

## CAPÍTULO 2

---

### **Complexo de Histocompatibilidade Principal na produção animal: estrutura, funções e perspectivas futuras**

Thais Ferreira Machado, Andreia Kaspary Zwirter, Daniele Alves de Oliveira, Saymon Silva Rocha, Luiza Comin da Silveira, Louise Belmonte Faverzani, Nathalia Pereira Seixas, Danielly Beraldo dos Santos Silva, Evandro Neves Silva, Thaise Pinto de Melo

<https://doi.org/10.69570/mp.978-65-84548-29-9.c2>

#### **Resumo**

Neste capítulo abordaremos o tema relacionado ao Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC), os genes que fazem parte deste complexo e como estes genes atuam afetando características de interesse zootécnico em populações de animais domésticos. O MHC é um complexo de genes altamente polimórfico cuja principal e mais conhecida função é atuar na defesa imunológica dos mamíferos. A estrutura do MHC varia pouco entre as principais espécies de mamíferos domésticos, sendo formada basicamente pelas Classes I, II e III. Os primeiros estudos com o MHC relacionaram este complexo com o sucesso no transplante de enxertos em humanos. Posteriormente, descobriu-se que os genes do MHC desempenham funções na regulação das respostas imunes. Com o avanço nos estudos moleculares das últimas décadas, outros papéis foram atribuídos aos genes do MHC como funções reprodutivas e relacionadas a qualidade de carne e carcaça. Vários QTLs para diferentes características têm sido reportados próximos ou nas regiões de genes do MHC nas diversas espécies de interesse zootécnico. Apesar dos estudos com o MHC serem importantes, a grande variabilidade genética destes genes em animais domésticos, representam um desafio significativo. Avanços nas últimas décadas nas técnicas moleculares tem auxiliado com esta questão, tais como a técnica do sequenciamento de nova geração (NGS). Muitas das vias moleculares envolvendo o MHC ainda precisam ser estudadas a fim de uma melhor compreensão do seu papel na produção animal.

## 1. Introdução

O Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) é um complexo de genes altamente polimórfico, expresso em todas as espécies de mamíferos, os quais apresentam múltiplos *loci* e envolve um grupo de genes fortemente ligados que realizam a codificação de glicoproteínas de superfície celular. Em mamíferos este complexo contém cerca de 200 genes onde são expressos em três regiões conforme a sua classe (classe I, classe II e classe III) (TIZARD, 2019).

Entre os diversos papéis do MHC, destaca-se sua importância nas respostas imunes. Embora as funções do MHC relacionadas a estes processos estejam bem estabelecidas, seu papel influenciando outras características de interesse econômico ainda está não é bem elucidado. Na reprodução, já se sabe que ele participa do reconhecimento embrionário, sucesso gestacional e escolha dos parceiros sexuais, além disso, alguns QTLs para outras características de interesse zootécnico têm sido reportados em regiões do MHC. Neste capítulo, exploraremos a estrutura básica do MHC compartilhada entre a maioria dos mamíferos domésticos, as diversas funções e a importância dos genes do MHC relacionadas a características de sanidade, reprodução, crescimento e carcaça, revelando como esse complexo de genes está associado com o desempenho das principais espécies zootécnicas de mamíferos, isto é, bovinos, ovinos, suínos e equinos. Por fim, trazemos os principais desafios em trabalhar com este grupo de genes bem como perspectivas futuras de estudos sobretudo com aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS).

## 2. Complexo de Histocompatibilidade Principal nas espécies domésticas

### 2.1. Estrutura do MHC nas principais espécies de mamíferos domésticos

Os genes do MHC são encontrados nas principais espécie de animais domésticos, em algumas variando a sua denominação, assim como em bovinos BoLA (*Bovine Lymphocyte Antigen*), em ovinos OLA (*Ovine Lymphocyte Antigen*), em cães DLA (*Dog Leukocyte Antigen*), em gatos Feca (*Felis Chain Antigen*), coelhos RLA (*Rabbit Leukocyte Antigen*), em suínos SLA (*Swine Leukocyte Antigen*), em equinos ELA (*Equine Leukocyte Antigen*) e búfalos BuLA

(*Bubalus Leukocyte Antigen*), entre outros. A localização e extensão dos genes MHC também é variada entre as espécies. Diante disso, em uma busca no site “NCBI genes” com os termos “nome da espécie” e “MHC”, identificou-se o número de genes (e pseudogenes) e sua posição mapeados para cada espécie avaliada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Mapeamento de genes do MHC e seus cromossomos em diferentes espécies.

| Espécie/<br>Subespécie          | Nº de<br>genes<br>MHC <sup>a</sup> | Cromossomos <sup>b</sup>                                                                | Cromossomo <sup>c</sup> | Nº de genes<br>Cromossomo <sup>d</sup> |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| <i>Bos taurus</i>               | 112                                | 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 25 e 28.                          | 23                      | 31                                     |
| <i>Bos indicus</i>              | 83                                 | 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 23, 25 e 28.                           | 23                      | 29                                     |
| <i>Bos taurus x Bos indicus</i> | 96                                 | 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 17, 18, 23, 25 e 28.                                          | 23                      | 26                                     |
| <i>Ovis aries</i>               | 85                                 | 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 14, 17, 20, 24 e 25                                                | 20                      | 31                                     |
| <i>Sus scrofa domesticus</i>    | 61                                 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15 e 17.                                                 | 7                       | 34                                     |
| <i>Equus caballus</i>           | 117                                | 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 15, 20, 22, 23, 25, 31 e X.                               | 20                      | 45                                     |
| <i>Bubalus bubalis</i>          | 86                                 | 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18 e 24.                                          | 2                       | 31                                     |
| <i>Lagomorpha</i>               | 328                                | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 29, 32, 33 e X. | 3                       | 36                                     |
| <i>Canis lupus familiaris</i>   | 65                                 | 1, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 20, 24, 26, 27, 28, 30, 35, 37, 38 e X.             | 12                      | 21                                     |
| <i>Felis catus</i>              | 71                                 | A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, C1, D2, D3, D4, E2, E3, F1 e X.                             | B2                      | 28                                     |

Nº de genes MHC<sup>a</sup>: número total de genes e pseudogenes do MHC encontrados na espécie; Cromossomos<sup>b</sup>: localização cromossômica dos genes encontrados na espécie; Cromossomo<sup>c</sup>: Cromossomo que apresentou maior concentração de genes na espécie; Nº de genes Cromossomo<sup>d</sup>: número de genes MHC encontrados em Cromossomo<sup>c</sup>.

O MHC é dividido em três classes principais de genes para a maioria dos mamíferos domésticos. Os genes do MHC de classe I estão presentes em todas as células nucleadas, tendo como função principal apresentar antígenos endógenos para os linfócitos T CD8+. Os produtos dos genes do MHC de classe II estão presentes nas células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como células dendríticas (DC), macrófagos e linfócitos B (ABBAS et al., 2019). Enquanto os genes de classe III codificam proteínas envolvidas em funções imunológicas, mas estas não estão diretamente envolvidas na apresentação de antígenos.

Quando comparamos a estrutura do MHC em diferentes espécies de animais domésticos, regiões como a de classe III são geralmente bem conservadas, enquanto as regiões de classe I e II apresentam maior variabilidade, com diferenças no número e na posição dos *loci* de genes do MHC entre as espécies. A classe III do MHC é mais conservada pois inclui genes envolvidos em processos imunológicos essenciais, como a produção de proteínas do complemento e de fatores de necrose tumoral, que desempenham funções semelhantes em várias espécies. Já as classes I e II são mais variáveis pois estão diretamente envolvidas na apresentação de antígenos e evoluem mais rapidamente para lidar com patógenos específicos em cada espécie.

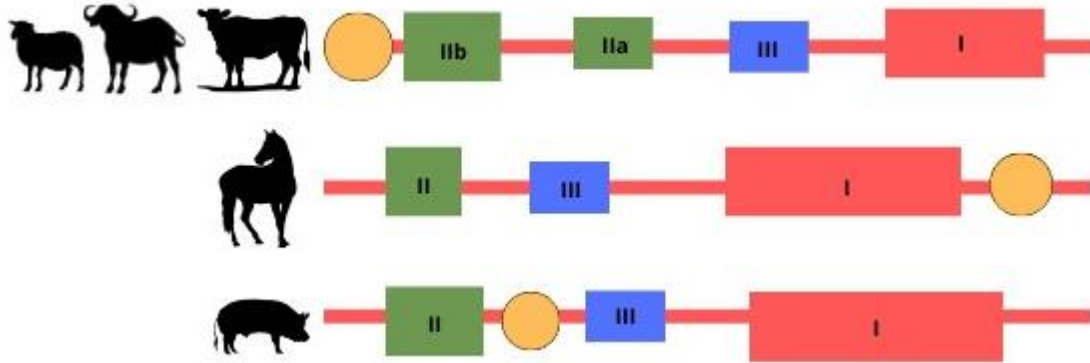
A região do MHC de classe II na maioria das espécies de mamíferos domésticos (ovinos, bovinos, búfalos, equinos e suínos) possui genes com funções semelhantes às dos humanos, codificando moléculas que auxiliam na apresentação de antígenos. Esta região possui o gene *DRA* responsável pela codificação da cadeia  $\alpha$  da molécula HLA-DR e o gene *DRB*, que codifica a cadeia  $\beta$  desta mesma molécula.

Em ovinos os genes *DQA1* e *DQB1* codificam a cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  respectivamente da molécula HLA-DQ, já os genes *DQA2* e *DQB2* atuam como pseudogenes dessa espécie; genes *DNA* e *DOB* apresentam papel regulador na produção de antígenos e codificam a molécula HLA-DO; os genes *DYA* e *DYB* são formadores do complexo HLA-DY e não apresentam função clara nos ovinos; os genes *DMA* e *DMB* são codificadores da proteína HLA-DM que atuam como preparadores de antígenos para as moléculas do MHC de classe II. De acordo com TIZARD (2019) os ovinos expressam uma estrutura de MHC básica

semelhante a outros mamíferos. O número de *loci* varia de acordo com o haplótipo, sendo que, existem no mínimo oito *loci* de classe I. A região de classe II contém um *DRA*, quatro *DRBs* (um codificante e três pseudogenes), um *DQA1*, dois *DQA2*, e um *DQB1*, *DQB2*, *DNA*, *DOB*, *DYA*, *DYB*, *DMA* e *DMB*, o *loci* dessa região é ordenado da seguinte maneira: *DQB2*, *DQA2*, *DQB1*, *DQA1* e *DRB1*, e todos são transcritos e para a região de classe III, há os genes *C4*, *C2*, *Bf* e *TNF- $\alpha$* .

Em bovinos há vários estudos envolvendo os genes MHC. Assim como em ovinos, os bovinos possuem o gene *DRA* que codifica a cadeia  $\alpha$  e o gene *DRB* que codifica a cadeia  $\beta$  da molécula equivalente ao *HLA-DR* humano. Os genes *DQA* e *DQB* também codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  da molécula correspondente ao *HLA-DQ*. Nesta espécie ocorre a inversão do segmento cromossômico movimentando diversos genes de classe II para próximo do centrômero do cromossomo 23. Essa movimentação resultou na região classe II do BoLA estar dividida em duas sub-regiões denominadas IIa e IIb (Figura 1). Os genes da classe IIb estão separados dos genes da classe IIa por uma região de 17 centimorgans (cM).

A região BoLA de classe II inclui os genes *DRA*, *DRB*, *DQA*, *DQB*, *DYA*, *DYB*, *DMA* e *DMB*, mas a organização e o número de cópias de alguns genes podem variar. Os genes *DRB* apresentam mais alto polimorfismo em bovinos e ovinos se comparado a equinos e suínos, o que gera uma grande diversidade de moléculas de MHC capazes de apresentar diferentes antígenos. Apresentam no mínimo seis *loci* de classe Ia, mas somente um, ou combinações de dois ou três, é expresso em diferentes haplótipos. Os bovinos expressam somente duas proteínas de classe II, DQ e DR, embora o *locus* DQ esteja duplicado em muitos haplótipos bovinos. Ruminantes possuem genes classe II específicos (*DYA*, *DYB* e *DI*) e não têm o *locus* DP. Poucos estudos do MHC foram relatados para bubalinos, mas acredita-se que sua estrutura seja similar em toda a família *Bovidae* (Figura 1) (TIZARD, 2019).



**Figura 1.** Disposição das regiões gênicas no MHC nas diferentes espécies de mamíferos domésticos. Adaptado de Tizar (2018). Círculo amarelo: centrômero; Retângulo vermelho: MHC classe I; Retângulo verde: MHC classe II\*; Retângulo azul: classe MHC classe III. Família *Bovidae* (primeira linha) inclui bovinos, ovinos, caprinos, búfalos, antílopes e outros ruminantes silvestres.

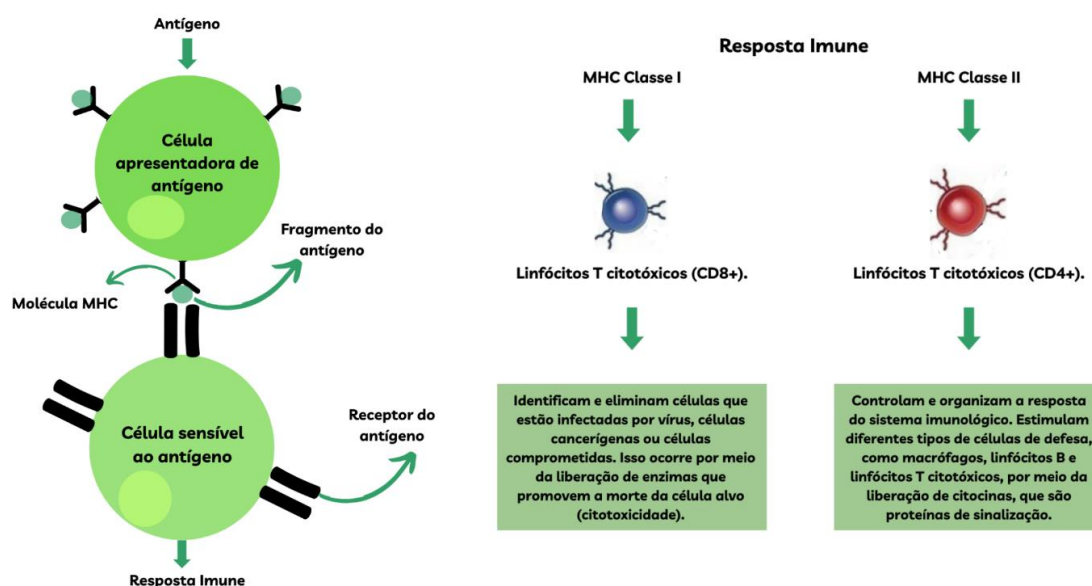
O MHC dos equinos também é dividido em classes I, II e III. Os genes de classe II incluem *DRA*, *DRB*, *DQA*, *DQB*, *DMA*, e *DMB*, desempenhando papéis similares aos de bovinos e ovinos na apresentação de antígenos. Assim como em bovinos e ovinos, o gene *DRA* codifica a cadeia  $\alpha$  e o *DRB* a cadeia  $\beta$  da região análoga ao *HLA-DR*. Os genes *DQA* e *DQB* codificam as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do *HLA-DQ*. Os equinos possuem menor polimorfismo nos genes de classe II em comparação com bovinos (HEDRICK et al., 1999). Em equinos foi identificado a presença de oito pseudogenes de classe I, onde seus haplótipos se diferenciaram de acordo com número de genes de classe I expressos, variando de dois a cinco. Foram descritos ao menos sete *loci* de MHC da classe I e dez haplótipos. A organização do haplótipo do MHC nos equinos é similar àquela descrita para os bovinos e ovinos (TIZARD, 2019).

Já em suínos, os genes MHC são um dos mais estudados entre os animais domésticos devido ao seu uso na pesquisa biomédica, especialmente em transplantes xenogênicos. O gene *SLA-DR* apresenta função semelhante ao gene *HLA-DR* de ovinos, sendo ela apresentação de peptídeos derivados de patógenos às células do sistema imunológico; o gene *SLA-DQ* têm como função contribuir para a resposta imunológica adaptativa; o gene *SLA-DM* atua auxiliando as moléculas dos genes *SLA-DR* e *SLA-DQ* no carregamento de

peptídeos e o gene *SLA-DO* apresenta função moduladora auxiliando na regulação funcional do gene *SLA-DM*. Os suínos apresentam sete genes da classe Ia e três genes da classe Ib, mas somente três genes da classe Ia são funcionais (*SLA-1*, 2 e 3) e os outros são pseudogenes. Os genes suínos de classe II incluíram as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do *SLA-DR*, *DQ*, *DM*, e *-DO*. Não há a região DP. A região de classe III do SLA é próxima à região de classe I (TIZARD, 2019).

## 2.2. O papel do MHC na função Imunológica dos animais domésticos

Os genes que compõem o MHC têm uma importância fundamental na resposta imune em variadas espécies de animais domésticos. Apesar da função primária do MHC — que é a apresentação de antígenos às células T (Figura 2) — ser semelhante entre as diferentes espécies, existem diferenças significativas na estrutura genética, no número de *loci* e no grau de polimorfismo dos genes envolvidos, fatores que impactam a resposta imunológica em nível molecular (KLUMPLEROVA et al., 2020).



**Figura 2.** Ilustração sumarizada de como ocorre a apresentação de antígenos e regulação da resposta imune. Adaptado de Tizard (2019).

Tais variações genéticas influenciam a forma como cada espécie reage a infecções e a outros desafios imunológicos, resultando em discrepâncias no número de genes funcionais, como demonstrado em investigações com equinos e camelos, assim como em bovinos e suínos, os quais apresentam distintos níveis de polimorfismo e organizações no MHC (PLASIL et al., 2016).

Entre as diversas espécies, nota-se uma ampla variação na quantidade de *loci* de MHC. Por exemplo, bovinos e suínos apresentam um número superior de *loci* das classes I e II quando comparados a outras espécies como equinos e ovinos. Essa variabilidade genética, mediada pela vantagem dos heterozigotos permite respostas imunes mais eficazes, capazes de enfrentar uma maior diversidade de patógenos (SOMMER, 2005).

O nível de polimorfismo dos genes do MHC também varia entre as espécies. Animais com um maior polimorfismo têm uma capacidade aumentada de reconhecer diferentes antígenos, resultando em uma resposta imune mais eficaz. Em contraste, espécies com menor polimorfismo pode ser mais vulneráveis a certos patógenos (PIERINI; LENZ, 2018).

O MHC se adapta conforme os desafios ambientais e os patógenos enfrentados por cada espécie. Aqueles que estão suscetíveis a infecções causadas por vírus, bactérias ou parasitas tendem a apresentar variantes genéticas do MHC que favorecem uma resposta imunológica mais direcionada aos desafios específicos de cada espécie. Essa adaptação tem um impacto direto na resistência a doenças e na eficácia das vacinas (COLLIN et al., 2013).

O MHC é responsável pela apresentação de antígenos para as células T, onde desempenha um papel crucial para a resposta imune. O MHC-I, encontra-se em todas as células nucleadas apresenta antígenos intracelulares, gerados dentro das células com os linfócitos T citotóxicos (CD8<sup>+</sup>). O MHC-II está localizado nas células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e linfócitos B e apresenta antígenos do meio extracelular às células de defesa (ZAVALA-RUIZ et al., 2003). Assim, as moléculas de MHC atuam como um marcador, permitindo que o sistema imune diferencie as células do próprio organismo e células estranhas. Uma função crucial, evitando reações autoimunes, onde o sistema imune ataca células do próprio organismo (FERNANDES, 2003).



Em casos de transplante de órgãos a compatibilidade entre o MHC do doador e receptor é um fator importante para o sucesso deste tipo de procedimento (MAHDI, 2013). Estudos sobre a compatibilidade do MHC em transplantes caninos mostram que a correspondência entre o MHC do doador e do receptor é crucial para o sucesso do procedimento. Em um estudo, por exemplo, analisou-se a taxa de compatibilidade do MHC em cães da raça Maltese e em cães de rua na Coreia, destacando a importância da compatibilidade para prevenir a rejeição do enxerto (WAGNER et al., 1999).

A diversidade genética do MHC varia amplamente entre as espécies. Por exemplo, os níveis de diversidade do MHC são adaptativos e refletem a exposição histórica a diferentes patógenos a qual a espécie em questão foi exposta. Espécies com histórico de gargalos populacionais em sua escala evolutiva como o guepardo (*Acinonyx jubatus*), apresentam baixa variabilidade no MHC, o que pode prejudicar sua capacidade de enfrentar novos patógenos (PIKUS; DUNN; MINIAS, 2022). A taxa de alterações na sequência de aminoácidos nos sítios de ligação ao antígeno do MHC é maior em espécies como porcos e bovinos, em comparação com humanos e chimpanzés, indicando um nível de pressão seletiva diferente em cada espécie devido à exposição a patógenos distintos (GRAÇA; KOUYOUMDJIAN, 2015).

Em uma busca realizada no website Animal QTL Database foram identificados 18 QTLs relacionados com características de sanidade em bovinos, tais como susceptibilidade a doenças e mastite em regiões próximas aos genes do MHC no cromossomo 23. Em equinos há uma maior concentração no cromossomo 20, onde se concentram a maior parte dos genes MHC nesta espécie, de QTLs relacionados com imunidade, como a sensibilidade a picada de inseto na região 30.9-31.7 (Mbp) (SCHURINK et al., 2012). Em suínos o cromossomo 2 se destaca com maior número de genes do MHC. Neste cromossomo o estudo de OKAMURA et al. (2012) identificou um QTL relacionado com a suscetibilidade à pneumonia micoplasmática na região 10.8-21.1 (Mbp).

Essas diferenças entre as espécies elucidam as variações na resistência a infecções e na capacidade de resposta do sistema imunológico. Além disso, ressaltam a relevância de estudos comparativos para a formulação de vacinas

eficientes e para o desenvolvimento de estratégias de controle de doenças em diversas espécies animais.

### **2.3. Papel do MHC em funções reprodutivas**

O papel do MHC em respostas imunes é bem conhecido e documentado na literatura, porém, seu papel em funções reprodutivas vem sendo mais estudado nas últimas décadas, em especial com o avanço da genômica nos estudos das diferentes espécies domésticas. Em funções reprodutivas o MHC atua em diferentes etapas do processo reprodutivo, tais como na escolha do parceiro sexual das fêmeas, durante e após a fertilização dos oócitos, com interação entre os gametas, no reconhecimento materno-fetal, permitindo a manutenção da gestação (ZIEGLER et al., 2005).

Estudos com camundongos demonstram que quando é dada a oportunidade da escolha do parceiro sexual, as escolhas dos camundongos tendem a ser com o parceiro mais distante em termos de histoglobulinas, existindo a tendência de os acasalamentos serem escolhidos com base na dissimilaridade de genes de histocompatibilidade (OTTO, 2000).

Os quimiorreceptores nasais têm importante papel na escolha da fêmea por seu parceiro sexual. No canal olfativo da fêmea se encontram quimiorreceptores nasais capazes de identificar o polimorfismo dos genes MHC dos machos (MOMBAERTS, 2004). Existem evidências de que a seleção por parte da fêmea acontece também no período pós cópula, durante a corrida dos espermatozoides até o óvulo. Os quimiorreceptores nas fêmeas além de cumprir a função de reconhecimento de ligantes distintos através da via nasal (importante para a primeira seleção de encontro com potenciais parceiros), também têm o papel de selecionar os espermatozoides no encontro com o óvulo, via quimiorreceptores que influenciam a motilidade espermática no trato reprodutivo da fêmea (ZIEGLER et al., 2005). Alguns estudos, no entanto, preconizam que a seleção pela similaridade dos alelos do MHC ocorre apenas no período de implantação uterina (JEANNERAT et al., 2020).

Em humanos, casais com histórico de abortos espontâneos repetidos (RSA), são geralmente indivíduos mais semelhantes em MHC, ou seja, são mais histocompatíveis que casais controle férteis. Além disso, os embriões que

sobrevivem, e são histocompatíveis com suas mães, tendem a ter pesos mais baixos ao nascer. Há teorias que defendem que este é um fenômeno essencialmente genético, refletindo os efeitos de aumento de homozigose de alelos localizados no MHC. Há a hipótese de que o sucesso na implantação e na gravidez requer uma resposta imune controlada, em que a mãe reconhece as histoglobulinas embrionárias não-próprias – as que são produtos dos alelos de MHC herdados do pai – e responde a elas de maneira controlada (NICHOLAS, 1999). Os dois últimos mecanismos de seleção ocorrem em populações de bovinos que utilizam inseminação artificial, após a deposição do sêmen no aparelho reprodutivo na fêmea e pode justificar o não sucesso na prenhez ou na manutenção da gestação com a inseminação.

Em diversos estudos foi demonstrada a preferência na escolha de indivíduos através do olfato, por MHC dissimilares entre si. Nos estudos de WEDEKIND et al. (1995) e SANTOS et al. (2005), realizado em humanos, onde foi usado algodão por 4 dias na região do peitoral dos candidatos, coletado amostras de HLA – A e B, e feitos exames de urinas nos candidatos foi encontrada uma preferência por MHC dissimilares por mulheres que sentiram o cheiro de odores dos candidatos masculinos.

Nos mamíferos a fêmea é quem tipicamente escolhe seus parceiros sexuais, sendo o MHC um método de seleção através de quimiorreceptores de odor, que são capazes de reconhecer o polimorfismo dos genes MHC entre os indivíduos e assim, evitar cruzamento entre parentes, aumentando a heterozigose de MHC e diminuindo o risco de doenças homozigóticas recessivas, assegurando a sobrevivência dos seus descendentes. Segundo Darwin a seleção por parte da fêmea era feita somente na hora da escolha do macho, entretanto novos estudos mostram que a seleção é feita na escolha do parceiro, antes, durante e pós cópula (ZIEGLER et al., 2005).

A conexão entre o MHC e a seleção de parceiros é uma consequência da importância do MHC em respostas imunes, nas quais duas classes de genótipos são favorecidas: heterozigotos e alelos raros. Onde os heterozigotos MHC apresentam uma vantagem sobre homozigotos, porque mais peptídeos podem ser apresentados às células T e alelos MHC raros podem prevenir patógenos e aumentar a eficiência das respostas imunes do hospedeiro.

Estudos com equinos vêm investigando a relação dos genes do MHC com o sucesso reprodutivo. BURGER et al. (2017a) realizaram um experimento com éguas para verificar a relação entre MHC similares e o sucesso na taxa de concepção. Como resultado, verificaram que o sucesso na taxa de prenhez reduziu à medida que aumentou o número de antígenos MHC compartilhados entre as fêmeas e os machos de estímulo, isto é, garanhões que foram expostos as fêmeas antes da inseminação com sêmen de outros machos doadores. BURGER et al. (2017b) identificaram uma relação entre a dissimilaridade dos genes MHC e o grau de interesse de éguas na fase do diestro. Os autores também observaram que os níveis de testosterona dos machos variaram significativamente de acordo com o número de alelos de MHC compartilhados com as fêmeas. Vários estudos com ratos levantados na revisão de JORDAN e BRUFORD (1998) verificaram maior consistência na preferência dos ratos com parceiros sexuais mais dissimilares. Um estudo feito com pássaros domésticos (pardal) verificou que a diversidade do MHC estava relacionada com a taxa de sobrevivência e o maior volume de massa corporal das aves jovens (LUKASCH et al., 2017).

Em uma busca feita ao QTLdatabase para bovinos foram identificados 52 QTLs localizados em regiões do MHC, a maioria deles no cromossomo 23, relacionados com características reprodutivas, como: taxa de ovulação, índice de parto, facilidade de parto, volume de sêmen e idade ao primeiro parto. Estes resultados demonstram que genes do MHC apresentam importante relação e possivelmente efeitos pleiotrópicos com características reprodutivas e funções imunológicas.

#### ***2.4. O papel do Complexo de Histocompatibilidade Principal sobre características de produção e qualidade de carne e carcaça***

Embora a maioria dos estudos que identificaram genes do MHC ou regiões genômicas próximas como candidatas estão relacionadas com características de saúde e resposta imune, existem alguns QTLs relacionados com características de produção de leite, qualidade de carne e carcaça que têm sido reportados em regiões genômicas próximas aos genes do MHC ou nos próprios genes. Em uma busca no site do QTLdatabase vimos que havia um total

de 147 QTLs, reportados em regiões dos genes do MHC para características de produção e qualidade de carne e carcaça reportadas para bovinos.

Um estudo feito por CHEN et al. (2020), sobre velocidade de ordenha e temperamento em bovinos da raça Holandês, considerado como características essenciais na produção e manejo criação de gado leiteiro, identificou genes relacionados a respostas imunológicas no cromossomo 23, incluindo o antígeno não clássico do MHC classe I (*BOLA-NC1*) e complexo de histocompatibilidade principal classe I (*LOC512672*). O autor propõe que pode existir uma relação entre velocidade de ordenha e a saúde do úbere.

Em um estudo conduzido para identificar QTLs associados à composição da carcaça e à qualidade da carne em ovinos, foram identificados quatro QTLs no cromossomo 20, vinculados à luminosidade da carne (*BM1815-DRB1* posição 42cM), área óssea (*OMHC1* posição 55cM) e densidade óssea (*OLARDB-OMHC1* posição 52cM e *MCMA36-CP73* posição 21cM) (KARAMICHOUE et al., 2008). Outra pesquisa feita com bovinos (LEE et al., 2012) analisando à área da seção transversal do músculo *Longissimus dorsi* (também conhecida como área muscular ocular), encontrou genes no BTA 23, na posição 3.94 cM (*BOLA-DMB*, *LOC525727* e *DSB*) associados ao processamento de antígenos semelhantes ao MHC, o autor sugere que mais pesquisas devem ser feitas para compreender sobre a relação existente entre o MHC e à área muscular ocular em bovinos.

ISO-TOURU et al. (2016) realizaram estudos de associação genômica ampla para características de produção de leite em bovinos da raça Holandês e Jersey, utilizando variantes imputadas de sequenciamento genômico completo. Nesse estudo, foi identificada uma variante intrônica no gene *TRIM26*, localizada no cromossomo 23 na região 28.56 Mbp, que estava associada ao rendimento de gordura no leite e se encontrou próxima à região do MHC classe I. (GARCÍA-GÁMEZ et al., 2012) conduziram um estudo em ovinos que identificou QTLs relacionados à produção de leite, produção de proteína, teor de gordura do leite e rendimento de gordura, localizados em torno do MHC-II, na região *OAR20* (23.7–29.6 Mbp).

Em um estudo para detecção de QTLs relacionados com características de gordura e composição de carcaça em suínos, GILBERT et al. (2007),

identificaram QTLs para estas características no cromossomo 7 na região de 30 cM. Próximo a esta região situam-se genes do MHC suíno.

Silva et al., (2020), ao investigar genes emendados no musculo de bovinos da raça Nelore e sua relação com a qualidade da carcaça e da carne, identificou o gene TRIP12 localizado no cromossomo 3, na posição 3 (11,0-11,6 Mbp). Esse gene está envolvido em funções essenciais de regulação e manutenção celular, sendo um importante regulador da resposta a danos no DNA. Além disso, TRIP12 participa de vias relacionadas ao processamento e à apresentação de antígenos, mediadas pelo MHC da Classe I.

Outro estudo, feito por Fonseca et al. (2020), que analisou o perfil de expressão gênica e a identificação de genes centrais em bovinos Nelore com diferentes níveis de marmoreiro, destacou o gene JSO.1 (MHC Classe I, localizado no locus 23:28469732-28473374). Além disso, foi identificado o gene BoLA-BQB (antígeno MHC Classe II, também conhecido como antígeno leucocitário bovino, localizado no locus 23:25855144-25863045). Ambos os genes fazem parte da família do MHC, que desempenham um papel crucial na imunidade adaptativa.

Com base nos estudos apresentados, é evidente que do MHC e regiões próximas desempenham um papel crucial não apenas na saúde e resposta imune de bovinos, suínos, equinos e ovinos, mas também na produção e qualidade de carne, carcaça e leite. Embora as conexões entre o MHC e essas características ainda estejam sendo desvendadas, ainda há muito a explorar para compreender plenamente como a variabilidade genética dentro do MHC pode impactar a produção animal. Esse conhecimento tem o potencial de permitir a criação de animais com melhores características de produção, aliadas a uma maior resistência a doenças, beneficiando assim a indústria agropecuária.

## ***2.5. Dificuldades e perspectivas futuras de estudos com genes do MHC***

Nas últimas décadas, com o avanço da genômica aplicada a diversas espécies de interesse zootécnico, os genes do complexo MHC têm sido mais compreendidos. No entanto, a alta complexidade e o extenso polimorfismo do

MHC dificultam a compreensão detalhada da expressão destes genes e suas variantes e o impacto sobre características de interesse econômico.

Estudos de sequenciamento completo do genoma são promissores, pois mapeiam todas as variantes alélicas. Isso facilita a seleção genética em programas de melhoramento, a identificação de marcadores associados a características desejáveis e a descoberta de novas variantes em espécies como humanos (*Homo sapiens*), bovinos (*Bos taurus*), roedores (*Mus musculus*) e peixes (*Danio rerio*). A compreensão mais profunda dessas variações alélicas pode oferecer novas estratégias para aumentar a resistência a doenças e melhorar a produtividade animal (VASOYA et al., 2016). Um exemplo é o polimorfismo no gene BoLA-DRB3.2, parte do MHC em bovinos. A análise deste gene revelou que certos alelos estão associados a maior resistência a patógenos, sendo útil em programas de seleção genética. Além disso, o polimorfismo pode ser utilizado no desenvolvimento de vacinas específicas, melhorando a saúde animal, a eficiência produtiva e reduzindo a dependência de antibióticos (MEHDI et al., 2022).

O sequenciamento de nova geração (NGS) em bovinos revelou mais de 140 novos genes clássicos de MHC I e 62 novos haplótipos, expandindo o conhecimento sobre as variações imunológicas entre diferentes populações (VASOYA et al., 2016). O NGS permite o sequenciamento do DNA em larga escala, desta forma, também identificou variações imunogenéticas entre raças em condições ambientais distintas, favorecendo estratégias de manejo e seleção genética mais eficazes, destacando o potencial do sequenciamento genômico para melhorar a resistência a patógenos e aumentar a produtividade dos rebanhos (MEHDI et al., 2022). Contudo, devido ao alto grau de polimorfismo dos genes do MHC e à repetitividade de sequências (LEWIN; RUSSELL; GLASS, 1999), o NGS para este complexo de genes exige um pouco mais de atenção.

O uso de métodos de sequenciamento de alta capacidade é ideal para os genes do MHC, entretanto o protocolo MiSeq tem se mostrado eficaz e acessível para a análise de MHC-I e MHC-DR, facilitando estes estudos em larga escala (VASOYA et al., 2016) quando a aplicação da técnica é bem-sucedida. Embora não seja um sistema de alta capacidade como o NovaSeq, o MiSeq tem

contribuído para o entendimento da evolução dos genes MHC em populações bovinas e suas associações com saúde e produção (VASOYA et al., 2021).

A investigação dos genes MHC-I e MHC-DR em bovinos no Brasil, especialmente nas raças *Bos indicus*, revela oportunidades para o melhoramento genético e a identificação de novos alelos que podem aumentar a imunidade natural nesta subespécie (BEHL et al., 2012). Além disso, caracterizar essa diversidade genética beneficia programas de melhoramento, pois aumentar a diversidade de alelos do MHC fortalece a resistência das populações bovinas a desafios ambientais (BIRCH et al., 2006), impactando positivamente a produtividade e a adaptação às condições tropicais, onde há alta pressão de doenças (VASOYA et al., 2021).

As perspectivas futuras incluem avanços em tecnologias genômicas, como o NGS e a genômica funcional, que podem fornecer uma compreensão mais profunda das interações entre o MHC e o desempenho produtivo. Ferramentas como a edição gênica CRISPR/Cas9 também oferecem possibilidades para a modificação direcionada de alelos do MHC, como sugerem GHAFFARI, KHALILI e REZAEI, (2021) e GU et al. (2021) em células cancerígenas de humanos. Da mesma forma, BEHL et al. (2012) afirmaram que esta técnica pode permitir maior resistência a doenças sem prejuízo da produtividade em rebanhos bovinos.

Embora os estudos com o MHC sejam uma área complexa, repleta de desafios que exigem estudos aprofundados, ferramentas genômicas e biotecnológicas emergentes, como o NGS e a edição gênica, se destacam como grandes aliadas. Essas inovações abrem oportunidades para pesquisas genéticas mais amplas, permitindo aprimorar programas de seleção e identificar novas associações genéticas entre o MHC e a resposta imunológica dos animais domésticos. A integração dessas tecnologias com estratégias de manejo e seleção genética é promissora para superar as barreiras atuais. Contudo, questões como a variabilidade genética do MHC, as interações gene-ambiente, possíveis estudos envolvendo edição gênica e as conexões com a saúde animal ainda precisam ser exploradas, reforçando a importância de continuar investindo em estudos na área da biotecnologia para impulsionar o progresso na produção animal.



### 3. Considerações finais

Os genes do complexo de histocompatibilidade principal possuem em geral sua estrutura bem conservada entre as principais espécies de mamíferos de interesse zootécnico, havendo algumas diferenças e particularidades de cada espécie de acordo com os patógenos que a espécie está mais frequentemente exposta.

Os resultados de estudos recentes têm apontado que os genes do MHC parecem desempenhar outros papéis importantes, além do imunológico, nos organismos dos indivíduos, tendo sido encontrados QTLs para outras características reprodutivas e de qualidade de carne e carcaça em regiões do MHC.

Com os avanços nas técnicas laboratoriais, como a aplicação do NGS espera-se que haja progressos no estudo destes genes, mesmo com o alto grau de polimorfismo que eles apresentam e seja mais bem compreendido sua importância sobre as diversas características e espécies de interesse zootécnico.

### 4. Referências bibliográficas

- ABBAS AK; LICHTMAN AH; PILLAI S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
- BEHL, J. D. et al. The Major Histocompatibility Complex in Bovines: A Review. **ISRN Veterinary Science**, v. 2012, p. 1-12, 28 maio 2012. doi: 10.5402/2012/872710.
- BIRCH, J. et al. Generation and maintenance of diversity in the cattle MHC class I region. **Immunogenetics**, v. 58, n. 8, p. 670-679, 2006. doi: 10.1007/s00251-006-0137-y.
- BURGER, D. et al. Major histocompatibility complex-linked social signalling affects female fertility. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 284, n. 1868, p. 20171824, 2017a. doi: 10.1098/rspb.2017.1824.
- BURGER, D. et al. MHC-correlated preferences in diestrous female horses (Equus caballus). **Theriogenology**, v. 89, p. 318-323. e1, 2017b. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.09.015.

- CHEN, Shi Yi et al. Using imputed whole-genome sequence variants to uncover candidate mutations and genes affecting milking speed and temperament in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 11, p. 10383–10398, 2020. doi: 10.3168/jds.2020-18897.
- COLLIN, H. et al. Combining molecular evolution and environmental genomics to unravel adaptive processes of MHC class IIB diversity in european minnows (*phoxinus phoxinus*). **Ecology and Evolution**, v. 3, n. 8, p. 2568–2585, 1 ago. 2013. doi: 10.1002/ece3.650.
- FERNANDES, A. P. M. et al. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 5, p. 601–611, out. 2003. doi: 10.1590/S0004-27302003000500015.
- FONSECA, L. F. S. et al. Gene expression profiling and identification of hub genes in Nellore cattle with different marbling score levels. **Genomics**, v. 112, n. 1, p. 873–879, 2020. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.06.001.
- GARCÍA-GÁMEZ, E et al. GWA Analysis for Milk Production Traits in Dairy Sheep and Genetic Support for a QTN Influencing Milk Protein Percentage in the LALBA Gene. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. 1–9, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0047782.
- GHAFFARI, S.; KHALILI, N.; REZAEI, N. CRISPR/Cas9 revitalizes adoptive T-cell therapy for cancer immunotherapy. **BioMed Central Ltd**, 2021. doi: 10.1186/s13046-021-02076-5.
- GILBERT, H. et al. Linked and pleiotropic QTLs influencing carcass composition traits detected on porcine chromosome 7. **Genetical Research**, v. 89, n. 2, p. 65-72, 2007. doi: 10.1017/S0016672307008701.
- GRAÇA, C. R.; KOUYOUMDJIAN, J. A. Expressão de antígenos MHC classe I e de células CD4 e CD8 na polimiosite e dermatomiosite. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 203–208, 2015. doi: 10.1016/j.rbr.2014.10.005.
- GU, S. S. et al. Therapeutically increasing MHC-I expression potentiates immune checkpoint blockade. **Cancer Discovery**, v. 11, n. 6, p. 1524-1541, 2021. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0812.
- HEDRICK, P. et al. Major Histocompatibility Complex Variation in the Endangered Przewalski's Horse. **Genetics**, p. 1701–1710, 1999.
- ISO-TOURU, T. et al. Genome-wide association analysis of milk yield traits in Nordic Red Cattle using imputed whole genome sequence variants. **BMC Genetics**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2016. doi:10.1186/s12863-016-0363-8.
- JEANNERAT, E. et al. Embryo survival in the oviduct not significantly influenced by major histocompatibility complex social signaling in the horse. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-58056-w.

- JORDAN, W. C.; BRUFORD, M. W. New perspectives on mate choice and the MHC. **Heredity**, v. 81, n. 2, p. 127-133, 1998. doi: 10.1038/sj.hdy.6884280.
- KARAMICHOUE, E. et al. Detection of Quantitative Trait Loci for Meat Quality and Carcass Composition Traits in Blackface Sheep. **Animal Genetics**, v. 39, n. 1, p. 51–61, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2052.2007.01682.x.
- KLUMPLEROVA, M. et al. Genetic diversity, evolution and selection in the major histocompatibility complex DRB and DQB loci in the family Equidae. **BMC Genomics**, v. 21, n. 1, 30 set. 2020. doi: 10.1186/s12864-020-07089-6.
- LEE, SH. et al. Genome wide QTL mapping to identify candidate genes for carcass traits in Hanwoo (Korean Cattle). **Genes and Genomics**, v. 34, n. 1, p. 43–49, 2012. doi: 10.1007/s13258-011-0081-6.
- LEWIN HA.; RUSSELL GC.; GLASS EJ. Comparative organization and function of the major histocompatibility complex of domesticated cattle. **Immunological reviews**, v. 167, p. 145-158, 1999. doi:10.1111/j.1600-065x.1999.tb01388.x
- LUKASCH, B. et al. Major histocompatibility complex genes partly explain early survival in house sparrows. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-06631-z.
- MAHDI, B.M. A glow of HLA typing in organ transplantation. **Clinical and Translational Medicine**, v. 6, 2013. doi: 10.1186/2001-1326-2-6
- MEHDI, R. M. et al. Disease Prevention, Genetic Selection, and Vaccination Based on BoLA-DRB3.2 Polymorphism: A Model for Immunogenetic Studies. **Journal of Advanced Biomedical Sciences**, v. 12, 2022. doi: 10.18502/jabs.v12i1.8867
- MOMBAERTS, Peter. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 4, p. 263-278, 2004. doi: 10.1038/nrn1365.
- NICHOLAS, F. W. **Introdução à genética veterinária**. Artmed Editora, 1999.
- OKAMURA, T. et al. A genome-wide scan for quantitative trait loci affecting respiratory disease and immune capacity in Landrace pigs. **Animal Genetics**, v. 43, n. 6, p. 721–729, dez. 2012. doi:10.1111/j.1365-2052.2012.02359.x
- OTTO, P. G. **Genética básica para veterinária**. Editora Roca, 2000.
- PIERINI, F.; LENZ, T. L. Divergent Allele Advantage at Human MHC Genes: Signatures of Past and Ongoing Selection, **Molecular Biology and Evolution**, v. 35, 9th ed., p. 2145–2158, set 2018. doi: 10.1093/molbev/msy116

- PIKUS, E.; DUNN, P. O.; MINIAS, P. High MHC diversity confers no advantage for phenotypic quality and reproductive performance in a wild bird. **Journal of Animal Ecology**, v. 91, n. 8, p. 1707–1718, 1 ago. 2022. doi: 10.1111/1365-2656.13737.
- PLASIL, M. et al. The major histocompatibility complex in Old World camelids and low polymorphism of its class II genes. **BMC Genomics**, v. 17, n. 1, 1 mar. 2016. doi: 10.1186/s12864-016-2500-1.
- SANTOS, P. S. C. et al. New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. **Hormones and behavior**, v. 47, n. 4, p. 384-388, 2005. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.11.005.
- SCHURINK, A. et al. Genome-wide association study of insect bite hypersensitivity in two horse populations in the Netherlands. **Genetics Selection Evolution**, v. 44, n. 1, 2012. doi:10.1186/1297-9686-44-31.
- SILVA, D. B. S. et al. Spliced genes in muscle from Nelore Cattle and their association with carcass and meat quality. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-71783-4.
- SOMMER, S. The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. **Frontiers in Zoology**, 20 out. 2005. doi: 10.1186/1742-9994-2-16
- TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- VASOYA, D. et al. High throughput analysis of MHC-I and MHC-DR diversity of Brazilian cattle populations. **HLA: Immune Response Genetics**, v. 98, n. 2, p. 93-113, 2021. doi: 10.1111/tan.14339.
- VASOYA, D. et al. Rapid identification of bovine MHC I haplotypes in genetically divergent cattle populations using next-generation sequencing. **Immunogenetics**, v. 68, n. 10, p. 765-781, 2016. doi: 10.1007/s00251-016-0945-7.
- WAGNER, J.L. et al. Organization of the canine major histocompatibility complex: current perspectives. **The Journal of heredity**, v. 90, n.1, p. 23–26, 1999 doi: 10.1093/jhered/90.1.35.
- WEDEKIND, C. et al. MHC-dependent mate preferences in humans. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 260, n. 1359, p. 245-249, 1995. doi: 10.1098/rspb.1995.0087.
- ZAVALA-RUIZ, Z. et al. Exploration of the P6/P7 Region of the Peptide-binding Site of the Human Class II Major Histocompatibility Complex Protein HLA-DR1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 45, p. 44904–44912, 7 nov. 2003. doi: 10.1074/jbc.M307652200.

ZIEGLER, A.; KENTENICH, H.; UCHANSKA-ZIEGLER, B. Female choice and the MHC. **Trends In Immunology**, v. 26, n. 9, p. 496-502, set. 2005. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.it.2005.07.003.

## **Autores**

Thais Ferreira Machado<sup>1</sup>, Andreia Kasparzy Zwirtes<sup>1</sup>, Daniele Alves de Oliveira<sup>1</sup>, Saymon Silva Rocha<sup>2</sup>, Luiza Comin da Silveira<sup>1</sup>, Louise Belmonte Faverzani<sup>1</sup>, Nathalia Pereira Seixas<sup>1</sup>, Danielly Beraldo dos Santos Silva<sup>3</sup>, Evandro Neves Silva<sup>4</sup>, Thaise Pinto de Melo<sup>1</sup>

1. Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil.
2. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, Brasil.
3. Universidade Professor Edson Antônio Velano, Alfenas, Brasil.
4. Departamento de Microbiologia e Imunologia, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Brasil.