

O Complexo HLA

*Elza Araújo Torres**

**

Renata Belmonte Ramalho

- **Resumo:** O complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) humano é denominado complexo HLA (Human Leukocyte Antigens). Os genes que codificam os antígenos HLA, que são glicoproteínas de membrana celular, estão presentes no braço curto do cromossomo 6 com padrão de herança codominante. Sua principal característica é o exuberante polimorfismo, sendo de fato o sistema protéico mais polimórfico encontrado na espécie humana. De acordo com a função e a distribuição tissular, estes antígenos foram classificados em 3 tipos: classe I (HLA-ABC), classe II (HLA-DR, DQ, DP) e classe III (C2, C4). Inseridos entre estes genes, têm sido mapeados diversos outros relacionados a funções imunológicas ou não-imunológicas e pseudogenes cujos produtos ainda não foram encontrados. Tem função de imunorregulação uma vez que reconhece e expressa peptídeos na membrana celular para o reconhecimento pelos linfócitos T. A interação entre o receptor de célula T (TCR) e o peptídeo apresentado pelo MHC é fundamental para a discriminação entre o próprio e não-próprio, indução da tolerância imunológica e resposta imune. Moléculas de classe II apresentam peptídeos para os linfócitos T auxiliares (CD4) e moléculas de classe I apresentam para linfócitos T citotóxicos (CD8). O estudo do complexo HLA assume fundamental importância em transplantes de órgãos, testes de investigação de paternidade, incompatibilidade materno-fetal e associações com doenças.

Unitermos: complexo HLA, genes, histocompatibilidade, resposta imune, transplantes.

Abstract: The human Major Histocompatibility Complex (MHC is named HLA (Human Leukocyte antigens), because its products were first defined on the surface of lymphocytes. The MHC genes are very closely located on the short arm of chromosome 6 and inherited as a codominant haplotype. MHC genes are the most polymorphic genes ever described. The extreme polymorphism of the HLA is due to the multiplicity of alleles, encoded by each of the different loci. The HLA antigens are classified as a product of the genes and can be ordered according to either their

* Professora Doutora, pesquisadora do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões lábio-palatais/ USP/ Bauru e professora adjunta da USC/Bauru..

** Pesquisadora do Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões lábio-palatais/ USP/ Bauru

similar or different functions and expressions: class-I (HLA-A,B,C), class-II (HLA-DR, DQ, DP), class-III (C2, C4). A large number of other genes has been mapped to this region of which several are non-functional pseudogenes or genes for which no expressed protein thus have been found. The main function of the HLA complex is to collect peptides inside the cell and transport them to the cell surface to become recognized by T-cells. The interaction of T cell receptor (TCR) and the peptide presented by MHC molecule is central to self/nonself discrimination, tolerance induction and immunity. Class II molecules present peptides from endosomal compartment to helper T cells (CD4), and class I present peptides from proteins which are synthesized in the cell to cytotoxic T cells (CD8). The importance of HLA complex is in organ transplantation, paternity tests, maternal-fetal incompatibilities and disease associations.

Keywords: HLA, histocompatibility, antigens, immunity, genes.

No homem, o Complexo Principal de Histocompatibilidade é denominado complexo HLA (Human Leukocyte Antigens). Sistema de histocompatibilidade semelhante já foi descrito em várias espécies animais: *Xenopus* (anfíbio), codorna, galinha, rato, cobaia, hamster, coelho, cabra, carneiro, boi, cavalo, porco, cão, macaco Rhesus, chimpanzé, cinomolgus e camundongo (GÖTZE, 1977; VAIMAN, 1989).

O complexo HLA é constituído por um conjunto de mais de cem locos gênicos ligados que codificam os aloantígenos de membrana celular e outras proteínas. As moléculas do HLA e os genes que as codificam classificam-se em 3 categorias de acordo com a estrutura, distribuição tissular e papel biológico: classe I (A, B, C), II (DR, DP, DQ) e III (C4A, C4B, C2).

Os genes responsáveis pela codificação dos antígenos HLA se localizam no braço curto do cromossomo 6 (6p-21.3). Uma característica marcante do sistema é o seu enorme polimorfismo, havendo múltiplos alelos para cada um de seus locos gênicos. De fato este é o sistema protéico mais polimórfico encontrado na espécie humana, e a cada ano, através de técnicas de biologia molecular, novos locos gênicos e novos alelos têm sido descritos.

Desta forma, foram identificados os seguintes novos genes, obtidos pela enzima de restrição Hind III, associados a classe I: HLA-E, F, G que se expressam no trofoblasto e HLA-H, J, K, L que são pseudogenes. Para classe II, foram definidos o HLA-DRA que codificada a cadeia DR- α não polimórfica; DRB1 que determina as especificidades DR1, DR2, DR3, etc, reconhecidas por técnicas sorológicas; DRB3, DRB4 e DRB5 que determinam respectivamente as especificidades DR52, DR53 e DR51; DQA1 e DQB2 que determinam as cadeias DQ α e DQ β . Há ainda os genes chamados DOB, DMA, DMB, DNA, DPA1, DPB1, DPA2, DPB2, LMP2, LMP7 (BODMER *et al.*, 1994).

Inseridos entre estes genes, existem outros que codificam diversos produtos tais como o fator de necrose tumoral (TNFA, TNFB), a neuroaminidase

(NEU), o fator associado à hemocromatose (HFE), a enzima 21-OH (CYP21B), receptores para interferon gama, proteínas transportadoras de antígenos (TAP1, TAP2) e acredita-se que outros ainda serão descritos, relacionados tanto a funções imunológicas como não imunológicas (CARROL *et al.*, 1984; OLAISEN, 1987; TROWSDALE, 1987; CAMPBELL & TROWSDALE, 1993; BODMER *et al.*, 1994). A sequência gênica que codifica os componentes do complexo HLA, a partir do centrômero é: classe II, classe III, classe I.

Fazem parte do sistema HLA os produtos gênicos de classe I e de classe

II. De acordo com o 11^o WORKSHOP INTERNACIONAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE - 11^o IHW - (1991), foram descritas, através de técnicas sorológicas, 27 especificidades para o loco A, e, respectivamente 57, 10, 26, 09 e 06 para os locos B, C, DR, DQ e DP. A série Dw, que reflete uma interação entre DR e DQ (FESTENSTEIN & OLLIER, 1987) apresenta 26 produtos descritos. A lista completa das especificidades definidas sorologicamente encontra-se na TABELA 1 (BODMER *et al.*, 1991).

As moléculas de classe I estão presentes em praticamente todas as células nucleadas do organismo; são glicoproteínas que atravessam a membrana celular, apresentando um domínio citoplasmático (COOH), uma região transmembrânica e 3 domínios externos (NH₂). Os domínios externos são compostos pela cadeia α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$) polimórfica, com peso molecular de 44.000 daltons, sendo $\alpha 3$ ligada não covalentemente à $\beta 2$ -microglobulina, uma proteína de peso molecular de 12.000 daltons, não polimórfica, codificada por um gene do cromossomo 15 (GOODFELLOW *et al.*, 1975; STROMINGER, 1987).

As moléculas de classe II estão presentes na membrana de linfócitos B, monócitos, macrófagos, linfócitos T ativados, células endoteliais de capilares e vênulas, células precursoras mielóides e ainda em células cancerosas como melanomas e algumas células leucêmicas (WINCHESTER *et al.*, 1983). São constituídas por duas cadeias polipeptídicas, α de 34.000 daltons e β de 29.000 daltons, associadas não covalentemente, ambas polimórficas, cada uma com dois domínios externos (STROMINGER, 1987). Interferons alfa, beta e gama induzem aumento de expressão de moléculas de classe I e II, podendo induzir também a expressão de moléculas de classe II em células que normalmente não expressam estes antígenos (STRACHAN, 1987; TROWSDALE, 1987).

As regiões NH₂ apresentam alta variabilidade, sendo responsáveis pelo polimorfismo do sistema. Já os domínios $\alpha 3$ da classe I e $\alpha 2$ e $\beta 2$ da classe II são muito conservados, apresentando homologia de aminoácidos com os domínios das regiões constantes das imunoglobulinas. Isto é uma indicação de que os genes do MHC e das imunoglobulinas evoluíram a partir de gene ancestral comum, pertencendo a uma superfamília. Esta superfamília inclui ampla variedade de moléculas de superfície celular, como os TCR ("T cell receptor"), CD4, CD8 (KAUFMAN & STROMINGER, 1982; STROMINGER, 1987; WILLIAMS, 1988).

Quanto à função do sistema, inicialmente foi demonstrado o seu importante papel na rejeição de enxertos de pele (RAPAPORT *et al.*, 1960; DAUSSET *et al.*, 1965; CEPPELLINI *et al.*, 1969), ficando evidente que as moléculas HLA funcionam como antígenos responsáveis pela indução da rejeição dos transplantes,

sendo também alvo da resposta imune do hospedeiro (AMOS, 1970). Atualmente, sabe-se que estas moléculas desempenham um papel biológico fundamental no controle da resposta imune e no controle da suscetibilidade genética a várias doenças (MUNRO & BRIGHT, 1976; SASAZUKI *et al.*, 1983; SVEJGAARD *et al.*, 1983; RISCH, 1987; THORSBY, 1995).

Tabela 1- Lista completa das especificidades HLA reconhecidas no 11º Workshop Internacional de Histocompatibilidade (1991)

A	B	C	Dw	DR	DQ	DP	
A1	B5	B50(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B51(5)	Cw2	Dw2	DR103	DQ2	DPw2
A203	B703	B5102	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
A210	B8	B5103	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	B52(5)	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B53	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B54(22)	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B55(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B56(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B57(17)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18	B58(17)		Dw11(w7)	DR10		
A2403	B21	B59		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22	B60(40)		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27	B61(40)		Dw14	DR13(6)		
A28	B35	B62(15)		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B37	B63(15)		Dw16	DR1403		
A30(19)	B38(16)	B64(14)		Dw17(W7)	DR1404		
A31(19)	B39(16)	B65(14)		Dw18(W6)	DR15(2)		
A32(19)	B3901	B67		Dw19(W6)	DR16(2)		
A33(19)	B3902	B70		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	B40	B71(70)		Dw21	DR18(3)		
A36	B4005	B72(70)		Dw22			
A43	B41	B73		Dw23	DR51		
A66(10)	B42	B75(15)					
A68(28)	B44(12)	B76(15)		Dw24	DR52		
A69(28)	B45(12)	B77(15)		Dw25			
A74(19)	B46	B7801		Dw26	DR53		
	B47	BW4					
	B48	BW6					
	B49(21)						

FONTE: BODMER *et al.*, 1991

Inicialmente, foi verificado que para um antígeno ser reconhecido pelo linfócito T CD8, este deve estar em combinação com uma molécula de classe I (ZINKERNAGEL & DOHERTY, 1974; SHAW & BIDDISON, 1979). As interrelações entre estrutura e função das moléculas de classe I tornaram-se mais conhecidas com a

elucidação da estrutura da molécula de HLA-A2, confirmando seu papel na apresentação de antígenos (BJØRKMAN *et al.*, 1987; MONACO, 1992).

A função das moléculas de classe II é a de apresentar o fragmento peptídico antigênico processado aos linfócitos T CD4, que reconhece os fragmentos peptídicos no contexto das moléculas de classe II. A ligação do complexo antígeno-MHC ao linfócito ocorre através do receptor específico TCR (MONACO, 1992; GERMAIN & MARGULIES, 1993). Diferentes moléculas HLA ligam e apresentam diferentes peptídeos para os linfócitos T e esta seletividade depende da configuração e da estrutura química de sua fenda ligante ao peptídeo (BJØRKMAN *et al.*, 1987; Germain, 1994).

A enumeração dos antígenos HLA presentes em um indivíduo constitui o fenótipo HLA. O conjunto de genes carregados por um cromossomo haplóide é denominado haplótipo. Estes genes são codominantes, isto é, tanto os de origem paterna como materna se expressam na membrana celular. Assim, cada indivíduo possui 2 haplótipos, 1 de origem paterna (a ou b) e outro de origem materna (c ou d). O conjunto de haplótipos paterno e materno constitui o genótipo HLA.

Dada à proximidade física entre os genes do complexo HLA, a taxa de recombinação entre os mesmos é muito pequena (< 1%), com exceção talvez da taxa de recombinação entre os genes DQ e DP, que parece ser relativamente alta (em torno de 2%) devido a um "hot spot" de recombinação entre eles (THORSBY, 1987). A baixa taxa de recombinação resulta em sua transmissão em bloco de uma geração para outra, obedecendo aos padrões de herança mendeliana simples (MATTIUZ *et al.*, 1970). Então, há 25% de probabilidade de 2 irmãos terem os mesmos haplótipos (por exemplo: ac, ac), 25% de não compartilharem nenhum haplótipo (por exemplo: ac, bd) e 50% de apresentarem um haplótipo em comum (por exemplo: ac, ad).

No complexo HLA ocorrem associações preferenciais entre determinados alelos de diferentes locos, fenômeno conhecido como desequilíbrio de ligação. Por exemplo, o haplótipo A1B8DR3, na população branca ocorre com frequência de 477/10.000, um valor cerca de 20 vezes maior do que o esperado. A frequência dos antígenos varia ainda de acordo com as raças e regiões (MENOZZI *et al.*, 1978).

Devido às suas características, o estudo do complexo HLA tem aplicações práticas em estudos de compatibilidade para transplantes de órgãos, auxílio para diagnóstico de doenças, testes de investigação de paternidade, estudos de compatibilidade materno-fetal e estudos antropológicos.

Referências Bibliográficas

- AMOS, D.B.; COHEN, I. & KLEIN, W.J. - Mechanisms of imunologic enhancement. *Transpl.Proc.*, 2:68-69, 1970.
- BJØRKMAN, P.J.; SAPER, M.A.; SAMRAOUI, B.; BENNETT, W.S.; -The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature*, 329:512-518, 1987.
- BODMER, J.G.; MARSH, S.G.E.; ALBERT, E.D.; BODMER, W.F.; DUPONT, B.; ERLICH, H.A.; MACH, B.; MAYR, W.R.; PARHAM, P.; SASAZUKI, T.;

- SCHREUDER, G.M.Th.; STROMINGER, J.L.; SVEJGAARD, A. & TERASAKI, P.I. - Nomenclature for factors of the HLA system, 1990. *Human.Immunol.*, 31:186-94, 1991.
- BODMER, J.G.; MARSH, S.G.E.; ALBERT, E.D.; BODMER, W.F.; DUPONT, B.; ERLICH, H.A.; MACH, B.; MAYR, W.R.; PARHAM, P.; SASAZUKI, T.; SCHREUDER, G.M.Th.; STROMINGER, J.L.; SVEJGAARD, A. & TERASAKI, P.I. - Nomenclature for factors of the HLA system, 1994. *Human.Immunol.*, 41:1-20, 1994.
- CARROL, M.C.; CAMPBELL, R.D.; BENTLEY, D.R. & PORTER, R.R. - A molecular map of the human major histocompatibility complex class III region linking complement genes C4, C2 and factor B. *Nature*, 307:237-241, 1984.
- CEPPELLINI, R.; MATTIUZ, P.L.; SCUDELLER, G. & VISETTI, M. - Experimental allo-transplantation in man. I. The role of the HLA system in different genetics combinations. *Transpl.Proc.*, 1:385-392, 1969.
- DAUSSET, J.; IVANYI, P. & IVANYI, D. - Tissue alloantigens in humans: identification of a complex system (Hu-1). In: BALNER, H.; Cleton, S.G.; EERNISSE, J.C. (eds). *Histocompatibility Testing*, 1865. MUNKSGAARD, Copenhagen, 1965, pp. 51-62.
- FESTENSTEIN, H. & OLLIER, B. - Cellular typing and functional heterogeneity of MHC - encoded products. *Br.Med.Bull.*, 43:122-155, 1987.
- GERMAIN, R.N. - MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: Providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell*, 76:287-299, 1994.
- GERMAIN, R. N. & MARGULIES, D. H. - The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu. Rev.Immunol.*, 11: 403-450, 1993.
- GOODFELLOW, P.N.; JONES, E.A.; VAN HEININGEN, V.; SOLOMON, E.; BOBROW, M.; MIGGIANO, V. & BODMER, W.F. - The B2 microglobulin gene on chromosome 15, and not in the HL-A region. *Nature*, 254:267-269, 1975.
- GÖTZE, D. - *The Major Histocompatibility System in Man and Animals*, Springer-Verlag, New York, 1977. 404p.
- KAUFMAN, J.F. & STROMINGER, J.L. - HLA-DR light chain has a polymorphic N-terminal region and a conserved immunoglobulin - like C - terminal region. *Nature*, 297:694-697, 1982.
- MATTIUZ, P.L.; IHDE, D., PIAZZA, A. ; CEPPELLINI, R. & BODMER, W.F. - *New approaches to the analysis of the HLA-system*. *Histocompatibility Testing* Munksgaard, Copenhagen, 1970. p. 192-205.
- MENOZZI, P.; PIAZZA, A. & CAVALLI-SFORZA, L. - Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science*, 201:786-792, 1978.
- MONACO, J. J. - A Molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol.Today*, 13:173-179, 1992.
- MUNRO, A. & BRIGHT, S. - Products of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response. *Nature*, 264:145-151, 1976.
- OLAISEN, B.; SAKAGUCHI, A.Y. & NAYLOR, S.L. - Report of the committee on the genetic constitution of chromosomes 5 and 6. *Cytogenet Cell Genet*, 46:147-169, 1987.

- RAPAPORT, F.T.; THOMAS, L.; CONVERSE, J.M. & LAWRENCE, H.S. - The specificity of skin homograft rejection in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 87:217-302, 1960.
- RISCH, N. - Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am.J.Hum.Genet.*, 40:001-014, 1987.
- SASAZUKI, T.; NISHIMURA, Y.; MUTO, M.; OHTA, N. HLA - Linked genes controlling immune response and disease susceptibility. *Immunol.Rev.*, 70:51-75, 1983.
- SHAW, S. & BIDDISON, W.E. - HLA - linked genetic control of the specificity of human cytotoxic T-cell response to influenza virus. *J.Exp.Med.*, 149:565-575, 1979.
- STRACHAN, T. - Molecular genetics and polymorphism of class I HLA antigen. *Br.Med.Bull.*, 43:1-14, 1987.
- STROMINGER, J. L. - Structure of class I and class II HLA antigens. *Br.Med.Bull.*, 43: 81-93, 1987.
- SVEJGAARD, A.; PLATZ, P. & RYDER, L.P. - HLA and disease 1982 - A Survey. *Immunol.Rev.*, 70:193-218, 1983.
- THORSBY, E. - Structure and function of HLA molecules. *Transplant.Proc.*, 19:29-35, 1987.
- THORSBY, E. - HLA-associated disease susceptibility - Which genes are primarily involved? *Immunologist*, 3(2): 51-58, 1995
- TROWSDALE, J. - Still more genes in the MHC. *Immunol.Today*, 8:35-36, 1987.
- VAIMAN, M. - Le complexe majeur d' histocompatibilité chez les animaux. In: Dausset, J. & Pla, M. (eds.). *HLA complex majeur d' histocompatibilité de l' homme*. Flammarion Médecine - Sciences, Paris, 1989. p. 43-62.
- WILLIAMS, A.F. & BACLAY, A.N. - The immunoglobulin super family - dominans for cell recognition. *Ann.Rev.Immunol.*, 6:381-405, 1988.
- WINCHESTER, R.; TOGUGHI, T.; SZER, I.; BURMESTER, G.; GALBO,P.; CUTTNER, J.; CAPRA, J.D. & NUNEZ-ROLDAN, A. - Association of susceptibility to certain hematopoietic malignancies with the presence of Ia allodeterminants distinct from the DR series: utility of monoclonal antibody reagents. *Immunol. Rev.*, 70: 155-163, 1983.
- ZINKERNAGEL, R.M. & DOHERTY, P.C. - Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningites within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature*, 248:701-702, 1974.