA1*03:02	0,00032	0	0	0,00075	0	0
DPA1*03:13	0,00032	0	0,00112	0,00038	0	0
DPA1*04:02:01	0,00403	0	0,00562	0,00566	0,00758	0,00166

Apêndice H: Frequências encontradas dos alelos HLA-DPB1

Frequência alélica dos alelos HLA-DPB1*						
Alelo	Geral	Amarela	Negra	Parda	ND	Branca
DPB1*01:01:01	0,08949	0,06731	0,16180	0,09389	0,09091	0,05882
DPB1*01:01:02	0,00435	0,00962	0,00112	0,00603	0,01515	0,00290
DPB1*01:01P	0,01258	0,01923	0,02247	0,01207	0,02273	0,00870
DPB1*02:01:02	0,12141	0,14423	0,10337	0,11425	0,14394	0,13256
DPB1*02:01:04	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*02:01:19	0,00742	0,01923	0,01124	0,00943	0,00758	0,00331
DPB1*02:01P	0,03338	0,01923	0,02809	0,03054	0,00758	0,04060
DPB1*02:02:01	0,00258	0	0	0,00226	0	0,00414
DPB1*02:02P	0,00177	0	0	0,00189	0,00758	0,00207
DPB1*03:01:01	0,03789	0,06731	0,02247	0,03658	0,06061	0,04267
DPB1*03:01P	0,02451	0,00962	0,02022	0,02678	0,03030	0,02403
DPB1*04:01:01	0,22219	0,16346	0,16854	0,21719	0,22727	0,25021
DPB1*04:01:06	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*04:01P	0,05482	0,06731	0,03820	0,05732	0,02273	0,05965
DPB1*04:02:01	0,04386	0,04808	0,04831	0,04977	0,03788	0,03604
DPB1*04:02:16	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPB1*04:02P	0,07546	0,05769	0,05056	0,07278	0,03788	0,09031
DPB1*05:01:01	0,01854	0,02885	0,02247	0,01621	0,02273	0,01906
DPB1*05:01P	0,00177	0,00962	0,00112	0,00189	0	0,00166
DPB1*06:01:01	0,00435	0	0,00337	0,00226	0,00758	0,00704
DPB1*06:01P	0,00435	0,00962	0	0,00490	0	0,00539
DPB1*09:01:01	0,00177	0	0,00112	0,00226	0	0,00166
DPB1*09:01:02	0,00016	0,00962	0	0	0	0
DPB1*09:01P	0,00210	0,00962	0	0,00151	0	0,00331
DPB1*1003:01	0,00032	0	0	0	0	0,00083
DPB1*1017:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0

DPB1*104:01:01	0,01274	0	0,00674	0,01584	0,01515	0,01201
DPB1*1050:01:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*105:01:01	0,03499	0,06731	0,06292	0,04035	0,03030	0,01781
DPB1*106:01	0,00097	0	0,00225	0,00113	0	0,00041
DPB1*10:01:01	0,01048	0,00962	0,01461	0,00980	0,00758	0,00994
DPB1*10:01P	0,00951	0,00962	0,00562	0,01018	0,00758	0,01036
DPB1*11:01:01	0,01548	0	0,01236	0,01735	0,01515	0,01533
DPB1*11:01P	0,00226	0	0,00449	0,00302	0	0,00083
DPB1*124:01:01	0,00113	0	0,00112	0,00075	0	0,00166
DPB1*124:01:02	0,00032	0	0	0,00075	0	0
DPB1*128:01	0,00032	0	0	0,00075	0	0
DPB1*131:01:01	0,00500	0	0,01348	0,00339	0,00758	0,00290
DPB1*133:01:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPB1*13:01:01	0,01983	0,00962	0,02360	0,01735	0,03030	0,02113
DPB1*13:01P	0,00548	0	0,01236	0,00452	0	0,00456
DPB1*14:01:01	0,01225	0,00962	0,01348	0,01207	0,02273	0,01160
DPB1*14:01P	0,01387	0,02885	0,01124	0,01056	0,00758	0,01781
DPB1*15:01:01	0,00516	0	0,00562	0,00528	0,00758	0,00497
DPB1*15:01P	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPB1*16:01:01	0,00145	0	0	0,00151	0	0,00207
DPB1*16:01P	0,00210	0	0	0,00264	0	0,00249
DPB1*17:01:01	0,03209	0,03846	0,03371	0,03167	0,03788	0,03148
DPB1*17:01P	0,00564	0	0,00562	0,00603	0,00758	0,00539
DPB1*18:01:01	0,01290	0,01923	0,02247	0,01433	0,02273	0,00704
DPB1*18:01:05	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPB1*18:01P	0,00032	0,00962	0,00112	0	0	0
DPB1*19:01:01	0,00161	0	0,00225	0,00189	0	0,00124
DPB1*19:01P	0,00226	0	0,00225	0,00189	0	0,00290
DPB1*20:01:01	0,00145	0	0,00112	0,00113	0	0,00207

DPB1*20:01P	0,00113	0	0,00112	0,00113	0	0,00124
DPB1*23:01:01	0,00242	0	0,00225	0,00151	0,00758	0,00331
DPB1*23:01P	0,00032	0	0	0	0	0,00083
DPB1*26:01:02	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*27:01	0,00322	0,00962	0,00337	0,00377	0,01515	0,00166
DPB1*294:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041
DPB1*29:01	0,00193	0	0,00787	0,00151	0	0,00041
DPB1*29:01P	0,00016	0	0,00112	0	0	0,00041
DPB1*30:01:01	0,00129	0	0	0,00151	0	0,00124
DPB1*312:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*33:01:01	0,00048	0	0	0,00113	0	0
DPB1*382:01N	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*39:01:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPB1*39:01P	0,00048	0	0,00112	0,00075	0	0
DPB1*40:01:01	0,00048	0	0	0,00113	0	0
DPB1*40:01P	0,00032	0,00962	0	0,00038	0	0
DPB1*416:01:01	0,00032	0,00962	0	0	0	0,00041
DPB1*45:01	0,00097	0	0	0,00075	0	0,00166
DPB1*55:01:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DPB1*584:01:01	0,00064	0	0,00225	0,00038	0	0,00041
DPB1*584:01:02	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPB1*63:01	0,00081	0	0,00337	0,00038	0	0,00041
DPB1*665:01:01	0,00322	0	0,00449	0,00415	0,00758	0,00166
DPB1*702:01	0,00048	0	0,00112	0,00038	0	0,00041
DPB1*706:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*74:01	0,00032	0,00962	0	0	0	0,00041
DPB1*762:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DPB1*797:01	0,00016	0	0	0,00038	0	0
DPB1*80:01P	0,00016	0	0	0,00038	0	0

DPB1*835:01:01	0,00064	0	0,00225	0,00075	0	0
DPB1*85:01:01	0,00097	0	0	0,00151	0,00758	0,00041
DPB1*85:01P	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPB1*902:01	0,00048	0	0,00112	0	0	0,00083
DPB1*905:01	0,00032	0	0	0,00038	0	0,00041
DPB1*90:01:01	0,00016	0	0,00112	0	0	0
DPB1*99:01	0,00016	0	0	0	0	0,00041