

# RECRUTAMENTO DE DADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA No Norte de Portugal

Bruno A. LIMA

## RESUMO

Os transplantes alogénicos de células estaminais (TACE's) têm sido usados para tratar uma enorme variedade de doenças, em particular doenças do foro hematológico e do sistema imunitário. Embora os melhores resultados dos TACE's tenham sido descritos no caso de doentes que recebem enxertos de irmãos geneticamente idênticos, não mais de 30% dos doentes têm esse familiar idêntico. Em 2010, são mais de 15 milhões os dadores de medula óssea e unidades de cordão umbilical de 64 registos de 44 países e 44 bancos de cordão de 26 países diferentes que formam o registo mundial de dadores, *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW). O Centro de Histocompatibilidade do Norte (CHN) é um dos três Centros de Histocompatibilidade que existem em Portugal e que formam o registo português de dadores de medula óssea, o Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão (CEDACE). O objectivo deste trabalho é o de apresentar os primeiros 110000 dadores voluntários de medula óssea recrutados pelo CHN para o CEDACE. Em 2010, a distribuição por idades dos dadores inscritos através do CHN no CEDACE é de 14,6%, 38,7%, 37,8% e 8,9%, respectivamente para os grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e  $\geq 45$ . Os 110000 dadores recrutados no Norte de Portugal pelo CHN contribuem para o esforço mundial que se traduz no registo BMDW. Dadores jovens e de preferência do sexo masculino devem ser uns dos alvo a fixar quando se pretende substituir os dadores que vão saindo do registo por idade, por doença ou por outras razões. Também a procura de dadores designados como de fenótipo único é um desafio para todos os registos. No caso português o desafio está em encontrar e recrutar dadores de nichos populacionais que possam ser caracterizados como tendo fenótipos raros. Áreas geográficas onde se verifiquem níveis elevados de diversidade fenotípica ou aquelas onde tenham sido detectados alelos ou haplótipos sub-representados no registo mundial de dadores podem e devem ser um alvo no recrutamento de novos dadores.

B.A.L.: Centro de Histocompatibilidade do Norte. Porto, Portugal  
Portugal.

## SUMMARY

### BONE MARROW VOLUNTEER DONORS RECRUITMENT

#### In Northern Portugal

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used to treat a variety of malignant and non-malignant diseases, particularly of the blood and immune system. However, as no more than 30% of patients will have HLA-identical sibling, much effort has been devoted to the establishment of bone marrow registries for HSCT. In 2010, there are more than 15 million bone marrow donors and cord blood units in the in the Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) database. Participants are 64 stem cell donor registries from 44 countries, and 44 cord blood banks from 26 countries. The North Center of Histocompatibility (CHN) is one of the three Histocompatibility Centers which made the Portuguese Registry of bone marrow donors – National Center of Bone Marrow, Stem Cells and Cord Blood Donors (CEDACE). The aim of this paper is to present the first 110000 donors recruited by the CHN to the CEDACE. In 2010, the recruited donors through the CHN distribution by age are 14.6%, 38.7%, 37.8% and 8.9%, for the age groups [18;25], [25;35], [35;45] and  $\geq 45$ , respectively. The 110000 bone marrow donors recruited in the North of Portugal by the CHN are a contribution to the worldwide effort

that is the BMDW. Young, preferably male donors, should be targeted as replacement of the donors who retire because of old age or for other reasons. Also, the quest for donors with the so-called unique phenotypes is a challenge for all registries. Portuguese areas which show particularly high levels of phenotype diversity or those in which alleles of haplotypes underrepresented in the registry are identified can and should be targeted for the optimization of recruitment strategies.

## INTRODUÇÃO

Desde o primeiro transplante de medula óssea em 1968, a sobrevivência dos doentes submetidos a transplantes de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) tem melhorado substancialmente<sup>1</sup>. Transplantes de medula óssea, células estaminais do sangue periférico (CESP) e sangue do cordão umbilical, fontes de células estaminais hematopoiéticas, são terapias que salvam vidas de doentes diagnosticados com leucemias ou outras doenças do sangue e dos sistemas metabólicos ou imunes, que são tratadas de forma agressiva por quimioterapia ou radioterapia<sup>2</sup>.

Uma larga maioria de doentes que precisam de um TCEH não são candidatos a um transplante autólogo e não têm um dador geneticamente idêntico de quem possam receber as células de que precisam. Neste caso são candidatos a receber células de um dador geneticamente similar (relacionado ou não relacionado com o doente), que se designa como um transplante alogénico<sup>1</sup>.

O complexo de histocompatibilidade maior humano, antígenos leucocitários humanos (*Human Leucocyte Antigens*) (HLA), está localizado no braço curto do cromossoma seis. O sistema HLA tem um papel central na resposta imune e é de relevância clínica na transplantação de antígenos<sup>3</sup>. O sistema HLA é também a maior barreira na transplantação de células estaminais. A compatibilidade ao nível do HLA entre dador e receptor é um factor crítico que afecta o sucesso do transplante minimizando as rejeições dos enxertos e a doença *graft-versus-host* (GvD)<sup>4,5</sup>.

Os transplantes alogénicos de células estaminais (TACE's) têm sido usados para tratar uma enorme variedade de doenças, em particular doenças do sangue e do sistema imunitário. Embora os melhores resultados dos TACE's tenham sido descritos no caso de doentes que recebem enxertos de irmãos idênticos ao nível do HLA, não mais de 30% dos doentes têm familiar idêntico ao nível do HLA. Também por esta razão se tem dedicado muito esforço no estabelecimento e desenvolvimento de registos de dadores de medula óssea para TACE's<sup>6</sup>.

Tanto os dadores relacionados como os não relacionados devem ter uma compatibilidade de não menos de cinco em seis antígenos HLA para os loci HLA-A, -B e -DRB1, no caso de transplantes de medula óssea ou de CESP, e não menos de quatro em seis antígenos HLA para transplantes com sangue de cordão umbilical<sup>7</sup>.

O número de compatibilidades óptimas entre dador e receptor é de pelo menos 8/8 alelos HLA (A, B, C, DRB1)<sup>8</sup> e uma única falha nas compatibilidades destes loci está associada com uma pior sobrevivência do doente, maior probabilidade de morte relacionada com o tratamento e maior frequência de doença GvH<sup>6</sup>.

Vários registos de dadores voluntários de medula óssea têm crescido ao ponto de em 2010 somarem mais de 15 milhões de potenciais dadores, aumentando a probabilidade de encontrar um dador compatível para os loci HLA-A, B, C e DRB1 para 60% ou 70% no caso de muitos doentes caucasianos<sup>6</sup>. Actualmente, apenas passado um tempo de espera mediano de três a cinco meses é possível encontrar um dador compatível com o doente. Durante este tempo a doença evolui e podem acontecer episódios de recaídas<sup>6</sup>.

Em 1970, na Holanda, foi pela primeira vez proposto um registo europeu, designado como Eurodonor, de dadores de sangue tipados para o HLA, com o propósito de ajudar doentes que precisassem de um dador de plaquetas ou de medula óssea compatível ao nível do HLA. A ideia não foi bem acolhida por outros países europeus, no entanto, o Eurodonor tem funcionado na Holanda desde 1970 principalmente fornecendo dadores de plaquetas (e ocasionalmente dadores de medula óssea) compatíveis para o HLA<sup>9,10</sup>.

Em 1974, Shirley Nolan deu início ao que é hoje conhecido como *Anthony Nolan Trust* (ANT) para encontrar um dador para o seu filho com síndrome de *Wiskott-Aldrich*. O ANT tornou-se no primeiro registo de dadores não relacionados de medula óssea que por rotina forneciam dadores de medula óssea primeiro no Reino Unido e depois um pouco por todo o mundo<sup>11</sup>. Na década de 80 outros países europeus e os Estados Unidos da América (EUA) seguiram este exemplo. Em 1988, havia oito registos activos e em conjunto somavam mais de 150000 dadores<sup>9</sup>. Encontrar um dador na era pré-internet era uma tarefa muito dispendiosa e a proposta de criação de uma lista de fenótipos HLA, *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW), foi prontamente aceite<sup>12</sup>. O BMDW foi assim criado como parte do *European Group of Blood and Marrow Transplantation* com 155 mil dadores de oito registos diferentes<sup>13</sup>.

Em 1990 foi implementada uma rede entre vários registos europeus de dadores voluntários de medula óssea<sup>14</sup>. Mais tarde, com a ajuda da Comunidade Europeia, foi desenvolvida uma rede mais sofisticada de dadores: o

Sistema Europeu de Informação de Dadores de Medula (*European Marrow Donor Information System*)<sup>15</sup>.

Em 2010, são mais de 15 milhões os dadores de medula óssea e unidades de cordão umbilical de 64 registos de 44 países e 44 bancos de cordão de 26 países diferentes. O BMDW é responsável pela compilação e coordenação da distribuição mundial destes dadores e unidades<sup>13</sup>.

O Registo Português de dadores voluntários de medula óssea foi criado pelo Despacho nº 22/95 com a designação de Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão (CEDACE e que é membro do registo mundial de dadores, o BMDW. O Centro de Histocompatibilidade do Norte (CHN) é um dos três centros de Histocompatibilidade que existem em Portugal e que têm construído o Registo Português. O CHN é um centro de estudo e acompanhamento de doentes e dadores para transplante, que cobre toda a zona Norte, apoiando os Hospitais e grupos de colheita e transplante de órgãos, tecidos e células. A sua actividade enquanto laboratório HLA, está acreditada pela Federação Europeia de Imunogenética (*European Federation for Immunogenetics*) desde 2002. Tem ainda implementado um Sistema da Qualidade com Certificação de Qualidade para a EN NP ISO 9001:2008 desde 2005.

As actividades do CHN para o Transplante de Medula Óssea e para o Registo Nacional de Dadores de Medula Óssea incluem: 1) o recrutamento e tipagem HLA de dadores para o Registo CEDACE; 2) o estudo virológico de dadores e doentes; 3) a tipagem HLA inicial e confirmatória de doentes e seus familiares no estudo familiar para TCEH; 4) a resposta aos pedidos nacionais e internacionais para activação dos dadores recrutados pelo CHN e 5) o esclarecimento e acompanhamento dos dadores antes e após a colheita de medula óssea ou células progenitoras hematopoiéticas.

Este trabalho tem como objectivo apresentar os primeiros 110000 dadores voluntários de medula óssea recrutados pelo CHN para o CEDACE.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os dados aqui apresentados são provenientes da base de dados do programa B-Lab® para a gestão dos utentes do CHN. Estes são referentes às inscrições de dadores voluntários de medula óssea no período de tempo de 1995 a 25 de Junho de 2010, no CHN.

Para descrever e analisar os dados, utilizaram-se técnicas de estatística descritiva que são sucessivamente indicadas ao longo da secção de resultados. Todas as análises foram efectuadas em folha de cálculo Excel (Microsoft®).

O recrutamento de dadores voluntários de medula óssea é feito através de questionário clínico, que posteriormente

é avaliado por um médico. Os dadores que através das respostas ao questionário não sejam excluídos por razões clínicas colhem amostras de sangue venoso periférico que servirá para realizar uma segunda triagem dos dadores, com a realização dos marcadores víricos para o Vírus da Imunodeficiência Humana e para a hepatite B. Das amostras de sangue recolhidas é feita também a extracção de DNA para posterior genotipagem dos dadores com resultados negativos para os marcadores víricos efectuados. As colheitas de sangue, para além das efectuadas nas instalações do CHN, podem ter lugar em brigadas feitas para o efeito e que ao longo dos últimos anos foram realizadas nas mais diversas localidades do Norte do País. Estas brigadas são muitas vezes efectuadas para dar resposta aos pedidos de familiares de doentes que, com a ajuda do CHN, se mobilizam e mobilizam a sua comunidade local na divulgação e promoção destas brigadas que têm como finalidade o recrutamento de dadores voluntários de medula óssea para o registo CEDACE.

Até Junho de 2010 foram recrutados 110000 dadores voluntários de medula óssea. Destes, 69376 são do sexo feminino (63,1%). A média de idades ( $\pm$  desvio padrão), à data de recrutamento, das dadoras do sexo feminino é de 31,1 ( $\pm$  7,6) anos, para os dadores do sexo masculino a média de idades é de 31,4 ( $\pm$  7,6) anos. Todos os dadores são genotipados por métodos de genética molecular para os loci HLA-A, B e DRB1. A partir dos primeiros meses de 2009 os dadores são genotipados em resolução intermédia para os loci HLA-A, -B, -C e -DRB1.

## RESULTADOS

Número de dadores inscritos por ano e por sexo

Até 31 de Dezembro de 2004 tinham sido recrutados, pelo CHN, 11220 dadores para o registo CEDACE. Em 2005 foram recrutados 10079, em 2006 - 8992, em 2007 - 20612, em 2008 - 16553, em 2009 - 18415 e de 1 de Janeiro de 2010 a 25 de Junho de 2010 inscreveram-se 24129, perfazendo um total de 110000 dadores recrutados para o CEDACE no Norte de Portugal.

A figura 2 mostra a distribuição do número de dadores recrutados por sexo e por ano.

Idade, à data de recrutamento, por sexo

A percentagem de dadores do sexo feminino, à data de inscrição, pertencentes aos grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e  $\geq 45$  é, respectivamente, de 24,6%, 39,5%, 33,5%, 2,4%. Para os dadores do sexo masculino verifica-se que 23,5%, 39,1%, 34,8%, 2,6% pertencem aos grupos etários referidos.

Idade dos dadores em 2010

Em 2010, a distribuição por idades dos dadores

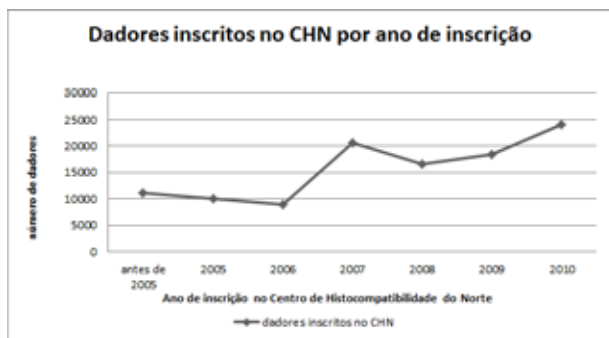


Figura 1. Distribuição do número de dadores voluntários de medula óssea inscritos no CHN (Centro de Histocompatibilidade do Norte) por ano de inscrição.

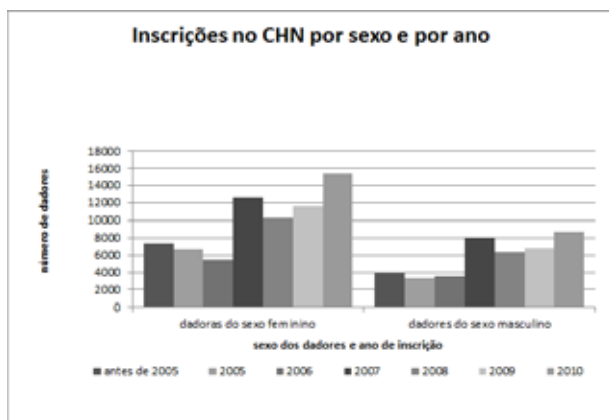


Figura 2. Distribuição do número de dadores voluntários de medula óssea inscritos no CHN por ano de inscrição para cada um dos sexos.

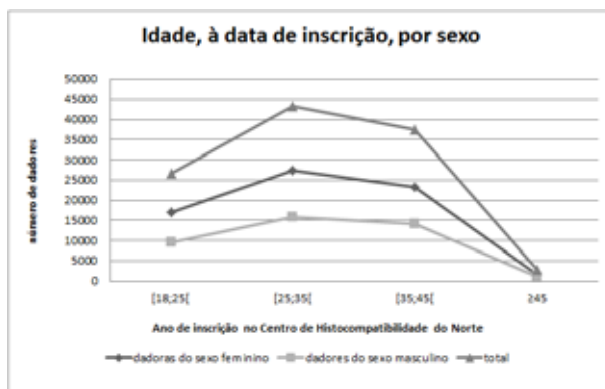


Figura 3. Distribuição dos dadores voluntários de medula óssea para os grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e ≥ 45 anos de idade, à data de inscrição e por sexo.

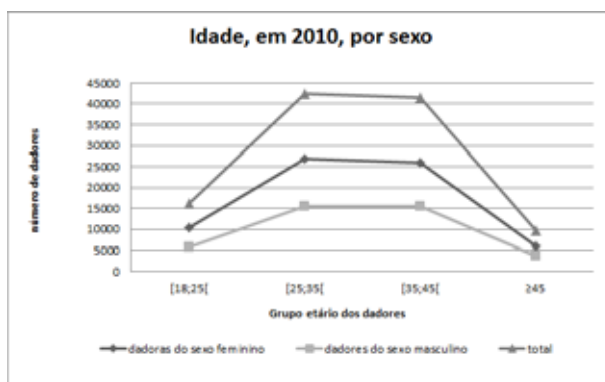


Figura 4. Distribuição dos dadores voluntários de medula óssea para os grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e ≥ 45 anos de idade, em 2010 e por sexo.

inscritos através do CHN no CEDACE é de 14,6%, 38,7%, 37,8% e 8,9%, respectivamente para os grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e ≥ 45. Estes dadores têm actualmente uma média de idades de 33,7 (± 7,8) anos

Em 2010 e relativamente às dadoras do sexo feminino verifica-se que 14,9%, 38,8%, 37,5% e 8,7% pertencem, respectivamente, aos grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e ≥ 45. Enquanto que no que diz respeito aos dadores do sexo masculino 14,2%, 38,4%, 38,2% e 9,2%, pertencem, respectivamente, aos grupos etários [18;25], [25;35], [35;45] e ≥ 45.

## DISCUSSÃO

Apesar de ter sido criado em 1995, o Registo Português iniciou a sua actividade por rotina em 2003 depois da divulgação pela comunicação social de dois casos de crianças com leucemia. Como se pode verificar

na figura 1 o número de dadores recrutados antes de 2005 é semelhante ao número total de dadores inscritos no CHN só no ano de 2005. Registe-se também que só no primeiro semestre de 2010 se inscreveram mais de 24000 dadores voluntários de medula óssea.

Em 2008, Zlatev<sup>16</sup> publicou os 144 dadores que compunham o registo búlgaro de dadores de medula óssea, pese embora o número reduzido de dadores recrutados. Os mais de 15 milhões de dadores registados no BMDW são compostos por dadores de registos pequenos e de registos grandes e também esta diversidade é uma mais-valia do registo mundial. O CHN recrutou até Junho de 2010 mais de 110 mil dadores portugueses contribuindo com o seu esforço para o grande feito que é o registo BMDW. A 16 de Novembro de 2005 celebrou-se um pouco em todo o mundo os dez milhões de dadores registados no BMDW. Em França, dadores de diferentes países discursaram sobre as suas experiências e sentimentos em serem dadores, nos EUA encontraram-se os dadores com os seus receptores e

no Chipre o primeiro-ministro deste país anunciou que o dador dez milhões era cipriota (e porque não?)<sup>9</sup>.

A transplantação de células estaminais hematopoiéticas é uma terapia que salva vidas de doentes que têm acesso a um dador compatível. Infelizmente apenas cerca de 30% dos doentes que precisam de um transplante têm um familiar idêntico para o HLA<sup>10</sup>. O CHN também trabalha na procura de dadores voluntários de medula óssea que se possam traduzir em transplantes para todos os doentes que por eles anseiam.

Nunca teremos dadores jovens e de preferência do sexo masculino em número suficiente. Estes devem ser uns dos alvo a fixar quando se pretende substituir os dadores que vão saindo do registo por idade, por doença ou por outras razões. Na figura 4 pode-se ver que o número de dadores do grupo etário dos 18 aos 25 anos é muito menor que o número de dadores de grupos etários mais velhos. Também à data de inscrição são os dadores do grupo etário dos 25 aos 35 anos que mais procuram o CHN para se inscreverem no CEDACE.

Todos os registos podem contribuir para um processo mais célere de encontrar dadores para um determinado doente se os novos dadores recrutados forem tipados em alta resolução para os loci HLA-A, -B, -C e -DRB1 logo no início<sup>9</sup>. Trabalhos recentes que relatam efeitos gravemente adversos em resultados de transplantes devidos à falta de compatibilidade no HLA ao nível da alta resolução, reforçam que a selecção final de dadores não relacionados óptimos deve ser feita com base nos alelos compatíveis<sup>8,17</sup>. Ciente da necessidade de evoluir para um processo mais célere na pesquisa de dadores, o CHN encetou em início de 2009 a tipagem em resolução intermédia dos loci HLA-A, -B, -C e -DRB1, acrescentando o locus C aos demais loci tradicionalmente tipados em Portugal (HLA-A, -B e -DRB1). A tipagem em resolução intermédia utiliza o sistema de codificação de alelos do Registo Americano – National Marrow Donor Program (NMDP)<sup>18,19</sup>, este sistema de codificação de alelos permite que os laboratórios que efectuem a tipagem dos dadores disponibilizem o máximo de informação possível aos centros de transplante. Assim, sabida que é à partida a tipagem em alta resolução do doente, a disponibilização dos códigos NMDP no CEDACE e no BMDW reduz o número de alelos que devem ser considerados para um determinado locus eliminando algumas possibilidades e acelerando deste modo o processo de selecção dos dadores para transplante.

## CONCLUSÕES

O aumento de dadores voluntários de medula óssea bem como das unidades de sangue de cordão em todo mundo para mais de 15 milhões tem possibilitado milhares

de TACE's a doentes que deles necessitam. No entanto, o enorme polimorfismo do sistema HLA torna impossível encontrar um dador para todos os doentes<sup>10</sup>.

Também a procura de dadores designados como de fenótipo único, que têm uma frequência menor a um em 15 milhões<sup>9</sup>, é um desafio para todos os registos. Os fenótipos mais frequentes, em especial de populações da Europa ocidental, existem em abundância nos registos que formam o BMDW. No caso português o desafio está em encontrar e recrutar dadores de nichos populacionais que possam ser caracterizados como tendo fenótipos raros. A grande maioria dos dadores registados no BMDW tem a sua origem no noroeste europeu com sérias implicações para doentes de outras origens étnicas<sup>10</sup>. Áreas geográficas onde se verifiquem níveis elevados de diversidade fenotípica ou aquelas onde tenham sido detectados alelos ou haplótipos sub-representados no registo mundial de dadores podem e devem ser um alvo no recrutamento de novos dadores<sup>20</sup>. Há, também, muito trabalho por fazer no que diz respeito a saber quais as motivações dos dadores voluntários. Tendo isto em conta, a experiência das ciências sociais pode ser uma inestimável ajuda quando se pretenderem desenvolver estratégias no recrutamento dos diferentes grupos alvo<sup>21</sup>.

### Abreviaturas:

TCEH – Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas  
 CESP – Células Estaminais do Sangue Periférico  
 HLA – *Human Leucocyte Antigens*  
 TACE – Transplante Alogénico de Células Estaminais  
 GvH – *Graft versus Host*  
 ANT – *Anthony Nolan Trust*  
 EUA – Estados Unidos da América  
 BMDW – *Bone Marrow Donors Worldwide*  
 CEDACE – Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão  
 CHN – Centro de Histocompatibilidade do Norte  
 NMDP – *National Marrow Donor Program*

### Conflito de interesses:

O autor declara não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. JOHANSEN A, SCHNEIDER J, MCCAFFREE F, WOODS G: Eforts of the United State's National Marrow Donor Program and Registry to improve utilization and representation of minority donors. *TRANSFUSION Medicine* 2008; 18: 250-259.
2. KUMAR L: Haematopoietic stem cell transplantation: current status. *The National Medical Journal of India* 2007; 18: 128-137.

3. CHOO S: The HLA system: genetis, immunology, clinical testing and clinical implications. *Yonsei Medical Journal* 2007; 48: 11-23
4. HEI A, LI W, DENG Z, et al.: Analysis of High resolution HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in 718 Chines marrow donors based on donor-recipient confirmatory typings. *International Journal of Immunogenetics* 2007; 36: 275-282.
5. PETERSDORF E, MALKKI M: Human leucocyte antigen matching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Seminars in Hematology* 2005; 42: 76-84.
6. HWANG W, ONG S: Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation without a Matched Sibling Donor: Current Options and Future Potential. *Annals Academy of Medicine* 2009; 38: 340-345.
7. HURLEY C, BAXTER-LOWE L, KARANES C, et al.: National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated marrow transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9: 610-615.
8. LEE S, HAAGENSON J, BAXTER-LOWE L, CONFER D, EAPEN M: High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110: 4576-4583.
9. VAN ROOD J, OUDSHOORN M: Eleven million donors in Bone Marrow Donors Worldwide! Time for reassessment? *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 1-9.
10. OUDSHROORN M, WALRAVEN S, BAKKER J, et al.: Hematopoietic Stem Cell Donor Selection: the Eurodonor Experience. *Human Immunology* 2006; 67: 405-412.
11. RAFFOUC C: Collaboration Between Hematopoietic Stem Cell Donor Registry and Cord Blood Banks. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 3258-3259.
12. OUDSHOORN M, VAN LEEUWEN A, VAN DER ZANDEN H, VAN ROOD J: Bone Marrow Donors Worldwide: a successful exercise in international cooperation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 3-8.
13. BMDW. Welcome to Bone Marrow Donors Worldwide. Obtido em 1 de Novembro de 2010, de Web site de BMDW: <http://www.bmdw.org/>
14. RAFFOUC C, MARRY E, MULLER C: Cooperation between registries. *Bone Marrow Transplant* 1993; 1: 49-50.
15. BAOUZ A, RAFFOUC C: European Marrow Donor Information System. *EMDIS. Comput Methods Programs Biomed* 2006; 45: 45-46
16. ZLATEV A, IVANOVA M, MICHAILOVA S, MIHAYLOVA A, NAUMOVA E: Bulgarian Bone Marrow Donors Registry-past and future directions. *Cell Tissue Banking* 2008; 9: 347-351.
17. FLOMENBERG N, BAXTER-LOWE L, CONFER D, FERNANDEZ-VINA M, FILIPOVICH A, HOROWITZ M: Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; 104: 1923-30
18. NMDP: HLA resources, allele codes. Obtido em 01 de Novembro de 2010, de Bioinformatics.NMDP.org: [http://bioinformatics.nmdp.org/HLA/Allele\\_Codes/index.html](http://bioinformatics.nmdp.org/HLA/Allele_Codes/index.html)
19. MAIERS M: A community standard XML message format for sequencing based typing data. *Tissue Antigens* 2007; 69 (Suppl. 1): 69-71.
20. HURLEY C, MAIERS M, MARSH S, OUDSHROOM M: Overview of registries, HLA typing and diversity, and search algorithms. *Tissue Antigens* 2007; 69: Suppl. 1, 3-5.
21. ATLAS L: The National Marrow Donor Program in 2006: constants and challenges. *Transfusion* 2006; 46: 1080-1084