

Nomenclatura dos fatores do sistema HLA

Nomenclature for factors of the HLA system

Margareth Afonso Torres¹, Maria Elisa Hue Moraes²

RESUMO

O Comitê de Nomenclatura dos Fatores do Sistema HLA da Organização Mundial da Saúde normatiza a nomenclatura do sistema HLA e se reúne regularmente durante os Workshops Internacionais de Histocompatibilidade. Durante o 15º Workshop Internacional de Histocompatibilidade, em Búzios (RJ), em Setembro de 2008, houve a reunião do comitê de nomenclatura, quando novas regras foram estabelecidas, sendo implantadas em Abril de 2010.

Descritores: Antígenos HLA; Nomenclatura médica sistematizada; Histocompatibilidade

ABSTRACT

The Nomenclature Committee for Factors of the HLA System of the World Health Organization standardizes the nomenclature of the HLA system and meets regularly during the International Histocompatibility Workshops. During the 15th International Histocompatibility Workshop in Buzios (RJ), Brazil, in September 2008, there was a meeting of the nomenclature committee when new rules were established, which were implemented in April 2010.

Keywords: HLA antigens; Systematized medical nomenclature; Histocompatibility

REVISÃO DA NOMENCLATURA HLA

Os genes que codificam as moléculas HLA (human leukocyte antigen) são altamente polimórficos e estão localizados no braço curto do cromossomo 6, que contém mais de 220 genes codificadores de proteínas, em sua grande maioria relacionados ao sistema imune.

O 1º Workshop Internacional de Histocompatibilidade (International Histocompatibility Workshop, IHWS), em Durham, Carolina do Norte, Estados Unidos, em 1964, foi dedicado à análise sorológica das reações obtidas com os antígenos leucocitários humanos. Estes pareciam ser codificados por duas séries segre-

gantes de genes e foram, naquela ocasião, denominados LA e FOUR. Após as análises dos resultados desses estudos, sentiu-se a necessidade de regulamentar uma nomenclatura para as diferentes denominações dadas para esses antígenos(1).

No 3º IHWS, na Itália, em 1967, foi criado o Comitê de Nomenclatura dos Fatores do Sistema HLA da Organização Mundial da Saúde (OMS) que, desde então, normatiza a nomenclatura do sistema HLA e se reúne regularmente durante os IHWS(2).

O primeiro relatório das especificidades HLA foi publicado em 1968, nomeando os primeiros oito antígenos segregados por genes do sistema, definidos, naquela época, como HL-A(2).

Em 1975, no 6º IHWS, na Dinamarca, ficou estabelecido que a sigla HL-A fosse substituída por HLA. HLA-A e HLA-B substituíram as denominações dos dois loci já existentes, LA e FOUR, respectivamente, e foi descrita a existência de um terceiro locus denominado HLA-C(3).

Na década de 1970 e 1980, foram normatizadas as regras e a nomeação dos antígenos HLA. As especificidades eram definidas pelo prefixo HLA, seguido do nome do locus, da letra “w” (de workshop), seguida do algarismo que definia o antígeno (exemplo: HLA-Aw24, HLA-Bw51, HLA-Cw1, HLA-DRw1 etc.). Após a confirmação da especificidade, o “w” era abolido, o que demonstrava se tratar de um antígeno bem estabelecido e aceito como oficial pelo Comitê de Nomenclatura(4-7).

Em 1987, foram introduzidas as regras para definição dos alelos identificados pelos métodos moleculares. A sigla HLA era seguida da letra correspondente ao locus em questão, inserindo-se o símbolo asterisco (para designar que o método de definição era molecular), seguido da adição de quatro dígitos (para nomear os alelos). Os dois primeiros dígitos identificavam o grupo de alelos (baixa resolução, que corresponde ao determi-

¹ Setor de Histocompatibilidade, Departamento de Patologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

² Laboratório de Imunogenética – LIG, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Margareth Afonso Torres - Setor de Histocompatibilidade, Departamento de Patologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - Avenida Albert Einstein, 627/701 - CEP 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 2151 - 2112 - e-mail: margaretht@einstein.br

Conflito de interesse: não há

Data de recebimento: 21/10/2010 - Data de aceite: 16/04/2011

nante sorológico); o terceiro e quarto dígitos definiam a especificidade do alelo (em alta resolução)^(8,9).

Em 1990, foram introduzidos o quinto e sexto dígitos, nomeando as mutações silenciosas, causadas pela substituição de nucleotídeos que não resultam em alteração da proteína. O sétimo e oitavo dígitos indicam mutações que ocorrem fora das regiões codificadoras do gene⁽¹⁰⁾.

Em 1991, após a definição de alelos por métodos moleculares e a correlação com as especificidades sorológicas, a letra “w” foi abolida dos antígenos codificados pelos loci HLA, permanecendo apenas os do locus HLA-C, para diferenciá-los da nomenclatura dos genes do sistema do complemento⁽¹⁰⁾.

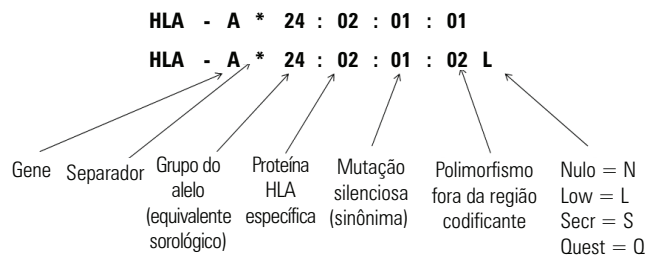
A forma da expressão de determinados alelos é sinalizada pela introdução dos sufixos adicionais. O sufixo N (de *null*) indica alelos nulos, genes que não codificam produtos proteicos; L (de *low*) indica que o gene codifica uma proteína de baixa expressão; S (de *secreted*) codifica uma molécula encontrada na forma solúvel e não expressa na superfície celular; C (de *cytoplasm*) é usado quando os produtos estão expressos no citoplasma; A (de *aberrant*) para quando há dúvidas sobre onde ocorre a expressão; e Q (de *questionable*) indica que é indefinido, ainda sem definição se a mutação gera ou não modificação na expressão⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Em 2002, devido ao constante aumento do número de alelos, chegou-se à situação em que os alelos do grupo do HLA-A*02 e HLA-B*15 ultrapassaram o total de 99, e, pelas regras da nomenclatura vigente, uma terceira casa decimal não poderia ser contemplada nesses casos – já que as terceiras e quartas casas decimais eram utilizadas para definir um alelo em alta resolução. Diante dessa situação, estipulou-se nomeá-los HLA-A*9201 e -B*9501, respectivamente⁽¹⁵⁾. Em 2008, foi identificada a mesma situação para mais de 15 grupos de alelos, tornando-se imprescindíveis as alterações nas regras da nomenclatura.

Durante o 15º IHIWS, em Búzios (RJ), em Setembro de 2008, houve a reunião do comitê de nomenclatura, quando as novas regras foram estabelecidas, sendo posteriormente implantadas em abril de 2010⁽¹⁶⁾. As principais modificações são:

1. A expansão dos nomes foi obtida pela introdução de delimitadores utilizados para separar: o grupo de alelos; a especificidade do mesmo; a mutação silenciosa; e as variações no íntron. Todos os alelos são denominados com, no mínimo, quatro dígitos. Os dois dígitos anteriores ao primeiro delimitador descrevem os grupos de alelos, que geralmente correspondem aos antígenos determinados por métodos sorológicos: baixa resolução. A seguir, os alelos definidos por alta resolução recebem números sequenciais correspondentes às suas diferentes se-

quências, numeradas pela ordem de descobrimento. Ficou também estabelecido que, a partir de Abril de 2010, os sufixos A (*aberrant*) e C (*cytoplasm*) não seriam mais utilizados como a forma de expressão de alelos.



2. Os alelos HLA-A*92 e -B*95 foram renomeados, utilizando-se as novas regras, conforme o exemplo a seguir:

| | | |
|--------|---|----------|
| A*9201 | → | A*02:101 |
| A*9202 | → | A*02:102 |
| B*9501 | → | B*15:101 |
| B*9502 | → | B*15:102 |

3. Os alelos DPB1 foram renomeados, conforme alguns exemplos que seguem:

| | | |
|-------------|---|---------------|
| DPB1*010101 | → | DPB1*01:01:01 |
| DPB1*020102 | → | DPB1*02:01:02 |
| DPB1*0202 | → | DPB1*02:02 |
| DPB1*030101 | → | DPB1*03:01:01 |
| DPB1*9901 | → | DPB1*99:01 |
| DPB1*0102 | → | DPB1*100:01 |
| DPB1*0203 | → | DPB1*101:01 |
| DPB1*0302 | → | DPB1*102:01 |
| DPB1*0204 | → | DPB1*103:01 |

4. O w dos alelos do locus C foi removido, porém mantido na denominação dos antígenos, para distingui-los dos genes dos fatores do sistema complemento e dos ligantes do KIRs (killer-cell immunoglobulin-like receptors), C1 e C2. Assim:

| | | |
|-------------|---|---------------|
| Cw*0103 | → | C*01:03 |
| Cw*020201 | → | C*02:02:01 |
| Cw*07020101 | → | C*07:02:01:01 |

5. Os éxons 2 e 3 codificam os domínios alfa 1 e 2 das moléculas HLA classe I, e o éxon 2 codifica o domínio beta 1 das moléculas HLA classe II, formando a

fenda de ligação do peptídeo. As diferenças encontradas nos diferentes alelos fora dessa região não são consideradas relevantes na seleção dos pares receptores e doadores com finalidade de transplantes de células progenitoras hematopoiéticas.

Para a definição desse tipo de ambiguidade, foram criados os códigos P e G. O código P é utilizado para alelos que apresentam sequências de nucleotídeos que, mesmo sendo diferentes, resultem numa mesma codificação da sequência de proteína para o sítio de reconhecimento antigênico (SRA). Esse grupo de alelos é designado com os dois primeiros campos do menor número do grupo de alelos seguido da letra P maiúscula. Como exemplo, temos o grupo a seguir, denominado HLA-A*02:01P:

A*02:01:01:01/A*02:01:01:02L/A*02:01:01:03/A*02:01:02/A*02:01:03/A*02:01:04/A*02:01:05/A*02:01:06/A*02:01:07/A*02:01:08/A*02:01:09/A*02:01:10/A*02:01:11/A*02:01:12/A*02:01:13/A*02:01:14/A*02:01:15/A*02:01:17/A*02:01:18/A*02:01:19/A*02:01:21/A*02:01:22/A*02:01:23/A*02:01:24/A*02:01:25/A*02:01:26/A*02:01:27/A*02:01:28/A*02:01:29/A*02:01:30/A*02:01:31/A*02:01:32/A*02:01:33/A*02:01:34/A*02:01:35/A*02:01:36/A*02:01:37/A*02:01:38/A*02:01:39/A*02:01:40/A*02:01:41/A*02:01:42/A*02:09/A*02:66/A*02:75/A*02:89/A*02:97:01/A*02:97:02/A*02:132/A*02:134/A*02:140

O código G é utilizado para alelos que possuam a mesma sequência de nucleotídeo para os éxons codificadores do SRA. Como exemplificado anteriormente, os três primeiros campos do alelo com menor número do grupo que preenche essa condição é seguido da letra G maiúscula, podendo ser sumarizado como HLA-A*02:01:01G:

A*02:01:01:01/A*02:01:01:02L/A*02:01:01:03/A*02:01:08/A*02:01:11/A*02:01:14/A*02:01:15/A*02:01:21/A*02:09/A*02:43N/A*02:66/A*02:75/A*02:83N/A*02:89/A*02:97:01/A*02:97:02/A*02:132/A*02:134/A*02:140

A lista completa dos alelos com a antiga e a nova nomenclatura encontra-se disponível no banco de dados do IMGT/HLA (www.ebi.ac.uk/imgt/hla).

As sequências oficiais de todas as especificidades do sistema HLA podem ser encontradas no banco de dados

IMGT/HLA (www.ebi.ac.uk/imgt/hla) e do *Anthony Nolan Bone Marrow Trust* (www.anthonynolan.org).

Os novos alelos são publicados nos periódicos *Tissue Antigens*, *Human Immunology* e *International Journal of Immunogenetics*, podendo também ser acessadas diretamente do IMGT/HLA já descrito.

Em Julho de 2010, houve a atualização da última versão, que incluiu 5.302 alelos HLA no IMGT/HLA (<http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>).

REFERÊNCIAS

1. Histocompatibility Testing 1965. Report of a Conference and Workshop Sponsored by the Boerhaave Courses for Postgraduate Medical Education. University of Leiden Aug 15-21, 1965. p.283.
2. Nomenclature for factors of the HL-a system. Bull World Health Organ. 1968;39(3):483-6.
3. Nomenclature for factors of the HL-A system. Bull World Health Organ. 1972;47(5):659-62.
4. Nomenclature for factors of the HLA system. Bull World Health Organ. 1975;52(3):261-5.
5. Nomenclature for factors of the HLA system, 1977. Bull World Health Organ. 1978;56(3):461-5.
6. Nomenclature for factors of the HLA system. In: Terasaki PI, editor. Histocompatibility testing. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1980. p.18-20
7. Nomenclature for factors of the HLA system. In: Albert ED, Baur MP, Mayr WR, editors. Histocompatibility testing. Berlin: Springer-Verlag;1984. p. 4-8.
8. Nomenclature for factors of the HLA system, 1987. Tissue Antigens.1988;32(4):177-87.
9. Bodmer WF, Albert E, Bodmer JG, Dupont B, Mach B, Mayr WR, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1987. In: Dupont B, editor. Immunobiology of HLA. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 72-9.
10. Bodmer JG, Marsh SG, Albert E, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1991. In: Tsuji T, Aizawa M, Sasazuki T, editors. HLA1991. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 17-31.
11. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1994. Tissue Antigens.1994;44(1):1-18.
12. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1995. Tissue Antigens.1995;46(1):1-18.
13. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. Tissue Antigens.1997;49(3Pt2):297-321.
14. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1998. Tissue Antigens.1999;53(4Pt2):407-46.
15. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. Tissue Antigens. 2002;60(5):407-64.
16. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. Tissue Antigens. 2010;75(4):291-455.