

VARIABILIDADE GENÉTICA DO SISTEMA HLA E SUA INFLUÊNCIA NOS TRANSPLANTES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

GENETIC VARIABILITY OF THE HLA SYSTEM AND ITS INFLUENCE ON TRANSPLANTATION: A LITERATURE INTEGRATIVE REVIEW

VARIABILIDAD GENÉTICA DEL SISTEMA HLA Y SU INFLUENCIA EN LOS TRASPLANTES: REVISIÓN INTEGRADOR DE LA LITERATURA

Enzo Munari Humphreys Klinger¹
Fernanda Munari Humphreys Klinger²
Giovana Pereira Benevides³
Gustavo Henrique Carvalho de Moura⁴
Rhai Timoteo Alves Dias⁵
Gabriel de Paulo Pádua Santos⁶

RESUMO: O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) constitui o principal complexo de histocompatibilidade humano e apresenta elevado polimorfismo, condição que amplia o repertório de peptídeos apresentados aos linfócitos T e, simultaneamente, aumenta a complexidade do pareamento entre doadores e receptores. Este estudo teve como objetivo analisar a influência da variabilidade genética do HLA sobre a histocompatibilidade, o alorreconhecimento e os principais desfechos relacionados aos transplantes. Realizou-se revisão integrativa da literatura com busca estruturada de publicações entre 2016 e 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect, utilizando descritores relacionados a HLA, polimorfismo genético, histocompatibilidade, transplante e anticorpos específicos do doador. O registro metodológico disponível informa 50 publicações inicialmente identificadas e 10 incluídas na síntese final. Os estudos mostraram que a incompatibilidade HLA permanece associada a maior risco imunológico e a piores desfechos do enxerto em determinados cenários, enquanto anticorpos específicos do doador e incompatibilidades moleculares de classe II refinam a estratificação de risco. Conclui-se que a avaliação HLA deve integrar compatibilidade antigênica, contexto clínico, sensibilização humoral e, progressivamente, métricas moleculares de incompatibilidade.

Palavras-chave: Antígenos HLA. Histocompatibilidade. Transplante.

¹Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais, Pinhais - PR, Brasil.

²Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais, Pinhais - PR, Brasil.

³Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais, Pinhais - PR, Brasil.

⁴Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais, Pinhais - PR, Brasil.

⁵Discente do curso de Medicina no Centro Universitário de Pinhais, Pinhais - PR, Brasil.

⁶Médico Generalista pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo - SP, Brasil.

ABSTRACT: The human leukocyte antigen (HLA) system constitutes the human major histocompatibility complex and is highly polymorphic, a condition that broadens the repertoire of peptides presented to T lymphocytes while increasing the complexity of donor-recipient matching. This study aimed to analyze the influence of HLA genetic variability on histocompatibility, allorecognition, and major transplant-related outcomes. A literature integrative review with a structured search was conducted for publications from 2016 to 2026 in PubMed/MEDLINE, SciELO, and ScienceDirect using descriptors related to HLA, genetic polymorphism, histocompatibility, transplantation, and donor-specific antibodies. The available methodological record reports 50 publications initially identified and 10 included in the final synthesis. The studies showed that HLA mismatch remains associated with increased immunological risk and poorer graft outcomes in selected settings, whereas donor-specific antibodies and class II molecular mismatches refine risk stratification. It is concluded that HLA assessment should integrate antigen-level compatibility, clinical context, humoral sensitization, and, increasingly, molecular mismatch metrics.

Keywords: HLA Antigens. Histocompatibility. Transplantation.

RESUMEN: El sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) constituye el principal complejo de histocompatibilidad humano y presenta un elevado polimorfismo, condición que amplía el repertorio de péptidos presentados a los linfocitos T y, al mismo tiempo, aumenta la complejidad de la compatibilidad entre donante y receptor. Este estudio tuvo como objetivo analizar la influencia de la variabilidad genética del HLA sobre la histocompatibilidad, el alorreconocimiento y los principales desenlaces relacionados con los trasplantes. Se realizó una revisión integrador de la literatura con búsqueda estructurada de publicaciones entre 2016 y 2026 en PubMed/MEDLINE, SciELO y ScienceDirect, utilizando descriptores relacionados con HLA, polimorfismo genético, histocompatibilidad, trasplante y anticuerpos específicos del donante. El registro metodológico disponible informa 50 publicaciones inicialmente identificadas y 10 incluidas en la síntesis final. Los estudios mostraron que la incompatibilidad HLA continúa asociada con mayor riesgo inmunológico y peores desenlaces del injerto en determinados escenarios, mientras que los anticuerpos específicos del donante y las incompatibilidades moleculares de clase II refinan la estratificación del riesgo. Se concluye que la evaluación HLA debe integrar compatibilidad antigénica, contexto clínico, sensibilización humoral y, progresivamente, métricas moleculares de incompatibilidad.

Palabras clave: Antígenos HLA. Histocompatibilidad. Trasplante.

INTRODUÇÃO

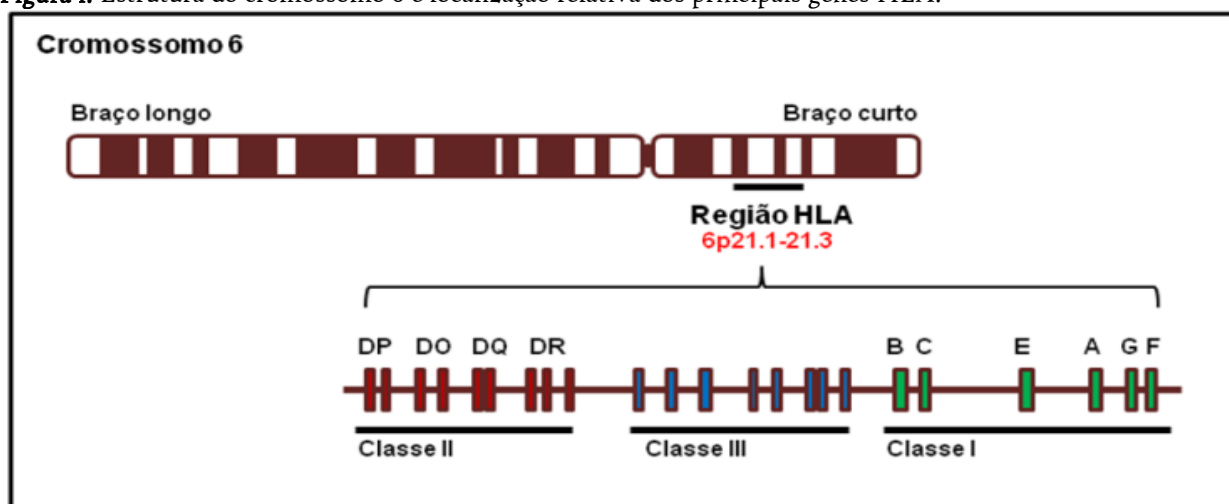
Com a necessidade da doação de transplantes e doação de órgãos a compreensão dos processos de adaptação celular é importante. O MHC (*Major Histocompatibility Complex*) é o complexo com moléculas para apresentação de peptídeos antigênicos servindo como padrão de reconhecimento por TCR para o organismo e atuando na camada da superfície da célula. Nos seres humanos o MHC é denominado sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*), constituindo o principal complexo genético de apresentação antigênica e reconhecimento.

Os processos de reação imunológica envolvem uma série de etapas e mecanismos de ação que configuram uma resposta em forma de sinalização linfocitária. As moléculas do MHC classe I apresentam peptídeos virais, tumorais e proteínas próprias, ou seja, padrão próprio do organismo, sendo reconhecido pelos linfócitos T citotóxicos TCD8⁺ (HARRINGTON L, 2019).

Com a presença do MHC classe 2 ocorre a disposição de antígenos englobados pela célula apresentadora de antígeno do organismo (APC) sobre a superfície celular. Ocorre a ativação do sistema imunológico sobre um dano de origem patogênica, ou seja, por meio do reconhecimento de antígenos pelas células TCD4⁺ (helper). A subsequente ativação da via de maturação do linfócito B. Através da manifestação da proteína do MHC classe 2 e bem como a presença, ou ausência do MHC classe I. O indivíduo possui o complexo nomeado como HLA, responsável por codificar as proteínas de reconhecimento do sistema imunológico e desencadear uma resposta de referência imunológica (NORDQUIST et al., 2023).

A atuação da defesa imunológica é dependente de processos de configuração genética alocados previamente no cromossomo 6, especificamente no locus 6p21.3, ou seja, fatores genéticos estão atrelados com a alta variabilidade de respostas imunológicas a diferentes antígenos expostos. O locus do HLA é reconhecido como uma série de genes que codificam as classes I 2 3 e suas respectivas proteínas disponíveis nas camadas celulares, ou seja, a constituição do Locus se baseia na hereditariedade genética formado pelo pareamento de 3 tipos de pares de genes originados nas cadeias parentais (materna e paterna), ou seja, 6 genes com características haplotípicos, codominantes.

Figura 1. Estrutura do cromossomo 6 e localização relativa dos principais genes HLA.



Fonte: IMGT/HLA. Database: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla> acesso em: 10/08/2026.

Com a possibilidade da grande variedade genético herdada pelos pais, o HLA exerce influência sobre a apresentação antigênica e a resposta imunitária adaptativa do organismo estando correlacionada com determinada especificidade genética apresentada pelo indivíduo. A individualidade genética está no conjunto de alelos herdados para a formação das classes HLA-A HLA-B, HLA-C tipo 1, sendo responsáveis por coordenar os moldes para a resposta imunológica e a diferenciação citológica do próprio para o não próprio. (FLÓREZ O et al., 2016).

Em conclusão, ao demonstrar as proteínas específicas geradas por processos genéticos e epigenéticos, a permutação e a recombinação possibilitam uma estrutura imunológica única de cada indivíduo segundo a predisposição do organismo e da configuração do complexo próprio. O polimorfismo atua de maneira conjunta com diversos complexos imunológicos e seus respectivos mecanismos de inflamação, tolerância e reconhecimento celular

Diante da diversidade genética do sistema HLA e da evolução das técnicas de histocompatibilidade, torna-se relevante integrar os mecanismos moleculares de apresentação antigênica aos achados clínicos observados nos transplantes. O presente estudo tem como objetivo analisar a influência da variabilidade genética do sistema HLA sobre a compatibilidade doador-receptor, as principais vias de alorreconhecimento e os desfechos imunológicos associados aos transplantes, com ênfase nos achados publicados entre 2016 e 2026.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca estruturada, elaborada para sintetizar evidências sobre a influência da variabilidade genética do sistema HLA na histocompatibilidade e nos transplantes. Ainda assim, a organização do processo de seleção foi estruturada segundo itens aplicáveis do PRISMA 2020, diretriz voltada à transparência do relato de revisões sistemáticas (PAGE MJ, et al., 2021).

Foram consideradas publicações no período de 2016 a 2026. A busca foi descrita no manuscrito-base como realizada em PubMed/MEDLINE, SciELO e ScienceDirect, com consulta complementar a fontes de fundamentação imunológica e nomenclatura. Termos em português e inglês relacionados ao tema foram combinados com operadores booleanos, incluindo: "HLA polymorphism", "Human Leukocyte Antigen", "HLA-B", "histocompatibility", "donor-recipient matching", "donor-specific antibodies", "transplantation immunology", "regulatory T cells", "polimorfismo HLA", "histocompatibilidade" e "transplante".

A pergunta orientadora foi: em receptores de transplante ou pares doador-receptor, como a variabilidade e a incompatibilidade HLA, em comparação com maior compatibilidade, influenciam a resposta aloimune e os desfechos do enxerto? A estrutura PICOT foi adaptada a uma pergunta de exposição/prognóstico, conforme a Tabela 1.

5

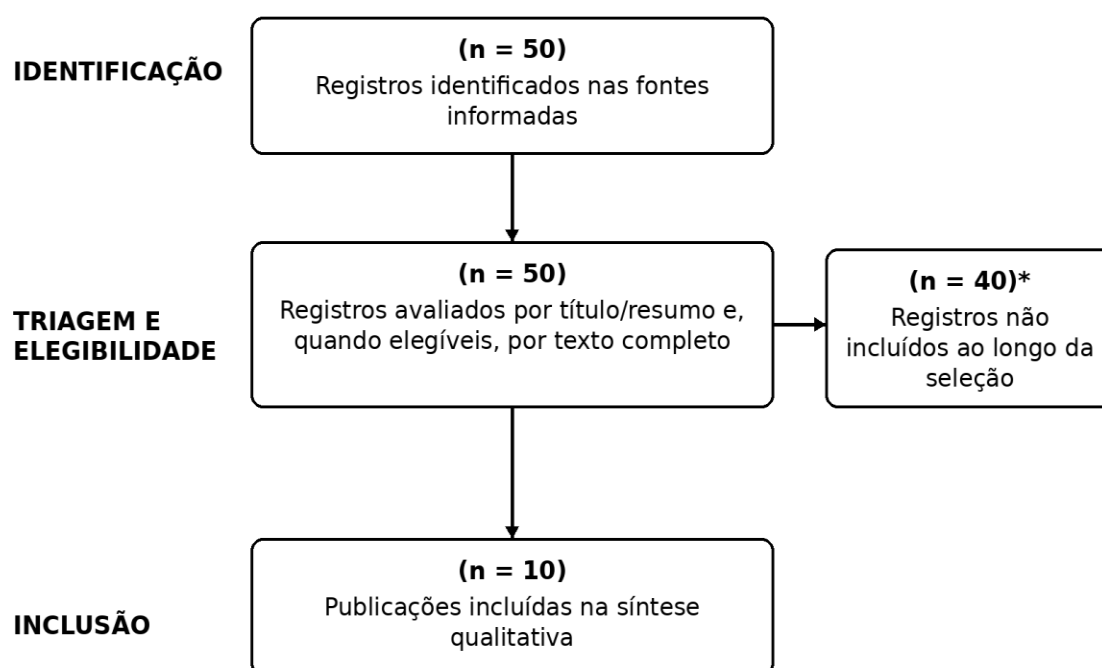
Tabela 1 - Estrutura PICOT adaptada à pergunta de revisão

Componente	Definição operacional
P - População	Receptores de transplante e pares doador-receptor submetidos à avaliação HLA.
I/E - Intervenção/Exposição	Exposição a incompatibilidades ou polimorfismos HLA.
C - Comparação	Maior compatibilidade doador-receptor ou menor carga de incompatibilidades HLA.
O - Desfechos	Alorreconhecimento, DSA/dnDSA, rejeição, sobrevida do enxerto e probabilidade de doador compatível.
T - Tempo	Publicações entre 2016 e 2026.

Fonte: elaboração própria, 2026. PICOT adaptado a pergunta orientadora.

Foram considerados elegíveis artigos em português, inglês ou espanhol, disponíveis em texto completo e relacionados a aspectos genéticos, moleculares, imunológicos ou clínicos da compatibilidade HLA em transplantes. Foram excluídos registros duplicados e publicações sem relação direta com a pergunta de revisão. A seleção descrita pelos autores foi realizada em três etapas: leitura de títulos, avaliação de resumos e leitura integral para elegibilidade. O registro metodológico informa 50 publicações inicialmente identificadas e 10 mantidas na síntese final (Figura 1). Os achados foram organizados de forma descritiva em quatro eixos: diversidade genética e probabilidade de compatibilidade; incompatibilidade HLA e sobrevida do enxerto; anticorpos específicos do doador e alorreconhecimento.

Figura 1 - Fluxograma de seleção das publicações, estruturado segundo o PRISMA 2020



Fonte: elaboração própria com base no registro metodológico do manuscrito e em Page MJ, et al. (2021).

RESULTADOS

O processo de seleção partiu de 50 publicações registradas na busca e resultou em 10 publicações diretamente relacionadas à síntese temática. Como o registro original não discrimina as perdas em cada etapa, o fluxograma preserva apenas os números efetivamente

disponíveis: 50 registros identificados, 40 não incluídos ao longo da triagem/elegibilidade e 10 publicações incluídas na síntese qualitativa, sem atribuir os 40 registros a etapas específicas (Figura 1).

As 10 publicações selecionadas foram organizadas segundo desenho ou escopo, amostra ou objeto de análise e principal contribuição para a pergunta da revisão. O conjunto abrangeu estudos populacionais, coortes retrospectivas e multicêntricas, uma metanálise, estudos de biomarcadores e revisões técnico-clínicas, contemplando transplante renal, hepático e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (Tabela 2).

Tabela 2 - Caracterização das 10 publicações selecionadas para a síntese dos resultados

Autor/ano	Desenho ou escopo	Amostra/objeto	Principal contribuição para a revisão
Flórez O, et al. (2016)	Estudo descritivo retrospectivo	484 indivíduos: 61 doadores e 423 receptores; HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1	Demonstrou elevada diversidade alélica e baixa probabilidade de encontrar combinações HLA compatíveis na população analisada, reforçando o efeito da estrutura populacional sobre a disponibilidade de doadores.
Zachary AA e Leffell MS (2016)	Revisão sobre transplante de órgãos sólidos	Estratégias de HLA match/mismatch, sensibilização e imunogenicidade	Mostrou que a relevância de uma incompatibilidade depende do contexto e que a alocação precisa equilibrar compatibilidade, acesso ao órgão e risco de sensibilização.
Shi X, et al. (2018)	Metanálise de estudos de coorte	23 coortes; 486.608 receptores de transplante renal	Identificou associação entre maior incompatibilidade HLA e piores desfechos do enxerto, mantendo a relevância clínica do matching na era da imunossupressão moderna.

Autor/ano	Desenho ou escopo	Amostra/objeto	Principal contribuição para a revisão
Hauer V, et al. (2019)	Estudo genético e de biomarcadores	Grupos com doença renal crônica e receptores de transplante renal com/sem rejeição	Avaliou polimorfismos de HLA-G e marcadores solúveis, sugerindo participação de moléculas HLA não clássicas na modulação da resposta ao enxerto, sem estabelecer marcador isolado universal.
Arrunátegui AM, et al. (2022)	Revisão técnico-clínica	Crossmatch e avaliação de histocompatibilidade em transplante de órgãos sólidos	Reforçou o papel do crossmatch e da detecção de anticorpos anti-HLA na avaliação pré-transplante e na prevenção de incompatibilidades clinicamente relevantes.
Hafeez MS, et al. (2023)	Coorte retrospectiva em base UNOS	76.530 receptores de transplante renal	Maior número de incompatibilidades HLA associou-se de forma progressiva a pior sobrevida do enxerto além de 10 anos em transplantes de doadores vivos e falecidos.
Barriga F e Lima ACM (2024)	Revisão contemporânea	Seleção de doadores para transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas	Mostrou que a compatibilidade HLA permanece eixo central da escolha do doador, em conjunto com fatores do doador, fonte celular e estratégias para doadores alternativos.

Autor/ano	Desenho ou escopo	Amostra/objeto	Principal contribuição para a revisão
Melere MU, et al. (2024)	Coorte pediátrica	67 receptores de transplante hepático pediátrico	Detectou alta frequência de dnDSA e associação entre dnDSA e rejeição, destacando a importância do monitoramento humoral além da compatibilidade antigênica convencional.
Madbouly A, et al. (2025)	Estudo populacional de diversidade HLA	Cerca de 170.000 genótipos de doadores voluntários no NMDP México	Evidenciou grande diversidade de alelos e haplótipos e o valor da ampliação de registros geneticamente diversos para aumentar oportunidades de compatibilidade em transplante de células hematopoéticas.
Demir Z, et al. (2025)	Coorte multicêntrica	5.159 receptores de transplante renal em quatro centros	Incompatibilidades moleculares de classe II por eplets e escores PIRCHE-II associaram-se à rejeição mediada por anticorpos; HLA evolutionary divergence não apresentou associação independente com esse desfecho.

Fonte: elaboração própria a partir das publicações incluídas. DSA = anticorpos específicos do doador; dnDSA = anticorpos específicos do doador desenvolvidos após o transplante; PIRCHE-II = Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes apresentados por HLA de classe II.

No eixo da diversidade genética, Flórez O, et al. (2016) descreveram elevada diversidade alélica de HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 em uma população colombiana e baixa probabilidade de encontrar combinações totalmente compatíveis. Madbouly A, et al. (2025), ao analisar aproximadamente 170 mil genótipos de doadores voluntários no México, identificaram amplo repertório de alelos e haplótipos e destacaram o impacto da composição populacional dos registros sobre as oportunidades de compatibilidade.

Nos desfechos de transplante renal, Shi X, et al. (2018) reuniram 23 coortes, totalizando 486.608 receptores, e identificaram associação entre maior incompatibilidade HLA e piores desfechos do enxerto. Hafeez MS, et al. (2023), em 76.530 receptores registrados na base UNOS, observaram associação progressiva entre maior número de incompatibilidades HLA e pior sobrevida do enxerto em seguimento de longo prazo.

Na avaliação humoral e de histocompatibilidade, Arrunátegui AM, et al. (2022) sistematizaram o papel do crossmatch e da pesquisa de anticorpos anti-HLA na avaliação pré-transplante. Em uma coorte pediátrica de 67 receptores de transplante hepático, Melere MU, et al. (2024) identificaram elevada frequência de anticorpos específicos do doador desenvolvidos após o transplante e associação desses anticorpos com episódios de rejeição.

Quanto às abordagens moleculares, Demir Z, et al. (2025) avaliaram 5.159 receptores de transplante renal de quatro centros e observaram associação entre incompatibilidades de eplets de classe II, escores PIRCHE-II e rejeição mediada por anticorpos, enquanto a divergência evolutiva HLA não apresentou associação independente com esse desfecho. Hauer V, et al. (2019) analisaram polimorfismos de HLA-G e biomarcadores solúveis em doença renal crônica e transplante renal, descrevendo associações compatíveis com participação imunomoduladora de moléculas HLA não clássicas.

Os genes do HLA-B possuem a capacidade de proporcionar sequências de aminoácidos, cuja função pode se caracterizar por apresentar peptídeos antigênicos ao reconhecimento, através de receptores de célula T (TCR) na membrana plasmática que possuem a capacidade de reconhecer células próprias, moléculas, bem como patógenos externos de vírus ou bactérias. O exclusivo HLA produzido a partir da herança codominante acaba estabelecendo os peptídeos intracelulares/aminoácidos polimórficos selecionados para a demonstração aos linfócitos T, ou seja, os linfócitos T de regulação tem a capacidade de atuação adjunto do HLA classe I especificamente com o sHLA-G (Antígeno Leucocitário Humano G solúvel) responsável por induzir a tolerância imunológica. A variação alélica pode induzir um papel de imunomodulação com efeito de aumento ou redução da vigilância imunológica devido a alteração da expressividade do polimorfismo na classe I principalmente no sHLA-G, capaz de induzir uma resposta autoimune (VANESSA H et al., 2019).

Como a imunofenotipagem citológico presente no indivíduo e a seleção de antígenos proteicos microbianos a serem apresentados seguem estruturas proteicas pré determinadas na célula. Com o sucesso no transplante de órgãos tem como referência a conformação das respostas imunológicas e a aceitabilidade dos tecidos e órgãos enxertados. O transplante de estruturas orgânicas (pele, órgãos, córnea, cartilagens, ossos, vasos sanguíneos e válvulas cardíacas) possuem restrições conforme sua origem e mecanismos de adaptação celular. O enxerto xenogênico é caracterizado por ser um enxerto originado de uma espécie animal, frequentemente de fonte bovina ou suína, devido ao grau de compatibilidade fisiológica. Contudo ocorre a necessidade de diversas estratégias que promovam a aceitabilidade dos componentes celulares presentes no órgão transplantado como a descelularização tecidual, a edição genética do órgão do doador e protocolos de imunossupressão. (Barriga F et al., 2024).

O enxerto de tipagem alogênico envolve a inserção de estruturas orgânicas de um organismo para outro da mesma espécie, ou seja, humano para humano. O transplante alogênico inclui a utilidade de órgãos ou estruturas biológicas de indivíduos com um padrão genético similar, com compatibilidade aceitável pelo sistema imunológico do receptor. Se caracteriza a transplantação alogênica de familiares próximos ou a população com mesma tipagem sanguínea. Em resumo, o sistema HLA, especialmente a parte do complexo HLA-B, e um dos componentes essenciais que auxilia no processo de aceitar ou rejeitar um transplante através da complexidade molecular e à variabilidade genética que herdada por genes localizados no cromossomo 6 (XIN MIAO S et al., 2018).

Os mecanismos de aceitabilidade incluem a conformação do enxerto do doador e a integralidade total do tecido como pertencente ao organismo do receptor. A histocompatibilidade e aceitação integral do órgão se baseia nas dinâmicas imunológicas apresentadas pelo padrão genético próprio. A partir dos 50 estudos inicialmente identificados, 10 atenderam aos critérios de elegibilidade e ausência de tangenciamento do tema e foram incluídos na síntese qualitativa.

Foram inseridos na Tabela 1. Logo, a coletânea de artigos selecionados aborda a importância e a relevância do polimorfismo do HLA, principalmente as atribuições descritas por Flórez et al. (2016), Shi et al. (2018) e Madbouly et al. (2025) ao destacar que alterações nos exons 2 e 3 impactam a afinidade de linfócitos T e peptídeos. Logo, Arrunátegui et al. (2022) e

Melere et al. (2024) apontam que a incompatibilidade HLA é responsável por desencadear a ativação das vias direta, indireta e semidireta de alorreconhecimento.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão reforçam que o polimorfismo HLA exerce sua influência sobre os transplantes por dois planos complementares: um molecular, relacionado à estrutura e ao repertório de peptídeos apresentados, e outro clínico, relacionado ao grau de incompatibilidade efetivamente reconhecido pelo sistema imunológico do receptor. A diversidade nos loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP amplia a capacidade de reconhecimento antigênico da espécie humana, mas cria um número muito grande de combinações possíveis entre doadores e receptores. Essa característica explica por que a histocompatibilidade precisa ser tratada como um espectro e não como uma simples classificação entre "compatível" e "incompatível" (ZACHARY AA e LEFFELL MS, 2016).

Através do estímulo de linfócitos T para com o complexo de histocompatibilidade e a avaliação de estruturas inseridas como próprias ou não próprias, ocorre o reconhecimento e execução de vias de reação e respostas imunológicas graves. As vias de reação imunológicas são classificadas como vias direta e indireta. A via direta se caracteriza pelas APCs (células apresentadoras de antígenos) localizadas no tecido do doador entrarem em contato com o organismo do receptor, ocasionando uma única reação de forma exacerbada pela migração dessas células ao sistema linfático, ou seja, a apresentação do HLA do doador para linfócitos T presentes nos órgãos linfoides.

Do ponto de vista celular, o alorreconhecimento direto tende a produzir ativação intensa de linfócitos T porque um número relativamente elevado de clones pode reconhecer moléculas HLA alogênicas intactas na superfície de células apresentadoras do doador. Na via indireta, proteínas HLA e outros antígenos do doador são internalizados e processados por células do receptor, que passam a apresentar peptídeos derivados do enxerto em moléculas HLA próprias. Esse mecanismo oferece uma ponte entre reconhecimento por células T e resposta de células B, contribuindo para produção de anticorpos anti-HLA e para formas persistentes de lesão do enxerto. A via semidireta acrescenta complexidade ao permitir a aquisição de moléculas HLA intactas do doador por células apresentadoras do receptor (ARRUNÁTEGUI AM et al., 2022).

A participação do HLA-B merece atenção por ser um locus altamente polimórfico da classe I. A fenda de ligação peptídica das moléculas clássicas de classe I é formada pelos domínios alfa 1 e alfa 2 da cadeia pesada, codificados principalmente pelos éxons 2 e 3. Alterações de aminoácidos nessas regiões podem modificar os bolsões de ligação, o conjunto de peptídeos acomodados e a superfície reconhecida pelo receptor de célula T. Isso não significa que uma única variante do HLA-B determine isoladamente a aceitação de um enxerto; o efeito emerge da interação entre o alelo do doador, os alelos do receptor, o repertório de peptídeos, a sensibilização prévia e a imunossupressão. A nomenclatura internacional, exemplificada por alelos com múltiplos campos, foi desenvolvida para distinguir diferenças que alteram a proteína daquelas que representam substituições sinônimas ou variações não codificantes (MARSH SGE et al., 2025).

A via semidireta, na qual as APC do receptor apresentam antígenos leucocitários humanos do doador totalmente íntegros, tem sua resposta imunológica ainda incompreendida e associada com a rejeição aguda de enxertos. A complexidade e aceitação de transplantes pelo sistema imunológico se correlaciona com múltiplas variáveis e pelos padrões de seleção das APCs. Por consequência, a capacidade de interação satisfatória entre enxerto e o organismo próprio depende dos determinantes de reconhecimento celular e seleção peptídica para conformação de célula a célula bem como os anticorpos específicos do doador (DSAs) na longevidade de um enxerto. (MELERE, Melina et al 2024).

Além das moléculas clássicas, HLA não clássicos podem participar da regulação da resposta ao enxerto. Hauer V, et al. (2019) investigaram polimorfismos do HLA-G e marcadores solúveis em doença renal crônica e transplante renal, encontrando associações que apontam para um papel imunomodulador. Esses resultados devem ser interpretados com cautela: HLA-G não substitui a avaliação dos loci clássicos nem funciona, isoladamente, como marcador universal de tolerância. Sua contribuição é mais bem compreendida como parte de uma rede de sinais inibitórios e ativadores que pode modificar a intensidade da resposta aloimune em determinados contextos.

Denota-se a importância dos campos formadores de proteína/ glicoproteína, alterações silenciosas e éxons que formam a fenda de ligação de peptídeo capazes de integrar células enxertadas. A complexidade e formulação do sistema imunológico se correlaciona com

múltiplas variáveis e determinantes de hereditariedade. Os critérios de modulação e reconhecimento destes padrões genéticos implicam nos processos de adaptação histológica e conformidade imunológica. A manutenção e adaptação de tecidos histopatológicos enxertados no receptor ocorre sobre influência induzida durante a integração antigênica, ou seja, dependente das fendas de ligação de peptídeos formadas pelos éxons 2 e 3 localizados no HLA-B. (MADBOULY, Abeer et, al. 2025).

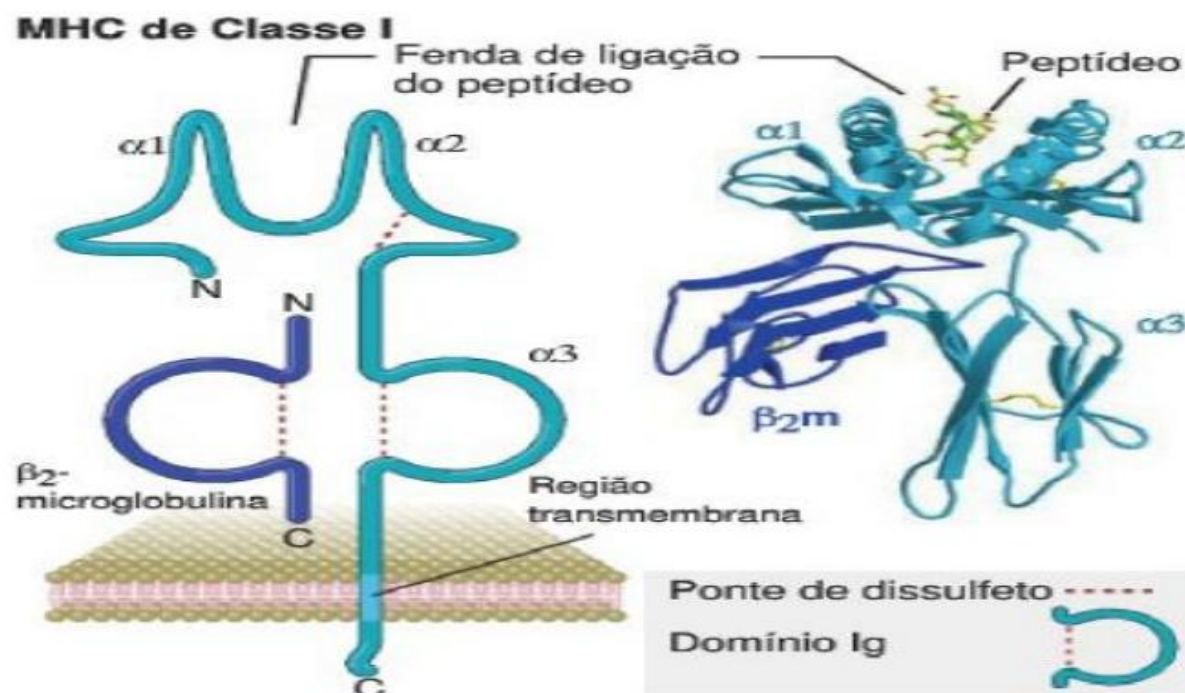
A avaliação de anticorpos específicos do doador amplia essa compreensão funcional. Um par doador-receptor pode apresentar determinada carga de incompatibilidade HLA, mas o risco imediato muda substancialmente quando o receptor possui anticorpos capazes de reconhecer os antígenos do doador. O crossmatch e os ensaios de anticorpos anti-HLA são componentes essenciais da avaliação pré-transplante. No acompanhamento pós-transplante, o surgimento de dnDSA também fornece informação sobre a alorreatividade em curso. Em transplante hepático pediátrico, Melere MU, et al. (2024) observaram associação significativa entre dnDSA e rejeição, ilustrando que a resposta humoral pode adquirir relevância clínica mesmo em órgãos tradicionalmente considerados relativamente tolerogênicos.

Em relação ao prognóstico de longo prazo, os dados disponíveis contrariam a ideia de que a evolução da imunossupressão tornou o matching HLA dispensável. Hafeez MS, et al. (2023), ao analisarem 76.530 receptores de transplante renal na base UNOS, observaram pior sobrevida do enxerto além de 10 anos à medida que aumentava o número de incompatibilidades HLA, tanto em transplantes de doadores vivos quanto falecidos. A metanálise de Shi X, et al. (2018), que reuniu 23 coortes e 486.608 receptores, aponta na mesma direção. Esses achados sugerem que o efeito da incompatibilidade pode ser discreto no curto prazo em alguns cenários, mas tornar-se mais evidente quando se considera a exposição imunológica cumulativa e a longevidade do enxerto.

Em síntese, o polimorfismo presente nos éxons 2 e 3 altera a arquitetura molecular da fenda de ligação peptídica, alterando o grau de afinidade por diferentes peptídeos e influenciando diretamente o reconhecimento imunológico do enxerto. A variedade destes éxons estruturais é determinante para a reação do organismo do indivíduo no reconhecimento da ligação de peptídeos e adição de células novas. A formação da fenda de ligação de peptídeos permite a identificação de múltiplos antígenos devido ao elevado polimorfismo presente nesta

estrutura e bem como à conformação estrutural de fendas presentes na região molecular extracelular do HLA. Os domínios alfa 1 e alfa 2 constituem o sítio de interação entre o grupo HLA e o peptídeo com o receptor de células T (TCR), determinando a especificidade do reconhecimento imunológico. Sendo estes codificados pelos éxons 2 e 3 e responsável pela acomodação e apresentação de peptídeos antígenicos aos linfócitos T CD8+.

Figura 2: Representação estrutural do MHC de classe I.



Fonte: ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012.

Sendo fatores genéticos de impacto imunológico com sua programação de códons localizada no HLA-B*07:02:01:01, ou seja, no HLA-B de classe I (MARSH, S. G. E. et al, 2025). O entendimento da nomenclatura do complexo apresenta fatores de implicância na aceitabilidade de estruturas transplantadas. A identificação de padrões de referência como

proteína HLA específica, mutação silenciosa, polimorfismo fora da região codificante e grupo do alelo é essencial.

Os artigos apontam para uma concordância sobre o desempenho do HLA em transplantes e o impacto na compatibilidade entre operações de transplante principalmente na resposta imunológica adaptativa envolvendo a classe I. Os autores Harrington, Abbas, Lichtman e Pillai indicam que as moléculas do HLA possuem a capacidade de apresentar peptídeos endógenos aos linfócitos T CD8+, ou seja, auxiliando na resposta imune adaptativa. O elevado polimorfismo do HLA classe I descrito por Nordquist et al, em conformidade com esses artigos, apresenta uma importância para o reconhecimento de diversos antígenos demonstrados e desempenha influência sobre a aceitabilidade de um transplante.

A tendência mais recente é decompor a incompatibilidade em unidades moleculares capazes de representar melhor a imunogenicidade do que a contagem de antígenos. Demir Z, et al. (2025), em 5.159 receptores de transplante renal de quatro centros, avaliaram simultaneamente eplets, escores PIRCHE-II e divergência evolutiva HLA. A rejeição mediada por anticorpos ocorreu em 19,9% da coorte, e incompatibilidades de eplets de classe II, além de escores derivados de HLA-DQB1 e HLA-DRB1, permaneceram associados ao desfecho em análises ajustadas; a divergência evolutiva HLA, entretanto, não apresentou associação independente. O estudo é relevante porque demonstra que "maior resolução" não significa automaticamente "melhor marcador": cada métrica captura uma dimensão diferente da incompatibilidade e precisa ser validada contra desfechos clínicos concretos.

A diversidade HLA também possui implicações de equidade e disponibilidade de doadores. Flórez O, et al. (2016) mostraram, em uma população colombiana, que a alta diversidade alélica e a baixa frequência de determinadas combinações limitam a probabilidade de encontrar compatibilidade. Madbouly A, et al. (2025), avaliando aproximadamente 170 mil doadores voluntários no México, demonstraram que a incorporação de genótipos menos frequentes aumenta a diversidade de um registro e pode ampliar oportunidades de matching para pacientes de ancestralidade relacionada. Assim, políticas de recrutamento de doadores geneticamente diversos não constituem apenas uma estratégia de expansão numérica do cadastro, mas uma intervenção capaz de modificar a probabilidade real de compatibilidade para grupos sub-representados.

Entretanto, ao abordar especificamente o HLA-B, os estudos complementam dados acerca do polimorfismo encontrados no loci deste gene, Madbouly et al., apresenta informações sobre a variação encontrada nos exons 2 e 3 e o impacto estrutural nas fendas de ligação de peptídeos, modificando a afinidade por peptídeos apresentados aos linfócitos T. Os resultados complementam os estudos de Flórez et al., que associam a variedade alélica do HLA à resposta imunológica individual, influenciando novamente no padrão de aceitabilidade doador-receptor. O tema da compatibilidade HLA e a evolução clínica abordado pelos autores Shi et al., aponta que o maior grau de proximidade entre os componentes transplantados é responsável por mitigar quadros de rejeição aguda e aumentar a taxa de sobrevida do enxerto. Por consequência, esses achados são reforçados por Melere et al., ao analisar a incompatibilidade HLA e o desenvolvimento de anticorpos específicos do doador (DSA).

No transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, a compatibilidade HLA assume particular importância porque a disparidade pode influenciar não apenas rejeição do enxerto, mas também doença do enxerto contra o hospedeiro, reconstituição imune e mortalidade. Barriga F e Lima ACM (2024) ressaltam que a escolha do doador deve integrar compatibilidade HLA de alta resolução com idade do doador, fonte celular, disponibilidade e estratégias específicas para doadores alternativos. Esse cenário evidencia que a mesma diversidade HLA pode produzir consequências distintas conforme o tecido transplantado: em órgãos sólidos, o receptor afeta predominantemente o enxerto; no transplante hematopoético, células imunocompetentes do doador também podem reconhecer tecidos do receptor.

A quantificação da incompatibilidade em nível de eplets, especialmente no HLA-DQ, acrescenta uma dimensão que não é capturada pela simples contagem de antígenos incompatíveis. Em uma coorte observacional de transplante renal, Senev A, et al. (2020) demonstraram que maior carga de eplets incompatíveis em HLA-DQ esteve associada ao desenvolvimento de anticorpos específicos do doador de novo, rejeição e falência do enxerto. Esse achado sugere que determinadas incompatibilidades moleculares podem ser biologicamente mais relevantes do que outras e que a estratificação de risco poderá, no futuro, considerar não apenas quantas diferenças existem entre doador e receptor, mas também quais estruturas moleculares são efetivamente reconhecíveis pelo sistema imune. Entretanto, a

aplicação clínica de limiares de eplet mismatch ainda exige padronização entre laboratórios e validação em diferentes populações e esquemas de imunossupressão.

A utilidade das métricas moleculares precisa ser demonstrada em populações geneticamente diversas, uma vez que a distribuição dos alelos HLA varia amplamente entre grupos ancestrais. Wong ETY, et al. (2024) avaliaram 234 receptores de transplante renal do Sudeste Asiático e observaram que a incompatibilidade de eplets em HLA-DR/DQ foi capaz de estratificar o risco de aparecimento de anticorpos específicos do doador de novo. A existência de uma associação em uma coorte multiétnica não ocidental amplia a validade externa de resultados previamente obtidos em populações europeias e norte-americanas e reforça a necessidade de desenvolver modelos de risco que incorporem a diversidade genética dos pacientes. Ao mesmo tempo, os autores ressaltam que o efeito da incompatibilidade molecular deve ser interpretado em conjunto com a exposição à imunossupressão e outros fatores clínicos.

A relação entre incompatibilidade HLA e desfechos não é independente do regime de imunossupressão adotado. Santos E, et al. (2024) estudaram a aplicação do molecular mismatch em receptores de transplante renal etnicamente diversos submetidos a um protocolo poupador de corticosteroides, demonstrando que a utilidade prognóstica das métricas moleculares precisa ser interpretada dentro do contexto terapêutico em que o receptor está inserido. Esse aspecto é particularmente importante para a medicina de precisão: um mesmo grau de incompatibilidade pode não produzir risco equivalente quando a intensidade, a adesão ou a composição da imunossupressão são diferentes. Assim, modelos futuros de estratificação tendem a ser mais úteis quando combinarem dados de HLA de alta resolução com variáveis farmacológicas e clínicas, em vez de utilizar o molecular mismatch como marcador isolado.

O avanço das técnicas de tipagem também modifica a forma como a compatibilidade pode ser estudada. Smith AG, et al. (2019) compararam o sequenciamento de nova geração com métodos baseados em sondas de oligonucleotídeos específicos de sequência para tipagem de múltiplos loci HLA e demonstraram alta concordância, com maior capacidade do sequenciamento de nova geração para resolver ambiguidades e produzir tipagem de alta resolução em uma única abordagem. Essa precisão é especialmente relevante quando se pretende calcular eplets, diferenças de aminoácidos ou peptídeos indiretamente reconhecíveis,

pois essas métricas dependem da correta definição dos alelos do doador e do receptor. A incorporação rotineira dessa tecnologia, contudo, também precisa considerar custo, tempo de processamento e urgência clínica, sobretudo em transplantes de órgãos provenientes de doadores falecidos.

O retransplante constitui um cenário particularmente complexo porque o receptor pode carregar memória imunológica decorrente de exposições anteriores. Arches C, et al. (2024) analisaram pacientes submetidos a retransplante renal e observaram que incompatibilidades repetidas eram muito mais frequentes quando avaliadas em nível de eplets do que apenas no nível antigênico. Anticorpos específicos do doador dirigidos a eplets repetidos apresentaram associação com rejeição mediada por anticorpos e pior sobrevida do enxerto em análises não ajustadas, embora a associação não tenha permanecido independente em modelos multivariados. Esses resultados sugerem que a história imunológica do receptor pode ser melhor caracterizada por unidades moleculares compartilhadas entre doadores sucessivos e indicam uma área promissora para estudos maiores sobre alocação e estratificação de risco em retransplantes.

Os resultados, portanto, apoiam uma abordagem em camadas. A primeira camada é a tipagem HLA convencional, necessária para conhecer as diferenças doador-receptor. A segunda inclui a pesquisa de anticorpos anti-HLA, o crossmatch e o histórico de sensibilização. A terceira, ainda em processo de incorporação e validação, utiliza informações moleculares como eplets e peptídeos indiretamente reconhecíveis. A integração dessas camadas pode permitir estratificação de risco mais individualizada, mas não elimina fatores não HLA, como idade do doador, qualidade do órgão, tempo de isquemia, adesão terapêutica, infecções e intensidade da imunossupressão.

Deve-se também evitar interpretar a nomenclatura de um alelo específico como se fosse, por si só, um biomarcador prognóstico. Um nome como HLA-B*07:02:01:01 descreve um nível de resolução alélica, e não uma classificação direta de risco de rejeição. Conforme a nomenclatura internacional, os campos sucessivos distinguem o grupo alélico, a proteína HLA específica e variações sinônimas ou não codificantes. A consequência clínica depende de qual diferença existe entre doador e receptor e de como essa diferença interage com o sistema imune,

e não do simples fato de o alelo possuir maior número de campos na sua designação (MARSH SGE, et al., 2025).

A convergência entre estudos populacionais, coortes, metanálise e revisões especializadas sustenta a conclusão de que a variabilidade HLA permanece clinicamente relevante e que sua avaliação está migrando para modelos mais moleculares e individualizados.

CONCLUSÃO

A variabilidade genética do sistema HLA constitui um dos principais fundamentos biológicos da histocompatibilidade. O elevado polimorfismo, embora seja vantajoso para a diversidade do reconhecimento imunológico em nível populacional, aumenta a complexidade do pareamento entre doadores e receptores. Em transplantes, diferenças nos loci HLA podem ser reconhecidas por vias celulares e humorais, contribuindo para rejeição, sensibilização e perda progressiva do enxerto.

As evidências analisadas indicam que a incompatibilidade HLA continua relevante para desfechos clínicos, especialmente quando observada a longo prazo, e que sua interpretação não deve se limitar ao número bruto de mismatches. A presença de anticorpos específicos do doador, o locus envolvido, a estrutura molecular da incompatibilidade e o tipo de transplante modificam o significado clínico de cada diferença. Estudos recentes com eplets e PIRCHE-II demonstram potencial para refinar a estratificação imunológica, embora a utilidade de cada métrica dependa de validação em populações e desfechos específicos.

Dessa forma, o avanço da medicina de transplantes tende a combinar tipagem HLA de alta resolução, avaliação de anticorpos, crossmatch, dados clínicos e ferramentas de compatibilidade molecular. Essa integração pode melhorar a seleção de doadores e o monitoramento do risco imunológico sem transformar o HLA em um determinante isolado. Para que a revisão possa futuramente ser classificada como sistemática segundo o PRISMA 2020, será necessário recuperar e documentar integralmente as estratégias de busca e todas as contagens e razões de exclusão do processo de seleção.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS AK, et al. Cellular and molecular immunology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
2. ARCHES C, et al. Donor-Specific Antibodies Targeting a Repeated Eplet Mismatch and Outcome After Kidney Retransplantation. *Transplant International*, 2024; 37: 13639. DOI: 10.3389/ti.2024.13639.
3. ARRUNÁTEGUI AM, et al. Technical and clinical aspects of the histocompatibility crossmatch assay in solid organ transplantation. *Biomédica*, 2022; 42(2): 391-413. DOI: 10.7705/biomedica.6255.
4. BARRIGA F, LIMA ACM. Donor selection in allogeneic stem cell transplantation. *Current Opinion in Hematology*, 2024; 31(6): 261-269. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000831.
5. DEMIR Z, et al. Impact of HLA evolutionary divergence and donor-recipient molecular mismatches on antibody-mediated rejection of kidney allografts. *Nature Communications*, 2025; 16: 5692. DOI: 10.1038/s41467-025-60485-y.
6. FLÓREZ O, et al. Compatibilidad HLA donante-receptor y probabilidades de trasplante renal en una población colombiana. *Revista Ciencias de la Salud*, 2016; 14(2): 147-160. DOI: 10.12804/revsalud14.02.2016.01.
7. HAFEEZ MS, et al. HLA mismatch is important for 20-year graft survival in kidney transplant patients. *Transplant Immunology*, 2023; 80: 101861. DOI: 10.1016/j.trim.2023.101861.
8. HAUER V, et al. The association of HLA-G polymorphisms and the synergistic effect of sMICA and sHLA-G with chronic kidney disease and allograft acceptance. *PLOS ONE*, 2019; 14(2): e0212750. DOI: 10.1371/journal.pone.0212750.
9. MADBOULY A, et al. Profiling the genetic diversity of the HLA system in Mexico using 9-locus allele and haplotype frequencies from donors in the NMDP Mexico donor center. *Human Immunology*, 2025; 86(4): 111324. DOI: 10.1016/j.humimm.2025.111324.
10. MARSH SGE, et al. Nomenclature for Factors of the HLA System, Update October, November and December 2024. *HLA*, 2025; 105(2): e70083. DOI: 10.1111/tan.70083.
11. MELERE MU, et al. Human leukocyte antigen compatibility and incidence of donor-specific antibodies in pediatric liver transplant recipients. *World Journal of Gastroenterology*, 2024; 30(33): 3837-3845. DOI: 10.3748/wjg.v30.i33.3837.
12. NORDQUIST H, JAMIL RT. Biochemistry, HLA Antigens. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.

13. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. SANTOS E, et al. Application of HLA molecular level mismatching in ethnically diverse kidney transplant recipients receiving a steroid-sparing immunosuppression protocol. *American Journal of Transplantation*, 2024; 24: 1218-1232. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.02.019.
15. SENEV A, et al. Eplet mismatch load and de novo occurrence of donor-specific anti-HLA antibodies, rejection, and graft failure after kidney transplantation: an observational cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020; 31(9): 2193-2204. DOI: 10.1681/ASN.2020010019.
16. SHI X, et al. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrology*, 2018; 19: 116. DOI: 10.1186/s12882-018-0908-3.
17. SMITH AG, et al. Comparison of sequence-specific oligonucleotide probe vs next generation sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 typing: toward single-pass high-resolution HLA typing in support of solid organ and hematopoietic cell transplant programs. *HLA*, 2019; 94(3): 296-306. DOI: 10.1111/tan.13619.
18. WONG ETY, et al. HLA-DR/DQ eplet mismatch predicts de novo donor-specific antibody development in a multi-ethnic Southeast Asian kidney transplant cohort. *Frontiers in Genetics*, 2024; 15: 1447141. DOI: 10.3389/fgene.2024.1447141.
19. ZACHARY AA, LEFFELL MS. HLA mismatching strategies for solid organ transplantation - a balancing act. *Frontiers in Immunology*, 2016; 7: 575. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00575.