

Freqüência dos antígenos HLA- A e HLA- B em populações das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná

Márcia Machado de Oliveira Dalalio, Ana Maria Sell*, Lia Yoneka Toda, Marcelo Fabricio F. Cano, Cintia Regina Sossai e Lawrence Fracalossi

Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência.

RESUMO. Os antígenos HLA- A e B são glicoproteínas de superfície celular, expressos em todas as células nucleadas e responsáveis pela apresentação dos antígenos aos linfócitos T durante o desenvolvimento da resposta imune. Estes antígenos são codificados pelos genes do sistema HLA, o qual caracteriza-se por ser o sistema humano com maior polimorfismo. As especificidades HLA variam entre os diferentes grupos populacionais e étnicos. A população brasileira é decorrente de grande mistura racial. Neste trabalho, as freqüências fenotípicas, gênicas e haplotípicas das especificidades HLA- A e B foram determinadas em indivíduos brancos, saudáveis e não relacionados, das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná, e comparações entre a distribuição das especificidades em ambos os grupos foram realizadas. As tipificações HLA foram realizadas pela técnica de microlinfocitotoxicidade. As freqüências HLA foram características do grupo étnico caucasóide, porém miscigenação maior foi observada na população da região norte/noroeste.

Palavras-chave: HLA, genética de populações, microlinfocitotoxicidade, polimorfismo.

ABSTRACT. HLA - A and HLA - B antigen frequencies in Curitiba and Northern Paraná, Brazil. HLA- A and HLA- B antigens are glycoproteins expressed on the surfaces of nuclear cells and responsible for presenting different antigens to T lymphocytes, during immune response. They are codified by the Major Histocompatibility Complex genes and are characterized by their high polymorphism. The HLA polymorphism level varies in different populations and ethnic groups. The Brazilian population is a result of significant racial admixture. In this paper, the antigen, gene and haplotype frequencies of HLA-A and B were analyzed in healthy and unrelated white individuals living in Curitiba and northern region of Paraná, Brazil. The HLA distribution was compared between the two groups. The HLA antigens were typed by microlymphocytotoxicity method. The predominance of the Caucasian component was observed in the distribution of HLA, however the racial admixture showed to be more significant in the northern region.

Key words: HLA, population study, microlymphocytotoxicity, polymorphism.

Introdução

O sistema HLA (Human Leukocytes Antigens), localizado no braço curto do cromossomo seis, codifica glicoproteínas de membrana altamente polimórficas. Estas proteínas, denominadas moléculas de classe I e de classe II, são estruturalmente semelhantes e funcionalmente especializadas na apresentação de fragmentos antigênicos a diferentes subpopulações de linfócitos T, iniciando a resposta imunitária e desempenhando importante papel no reconhecimento próprio/não-próprio.

Os genes de classe I compreendem três *loci* intimamente ligados, denominados HLA-A, B e C,

os quais codificam glicoproteínas expressas em todas as células nucleadas, cuja função primária é apresentar peptídeos endógenos aos linfócitos T citotóxicos, CD8+. O polimorfismo das moléculas HLA é decorrente das diferenças nas seqüências dos aminoácidos localizados na região aminoterminal da cadeia pesada alfa. Para as moléculas HLA- A e B foram encontradas 28 e 59 especificidades sorologicamente reconhecidas (Marsh *et al.*, 2000) e 248 e 486 alelos, respectivamente (www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html. Acesso em: 21 ago. 2002).

Tradicionalmente, as moléculas HLA são identificadas por técnicas sorológicas e por técnicas de cultura mista de linfócitos; mais recentemente, as

técnicas moleculares são utilizadas na definição dos alelos HLA (Olerup e Zetterquist, 1992).

O estudo da variabilidade genética do sistema HLA é útil na pesquisa imunológica para transplantes, a fim de minimizar a rejeição, no fornecimento de informações sobre susceptibilidade ou resistência genética a doenças, nos estudos antropológicos e na medicina forense (Erllich e Bugawan, 1991).

A frequência dos antígenos HLA varia nos diferentes grupos étnicos. Assim, o conhecimento e a caracterização do polimorfismo HLA e, conseqüentemente, dos mecanismos de herança e suas associações em diferentes populações humanas são de grande interesse. Diversos estudos de frequência foram realizados em todo mundo (Baur e Danolovs, 1980; Olivetti et al., 1986; Carvalho, 1983; Kastelan et al., 1976; Renieri et al., 1979) e no Brasil (Trachtenberg et al., 1988; Belich et al., 1992; Rosales et al., 1992; Moraes et al., 1993; Moraes e Moraes, 1996; Soares-Vieira et al., 1999; Braun-Prado et al., 2000; Probst et al., 2000).

A população brasileira apresenta grande mistura racial e originou-se, principalmente, de caucásios de origem européia, africanos e índios. O maior grupo populacional do Brasil é compreendido pelos mestiços, originários da miscigenação ocorrida entre as diferentes raças. Devido a diferenças no grau e padrão de miscigenação, a composição de nossa população pode variar consideravelmente de uma região para outra, ocorrendo grande variabilidade dos "subtipos" de mestiços (Moraes et al., 1993).

O conhecimento da frequência dos antígenos HLA em nossa região permitirá a compreensão da biologia da distribuição desses antígenos em nossa população, na avaliação da frequência haplotípica dos antígenos de diferentes locos e do desequilíbrio de ligação, além de possibilitar a comparação com outros grupos populacionais. Esses dados ainda contribuirão para a melhor interpretação durante a tipificação dos antígenos HLA realizada para a seleção dos doadores de transplantes de órgãos e de medula óssea e na definição de resistência ou susceptibilidade genética a doenças específicas.

O objetivo deste trabalho foi analisar as frequências fenotípicas, gênicas e haplotípicas e o desequilíbrio de ligação dos antígenos de histocompatibilidade HLA de classe I (HLA-A e HLA-B), em indivíduos brancos, saudáveis e não relacionados, das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná.

Material e métodos

População de estudo

Para a execução deste trabalho foram selecionados 732 indivíduos não relacionados e

saudáveis, da região de Curitiba, e 667 indivíduos da região Norte/Noroeste do Estado do Paraná. O grupo étnico selecionado foi o branco, o qual incluiu indivíduos com descendência européia, mas com provável miscigenação. O grupo foi constituído pelos doadores voluntários de medula óssea, cadastrados no Banco de doadores voluntários de medula óssea do estado do Paraná - Bamopar, mães e supostos pais envolvidos em processos de investigação de paternidade, doadores de órgãos para renais crônicos e voluntários que constituíram o grupo controle em trabalhos de pesquisa ou que pertenceram ao painel de linfócitos do nosso laboratório.

Reação sorológica

As tipificações dos antígenos HLA de classe I foram realizadas pela técnica sorológica de microlinfocitotoxicidade proposta por Terasaki e McClelland (1964) e modificada por Bodmer e Bodmer (1977). Para tanto, uma amostra de 10 ml de sangue periférico heparinizado ou com ACD foi coletada de cada indivíduo e os linfócitos foram separados de outras células sanguíneas com FluoroBeads[®] (One Lambda, Inc.). Os anti-soros monoclonais foram obtidos dos fornecedores One Lambda Inc. e C-Six. As leituras foram realizadas em microscópio de fluorescência.

Análises estatísticas

As frequências fenotípicas, haplotípicas e o desequilíbrio de ligação foram determinados segundo Lamm e Degos (1979).

As frequências gênicas foram calculadas segundo Bernstein (citado por Mattiuz et al., 1970): $fg = 1 - (1 - ff)^{1/2}$, onde:

fg = frequência gênica;

ff = frequência fenotípica ($ff = n/N$);

n = número de indivíduos que possuem o antígeno;

N = número de indivíduos estudados.

O cálculo do valor de Δ foi realizado através da fórmula:

$\Delta_{ij} = (d/n)^{1/2} - [(b+d)/n \times (c+d)/n]^{1/2}$, onde:

n = número total de indivíduos tipificados para os dois locos.

a, b, c, d = número de indivíduos que possuem cada uma das quatro combinações fenotípicas possíveis de dois antígenos: ++ (presença de ij), +- (presença de i e ausência de j), -+ (ausência de i e presença de j) e -- (ausência de ij), respectivamente.

A significância do desequilíbrio de ligação foi calculada pelo método do qui-quadrado com correção de Yates.

As frequências haplotípicas esperadas (fe) foram calculadas multiplicando-se as frequências gênicas

encontradas. As frequências observadas (fo) foram calculadas considerando-se as frequências haplotípicas esperadas e o valor de Δ ($f_o = f_e + \Delta$).

Para avaliar se a população encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, foi utilizado o programa computacional ARLEQUIN (Schneider *et al.*, 1997) (<http://antropologie.unige.ch/text/arlequin>), após a organização dos dados no programa Convert (Probst, 1998).

O teste de comparação de duas proporções para dados não emparelhados, com nível de significância a 5%, foi utilizado para as comparações entre as frequências das duas populações (Soares *et al.*, 1991).

Resultados

As frequências fenotípicas, gênicas, haplotípicas e o desequilíbrio de ligação dos antígenos de histocompatibilidade HLA de classe I (HLA-A e -B) foram calculados para 732 indivíduos brancos da região de Curitiba e 667 da região Norte/Noroeste do Estado do Paraná.

Nas Tabelas 1 e 2 estão apresentadas as frequências fenotípicas e gênicas das especificidades HLA-A e HLA-B, respectivamente, para indivíduos brancos das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná. Os antígenos HLA mais frequentes na região de Curitiba foram HLA-A2 (frequência gênica 29,3%), A3 (12,8%), A1 (10,7%), A24 (9,1%), A11 (6,0%) e A68 (5,0%); B35 (11,9%), B44 (11,8%), B51 (9,0%), B7 (8,3%) e B8 (6,3%).

Na região norte/noroeste os antígenos mais comuns foram HLA-A2 (frequência gênica 26,9%), A24 (9,3%), A1 (10,5%), A3 (8,9%), A11 (5,9%), B35 (13,9%), B51 (10,1%), B44 (9,9%), B7 (5,6%), B18 (5,4%) e B8 (5,3%). Todos os outros antígenos apresentaram frequências gênicas menores que 5%.

Tabela 1. Frequências fenotípicas (ff) e gênicas (fg) de HLA-A, em indivíduos brancos, da região de Curitiba (N=732) e Norte/Noroeste do Estado do Paraná (N=667)

HLA	Curitiba			norte/noroeste		
	n	ff	fg	n	ff	fg
A1	148	0,202	0,107	133	0,199	0,105
A2	366	0,500	0,293	311	0,466	0,269
A3	175	0,239	0,128	113	0,169	0,089
A23	45	0,061	0,031	61	0,091	0,047
A24	127	0,173	0,091	118	0,177	0,093
*A10	3	0,004	0,002	0	0,000	0,000
A25	32	0,044	0,022	20	0,030	0,015
A26	55	0,075	0,038	49	0,073	0,037
A34	4	0,005	0,003	8	0,012	0,006
A66	11	0,015	0,008	1	0,001	0,001
A11	85	0,116	0,060	76	0,114	0,059
A29	50	0,068	0,035	50	0,075	0,038
A30	47	0,064	0,033	43	0,064	0,033
A31	60	0,082	0,042	62	0,093	0,048
A32	56	0,077	0,039	52	0,078	0,040
A33	26	0,036	0,018	46	0,069	0,035
*A28	1	0,001	0,001	43	0,064	0,033
A68	72	0,098	0,050	45	0,067	0,034
A69	3	0,004	0,002	2	0,003	0,002
A36	5	0,007	0,003	8	0,012	0,006
A74	4	0,005	0,003	8	0,012	0,006
blank			0,063			0,065

* Especificidades públicas, cujas especificidades privadas não foram definidas; n = número de indivíduos que possuem o antígeno; N = número de indivíduos estudados

Tabela 2. Frequências fenotípicas (ff) e gênicas (fg) de HLA-B, em indivíduos brancos, da região de Curitiba (N=732) e Norte/Noroeste do Estado do Paraná (N=667)

HLA	Curitiba			norte/noroeste			HLA	Curitiba			norte/noroeste		
	n	ff	fg	n	ff	fg		n	ff	fg	n	ff	fg
B51	126	0,172	0,090	128	0,192	0,101	B18	71	0,097	0,050	70	0,105	0,054
B52	29	0,040	0,020	24	0,036	0,018	B49	41	0,056	0,028	40	0,060	0,030
B7	116	0,158	0,083	72	0,108	0,056	B50	24	0,033	0,017	29	0,043	0,022
B8	89	0,122	0,063	69	0,103	0,053	B54				1	0,001	0,001
B44	162	0,221	0,118	126	0,189	0,099	B55	11	0,015	0,008	15	0,022	0,011
B45	23	0,031	0,016	23	0,034	0,017	B56	8	0,011	0,005	7	0,010	0,005
B13	34	0,046	0,024	15	0,022	0,011	B27	32	0,044	0,022	41	0,061	0,031
B14	2	0,003	0,001	4	0,006	0,003	B35	164	0,224	0,119	173	0,259	0,139
B64	34	0,046	0,024	22	0,033	0,017	B37	20	0,027	0,014	21	0,031	0,016
B65	27	0,037	0,019	39	0,058	0,030	*B40	1	0,001	0,001			
*B15	2	0,003	0,001	4	0,006	0,003	B60	44	0,060	0,031	50	0,075	0,038
B62	62	0,085	0,043	40	0,060	0,030	B61	17	0,023	0,012	10	0,015	0,008
B63	15	0,020	0,010	12	0,018	0,009	B41	21	0,029	0,014	24	0,036	0,018
B73	1	0,001	0,001	3	0,004	0,002	B42	3	0,004	0,002	8	0,012	0,006
B75	4	0,005	0,003	2	0,003	0,002	B46				2	0,003	0,002
B76	3	0,004	0,002	1	0,001	0,001	B47	2	0,003	0,001	2	0,003	0,002
B77	1	0,001	0,001	0	0,000	0,000	B48	3	0,004	0,002	6	0,009	0,005
*B16	1	0,001	0,001	1	0,001	0,001	B53	23	0,031	0,016	20	0,030	0,015
B38	49	0,067	0,034	38	0,057	0,029	B71	6	0,008	0,004	8	0,012	0,006
B39	45	0,061	0,031	33	0,049	0,025	B72	18	0,025	0,012	20	0,030	0,015
B57	36	0,049	0,025	48	0,072	0,037	B7801	1	0,001	0,001			
B58	23	0,031	0,016	20	0,030	0,015	B8101	1	0,001	0,001			
							blank			0,048			0,048

* Especificidades públicas, cujas especificidades privadas não foram definidas

Comparando as frequências HLA entre as populações das regiões de Curitiba e norte/noroeste, foi possível demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre os antígenos HLA- A3, A33, A66, B7 e B13 (Tabela 3).

Tabela 3. Especificidades HLA- A e B cujas frequências foram significativamente diferentes entre as populações das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná

HLA	Curitiba		norte/noroeste	
	n	fg	n	fg
A3	175	0,128	113	0,089
A33	26	0,018	46	0,035
A66	11	0,008	1	0,001
B7	116	0,083	72	0,056
B13	34	0,024	15	0,011

* Diferença significativa ao nível de 5%

Considerando a expressão dos antígenos HLA, cerca de 500 haplótipos HLA A-B foram encontrados para ambas as populações, dentre os quais 24 apresentaram frequência haplotípica acima de 1%, para uma e/ou outra população, e estão reunidos na Tabela 4. Os haplótipos mais frequentes foram HLA A2-B51, A1-B8, A3-B7, A3-B35, A2-B35 e A2-B44. Na Tabela 5, estão apresentados os haplótipos com desequilíbrio de ligação significativo ($p \leq 0,0001$) para as duas populações.

Tabela 4. Frequências haplotípicas* (fh) HLA A-B na população das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná

Haplótipos*	Curitiba (fh)	norte/noroeste (fh)
A1-B8	0,0449	0,0336
A1-B57	0,0093	0,0146
A2-B7	0,0264	0,0046
A2-B18	0,0177	0,0149
A2-B27	0,0069	0,0156
A2-B35	0,0316	0,0258
A2-B44	0,0465	0,0235
A2-B50	0,0055	0,016
A2-B51	0,0463	0,0533
A2-B60	0,0035	0,0120
A2-B62	0,0131	0,0158
A3-B7	0,0407	0,0126
A3-B35	0,0247	0,0356
A3-B51	0,0097	0,0120
A11-B35	0,0185	0,0103
A11-B50	0,0381	0,0006
A23-B44	0,0110	0,0198
A24-B35	0,0157	0,0190
A24-B44	0,0108	0,0053
A26-B38	0,0118	0,0116
A29-B44	0,0174	0,0188
A30-B13	0,0136	0,0027
A31-B35	0,0013	0,0139
A33-B65	0,0046	0,0101

*Haplótipos com frequência acima de 1% para uma ou duas regiões

Tabela 5. Desequilíbrio de ligação* entre os haplótipos HLA A-B das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná

Haplótipo	Curitiba			norte/noroeste		
	fh	Δ	p	fh	Δ	p
A1-B8	0,0449	0,03816	$7,6 \cdot 10^{-11}$	0,03363	0,0281	$1,9 \cdot 10^{-6}$
A1-B57	0,00933	0,006661	$2,7 \cdot 10^{-6}$	0,0146	0,0107	$2,11 \cdot 10^{-5}$
A2-B51	0,0462	0,01990	$1,4 \cdot 10^{-4}$	0,0533	0,0261	$8,19 \cdot 10^{-6}$
A3-B7	0,0407	0,03007	$6,56 \cdot 10^{-6}$			
A3-B35				0,0356	0,0233	$6,86 \cdot 10^{-6}$
A10-B58	0,0014	0,00132	$3,03 \cdot 10^{-3}$			
A10-B71				0,0008	0,0008	$7,25 \cdot 10^{-6}$
A23-B44				0,0198	0,0151	$5,58 \cdot 10^{-6}$
A25-B18	0,0098	0,00868	$2,16 \cdot 10^{-6}$			
A26-B38	0,0118	0,01046	$3,34 \cdot 10^{-6}$	0,0116	0,0105	$4,15 \cdot 10^{-6}$
A29-B44	0,0174	0,01327	$4,66 \cdot 10^{-6}$	0,0188	0,0151	$4,39 \cdot 10^{-6}$
A30-B13	0,0136	0,01276	$3,1 \cdot 10^{-6}$			
A30-B42				0,0037	0,0035	$4,29 \cdot 10^{-5}$
A31-B39	0,0095	0,00823	$4,36 \cdot 10^{-6}$	0,0060	0,0048	
A33-B58				0,0057	0,0052	$1,87 \cdot 10^{-5}$
A33-B64	0,0045	0,00409	$1,05 \cdot 10^{-4}$			
A33-B65	0,0046	0,00425	$2,19 \cdot 10^{-5}$	0,0101	0,0090	$2,7 \cdot 10^{-6}$

* Significativo para valores de $p \leq 0,0001$

Discussão

A população brasileira é constituída por grande mistura racial. Segundo Moraes e Moraes (1996), dentre os países tropicais, o Brasil é aquele que apresenta maior população caucasóide, descendente principalmente dos colonizadores portugueses, mas também, de espanhóis, italianos, alemães, holandeses, entre outros. A população negra é descendente de africanos das regiões da Nigéria e do Congo ou da África Equatorial, os índios originaram-se principalmente dos grupos Tapuias e Tupis e ocorreu uma grande colonização japonesa. A colonização do Estado do Paraná reflete essa heterogeneidade e pode ser revista em artigo publicado por Probst *et al.* (2000).

Considerando o polimorfismo HLA e a variabilidade na frequência e distribuição de seus alelos, estudos em diferentes grupos populacionais vêm sendo realizados. No Estado do Paraná, o polimorfismo HLA e a contribuição de europeus, africanos e ameríndios na formação da população foram estudados por Probst *et al.* (2000) e Braun-Prado *et al.* (2000). Neste trabalho, as frequências HLA -A e B foram determinadas em indivíduos brancos e foi realizada uma comparação entre o polimorfismo HLA nas populações das regiões de Curitiba e Norte/Noroeste do Estado do Paraná.

As frequências encontradas para *blanks* foram pequenas (frequência gênica aproximada de 6,5% e 4,8% para HLA- A e B, respectivamente). Para o loco A, nas duas populações, foram encontradas 87% de heterozigosidade e a população encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Para o loco B, alto grau de heterozigosidade também foi observado, cerca de 91%, porém a população não se encontra

em equilíbrio de Hardy-Weimberg ($p < 0,05$); em ambas as populações, o número de indivíduos em heterozigose foi menor que o esperado ($p = 0,02807$ e $p = 0,00475$, para as regiões de Curitiba e norte/noroeste, respectivamente). Segundo Chen *et al.* (1999), o desvio da proporção de Hardy-Weimberg pode estar relacionado a forças naturais, como a vantagem seletiva ou recente mistura racial, ou pode refletir dificuldades ou erros relacionados com a identificação dos alelos.

Quando comparada a diversos outros estudos de polimorfismo HLA realizados em diferentes populações e apresentados durante o XI Workshop Internacional de Histocompatibilidade (Imanishi *et al.*, 1992), a distribuição das especificidades HLA foram compatíveis para o grupo de caucasóides.

A comparação entre as frequências dos antígenos, nas duas populações, demonstrou haver diferenças significantes para HLA- A3, A33, A66, B7 e B13. Essas frequências foram comparadas também com outros estudos realizados em grupos populacionais formados por brancos e negros (Imanishi *et al.*, 1992).

Para a especificidade HLA- A3, foi observado que a sua frequência na população da região Norte/Noroeste do Estado foi significativamente mais próxima a de grupos negróides. O antígeno HLA- A33 foi encontrado numa frequência duas vezes maior na região Norte/Noroeste do Estado. Como essa especificidade é muito frequente em ameríndios brasileiros ($fg = 0,123$), japoneses ($fg = 0,077$) e mais frequente na população negróide que em caucasóide (Imanishi *et al.*, 1992), uma maior miscigenação pode ter ocorrido nesta população. A especificidade HLA- A66, *split* de HLA- A10, embora detectada em baixa frequência em nosso estudo, não foi publicada anteriormente. Na região de Curitiba, sua frequência foi oito vezes maior ($fg = 0,008\%$) que na região norte/noroeste ($fg = 0,001\%$).

A frequência de HLA- B13 foi significativamente próxima ao de grupos caucasóides, para a população de Curitiba, e de negróides, na população norte/noroeste. Quando comparado com outros grupos populacionais, a especificidade HLA- B7 não difere significativamente, o que ocorre quando as duas regiões são comparadas entre si, indicando uma possível diferença na formação dessas populações.

Os haplótipos mais frequentes em ambas as populações foram HLA A1-B8, A2-B35, A2-B44, A2-B51 e A3-B35, todos com frequência gênica acima de 2%. Os haplótipos A3-B7 e A11-B50 foram encontrados com frequência próxima a 4% na população de Curitiba, porém com frequência igual a 1% e 0,05% na região norte-noroeste,

respectivamente. Diferenças significantes entre as frequências haplotípicas de HLA A2-B7, A2-B44, A11-B50 e A30-B13 foram observadas entre os dois grupos populacionais. Desequilíbrio de ligação significativo ($p \leq 0,0001$) foi observado para os haplótipos HLA A1-B8, A1-B57, A2-B51, A26-B38, A29-B44, A33-B65 para os dois grupos populacionais, A3-B7, A25-B18, A30-B13, A33-B64, para a região de Curitiba e, A3-B35, A10-B71, A23-B44, A30-B42, A33-B58, para a região Norte-Noroeste do Estado do Paraná.

Haplótipos característicos do grupo populacional formado por caucasóides foram predominantes, conforme o esperado, nas duas populações e incluem HLA A2-B51, A2-B44, A1-B8, A3-B7. Haplótipos comumente encontrados em negróides, como HLA-A30-B35, A30-B42, A3-B35, A23-B44 e A1-B57, foram encontrados nos dois grupos, mas sempre em maior frequência na região Norte-Noroeste do Estado. O haplótipo HLA A31-B35, encontrado com frequência alta (16,3%) na população de ameríndios (Imanishi *et al.*, 1992), foi observado em maior frequência na população da região Norte-Noroeste do Estado do Paraná (1,3%) e numa concentração significativamente menor em Curitiba (0,06%), indicando miscigenação maior naquela região.

Embora a distribuição das especificidades HLA foi característica do grupo étnico formado por brancos, diferenças entre os grupos populacionais foram observadas. Na população da região Norte-Noroeste do Estado do Paraná, o processo de miscigenação racial foi mais evidente e pode ser identificado pela inclusão de alelos e haplótipos característicos de negros e ameríndios, como HLA-A3, A23, B7 e os haplótipos HLA A3-35, A23-B44, A1-B57 e A31-B35.

Os resultados obtidos podem servir como um suporte importante nos estudos envolvendo a definição das tipificações HLA utilizadas na imunologia dos transplantes, auxiliando a seleção dos doadores de órgãos e medula óssea, na medicina forense e nos estudos epidemiológicos envolvendo a associação HLA com doenças específicas de ambas as regiões.

Agradecimentos

Agradecemos o suporte do programa de iniciação científica Pibic/CNPq/UEM e a professora Luiza Tamie Tsuneto, DAC, UEM, pelo auxílio no uso dos programas e pela contribuição na análise dos dados.

Referências

- BAUR, M. P.; DANOLOVS J. A. Population analysis of HLA-A, -B, -C, -DR and other markers. In: TERASAKI P. I. *Histocompatibility testing*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1980. p. 955-993.
- BELICH, M.P. et al. Unusual HLA-B alleles in two tribes of Brazilian Indians. *Nature*, London, v.357, p.326-329, 1992.
- BODMER, W. F.; BODMER, J. Cytofluorochromasia. In: RAY, J. G. et al. *Manual of tissue typing techniques*, Dhew Publ. (NIH), 1977. p.31-34.
- BRAUN-PRADO K. et al. HLA class I polymorphism, as characterized by PCR-SSOP, in a Brazilian exogamic population. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.56, p.417-427, 2000.
- CARVALHO, S. HLA-A, -B and -C markers in the Portuguese population. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.21, p.39-44, 1983.
- CHEN, J.J. et al. Hardy-Weimberg testing for HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1 and DPB1) loci in 26 human ethnic groups. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.54, p.533-542, 1999.
- ERLICH, H. A.; BUGAWAN, T. L. HLA class II gene polymorphism: DNA typing, evolution and relations to disease susceptibility. In: ERLICH, H. A. (Ed.). *Technology - principle and application*. New York: W.H. Freeman and Company, 1991. p.193-208.
- IMANISHI, T. et al. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: TSUJI, K. et al. *HLA 1991. Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*. New York: Oxford Science, 1992. p.1065-1127.
- KASTELAN, A. et al. The distribution of HLA antigens and genes in the Yugoslav population. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v. 4, p.69 - 75, 1976.
- LAMM, L. U.; DEGOS, L. Introduction to HLA genetics. In: DICK, H. M.; NIELSEN, F. K (Ed.). *Histocompatibility Techniques*. Elsevier/ North Holland Biomedical Press, 1979. p.131-162.
- MARSH, S.G.E. et al. The organization of the HLA genes within the HLA complex. In: MARSH, S.G.E. et al. (Ed.). *The HLA Facts Book*. Londres: Academic Press, 2000. cap.3, p.7-13.
- MATTIUZ, P. L. et al. New approaches to the population genetic and segregation analysis of the HL-A system. In: TERASAKI, P. I. (Ed.). *Histocompatibility testing*, Copenhagen: Munksgaard, 1970. p.193-205.
- MORAES, M. E. et al. HLA class II DNA typing in two Brazilian populations. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.41, p.238-242, 1993.
- MORAES, J. R. F.; MORAES, M. E. H. Distribuição dos alelos HLA na população brasileira. *Hematologia Hemoterapia*, São Paulo, v.01, n.01, p.18-23, 1996.
- OLERUP, O.; ZETTERQUIST, H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.39, p.225-235, 1992.
- OLIVETTI, E. et al. The HLA system in Italy. *Hum. Hered.*, New York, v.36, p.357-372, 1986.
- PROBST, C. H. CONVERT: Uma ferramenta computacional auxiliar no estudo de polimorfismos genéticos e genética de populações, Curitiba: Laboratório de Genética Molecular Humana. Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná, 1998.
- PROBST, C. H. et al. HLA polymorphism and evaluation of European, African and Amerindian contribution to the White and Mulatto populations from Paraná, Brazil. *Human Biol.*, Michigan, v.72, n.4, p.597-617, 2000.
- RENIERI, N. et al. The distribution of HLA antigens and genes in the Greek population. *Tissue Antigens*, Copenhagen, v.13, p.154-157, 1979.
- ROSALES, T. et al. Human leukocyte A and B antigen, gene and haplotype frequencies in the population of the city of São Paulo in Brazil. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v.25, p.39-47, 1992.
- SCHNEIDER, S. et al. *ARLEQUIN: a software for population genetic data analysis*, version 1.1. Genebra: Genetics and Biometry Laboratories, Dept. of Anthropology, University of Genebra, 1997.
- SOARES, J.F. et al. Comparação de duas proporções. Dados não emparelhados. In: SOARES, J.F. et al. *Introdução à Estatística*. Rio de Janeiro: LTC Editora, 1991. cap.11, p.202-203.
- SOARES-VIEIRA, J.A. et al. Gene and haplotype frequencies for HLA-DQA1 in Caucasians and Mulattoes in Brazil. *J. Forensic Sci.*, West Conshobocken, v.44, n.5, p.1051-1052, 1999.
- TERASAKI, P. I.; McCLELLAND, J. D. Micro droplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, London, v.204, p.998-1000, 1964.
- TRACHTENBERG, A. et al. The HLA polymorphism in five Brazilian populations. *Ann. Hum. Biol.*, London, v.15, p. 213-221, 1988.

Received on April 08, 2002.

Accepted on May 10, 2002.