Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.18, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

GENES HLA E RESPOSTA VACINAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

HLA GENES AND VACCINE RESPONDE: A NARRATIVE REVIEW

Roberta Luiza Ferreira Santos
Graduanda em Biomedicina, Faculdade Patos de Minas, Brasil
E-mail: robertaluizafs@icloud.com

Hugo Cristhiano Soares Melo
Doutor em Genética e Bioquímica pela Universidade Federa de Uberlândia, Faculdade Patos de Minas, Brasil
E-mail: hugo.some@gmail.com

Recebido: 15/09/2025 – Aceito: 23/09/2025

Resumo

Introdução: O sistema HLA é essencial na resposta imune às vacinas, pois apresenta antígenos e ativa linfócitos. Sua grande variabilidade genética explica diferenças de eficácia vacinal entre indivíduos e populações. **Objetivo:** Avaliar a influência dos polimorfismos do HLA na resposta imunológica a vacinas, identificando alelos associados à boa resposta ou falhas vacinais. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura (2015–2025) nas bases PubMed, SciELO e Web of Science, incluindo artigos originais e revisões sobre HLA e resposta vacinal em humanos. **Resultados e discussão:** Alelos como HLA-DRB115 e HLA-DQB106 foram associados a respostas robustas contra hepatite B e influenza, enquanto HLA-DRB103 e HLA-DQB102 relacionaram-se à hiporresponsividade a vacinas como a tríplice viral e a alguns imunizantes contra COVID-19. Diferenças na apresentação antigênica das classes I e II afetam a imunidade humoral e celular, e a frequência alélica varia entre regiões. **Considerações finais:** A diversidade genética do HLA influencia fortemente a resposta vacinal, indicando a necessidade de estratégias imunogenéticas personalizadas.
Palavras-chave: Sistema HLA; polimorfismo genético; resposta vacinal; imunogenética.

Abstract

Introduction: The HLA system plays a key role in immune responses to vaccines by presenting antigens and activating lymphocytes. Its high genetic variability explains differences in vaccine efficacy among individuals and populations. **Purpose:** To evaluate the influence of HLA polymorphisms on vaccine-induced immune responses, identifying alleles associated with strong protection or vaccine failure. **Methodology:** An integrative literature review (2015–2025) was conducted in PubMed, SciELO, and Web of Science, including original articles and systematic reviews addressing the relationship between HLA alleles and vaccine response in humans. **Results and discussion:** Alleles such as HLA-DRB115 and HLA-DQB106 were linked to strong responses to hepatitis B and influenza vaccines, whereas HLA-DRB103 and HLA-DQB102 were associated with hyporesponsiveness to the MMR vaccine and some COVID-19 vaccines. Differences in antigen presentation by class I and II molecules affect both humoral and cellular immunity, and allele frequency varies across populations. **Final considerations:** HLA genetic diversity is a determinant of vaccine response, supporting the need for personalized immunogenetic strategies.
Keywords: HLA system; genetic polymorphism; vaccine response; immunogenetics.

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.18, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

1. Introdução

O sistema imunológico atua para manter o organismo protegido contra substâncias estranhas e a invasão de microrganismos potencialmente patogênicos provenientes do ambiente. Segundo essa perspectiva, as interações entre o hospedeiro e os agentes externos, como microrganismos, podem ser compreendidas como mecanismos de ataque e/ou defesa, com o objetivo de preservar a integridade biológica do organismo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021).

A resposta imunológica divide-se em duas etapas principais: inata e adaptativa. A resposta inata é a primeira linha de defesa e envolve barreiras físicas (como a pele), químicas (como as lágrimas e o sistema complemento), além da atuação de células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células natural killers (NK), e moléculas microbicidas, incluindo o óxido nítrico (NO) e o ânion superóxido (O_2^-). Já a resposta imune adaptativa envolve principalmente os linfócitos T (TCD4+ e TCD8+) e B, com a produção de citocinas e anticorpos, respectivamente. Essa resposta pode ser dividida em dois tipos: humoral, mediada por anticorpos, e celular, mediada por células como linfócitos T e macrófagos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021).

Neste contexto, destaca-se o papel fundamental das células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas, macrófagos e linfócitos B, que são responsáveis por capturar, processar e apresentar fragmentos antigênicos aos linfócitos T, por meio de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*); no ser humano, esse sistema é denominado HLA (*Human Leukocyte Antigen*). As moléculas de MHC classe I, presentes em quase todas as células nucleadas, apresentam antígenos endógenos aos linfócitos T $CD8^+$, enquanto as moléculas de MHC classe II, expressas principalmente pelas APCs, apresentam antígenos exógenos aos linfócitos T auxiliares $CD4^+$, sendo esse processo essencial para o desencadeamento da resposta imune adaptativa (ABUALROUS *et al*., 2021).

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Localizado no braço curto do cromossomo 6, o sistema HLA pode ser dividido didaticamente em três grupos de genes: classes I, II e III. As moléculas codificadas por esses genes são responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T, conectando a resposta imune inata à adaptativa e modulando essas respostas. Os linfócitos T reconhecem apenas antígenos processados e apresentados por moléculas do MHC na superfície das APCs. Quando os linfócitos T detectam um antígeno não próprio, ativam-se e passam a expressar a molécula coestimuladora CD3 em sua superfície, promovendo a proliferação de linfócitos T efetores (FERNANDES *et al.*, 2003).

Além da indução e apresentação de antígenos na resposta adaptativa, os produtos gerados pelo sistema HLA incluem receptores, moléculas sinalizadoras e reguladoras que participam de respostas inflamatórias e interações com células NK, fundamentais na resposta imune inata (ABEDINI *et al.*, 2021). A ativação dos linfócitos T auxiliares ($CD4^+$) por antígenos apresentados via moléculas do MHC classe II é essencial para a orquestração da resposta imune adaptativa. No caso da vacinação contra a gripe, antígenos virais inativados são capturados por células dendríticas, processados e apresentados aos linfócitos T $CD4^+$, que se diferenciam em subpopulações como os linfócitos T auxiliares foliculares (Tfh). Esses, por sua vez, auxiliam na ativação e diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de anticorpos específicos, além de contribuírem para a geração de células B de memória, o que garante uma resposta mais eficiente e rápida em futuras exposições ao vírus influenza (ALONSO *et al.*, 2021).

O principal objetivo das vacinas é proteger o indivíduo contra doenças ou, ao menos, atenuar seus sintomas clínicos. Os antígenos vacinais simulam uma infecção natural, ativando linfócitos T e/ou B — protagonistas das respostas celular e humoral, respectivamente. Em uma reexposição ao antígeno, seja por meio de infecção natural ou reforço vacinal, as células de memória respondem rapidamente, evitando a replicação exacerbada do patógeno e os sintomas da doença. Nesse processo, ocorre inicialmente a produção de imunoglobulina M (IgM), seguida pela produção de IgG, que estabelece a memória imunológica, permitindo respostas mais rápidas e eficazes em futuras exposições (JANEWAY *et al.*, 2017).

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Existem diversos tipos de vacinas, cada uma com mecanismos específicos de ação: as vacinas de vírus atenuados contêm microrganismos vivos enfraquecidos que induzem uma resposta imunológica significativa e duradoura, como as vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e a vacina oral contra a poliomielite (VOP); as vacinas de vírus inativados usam patógenos mortos que ainda estimulam o sistema imune, como as vacinas contra hepatite A e a vacina inativada contra poliomielite (VIP); as vacinas de subunidades apresentam apenas partes específicas do patógeno, minimizando efeitos colaterais, exemplificadas pelas vacinas contra HPV e gripe; as vacinas de toxoides utilizam toxinas bacterianas inativadas para induzir imunidade contra seus efeitos, como as de tétano e difteria; as vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) instruem as células a produzirem antígenos específicos, como as vacinas de mRNA contra COVID-19; e as vacinas conjugadas combinam antígenos polissacarídicos com proteínas transportadoras para melhorar a resposta imunológica, sendo eficazes em crianças, como as vacinas contra *Haemophilus influenzae* tipo b e pneumococos (SIEGRIST, 2018).

Cada tipo de vacina é desenvolvido com base nas características específicas do patógeno e na resposta imunológica necessária, desempenhando um papel essencial nas estratégias globais de prevenção e eliminação de doenças infecciosas. Com o progresso das técnicas avançadas de biologia molecular, especialmente aquelas com alta capacidade de resolução, tornou-se viável identificar alelos do sistema HLA com maior precisão, permitindo detectar incompatibilidades que anteriormente passavam despercebidas por métodos sorológicos ou moleculares convencionais (SAKAI *et al*., 2017). Segundo Aflalo e Boyle (2021), os genes que codificam essas moléculas são herdados de forma autossômica e codominante, sendo expressos na superfície celular e compondo uma espécie de identidade imunológica do indivíduo.

Estudos indicam que características genéticas podem influenciar significativamente a resposta vacinal. Por exemplo, Sakai *et al.* (2017) relataram que entre 5 e 10% dos indivíduos vacinados contra a hepatite B não são capazes de produzir níveis adequados de anticorpos. Segundo os autores, essa variabilidade pode estar associada a alelos do HLA de classe II, que influenciam

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

diretamente a resposta imunológica. Os resultados do estudo apontam que variantes de aminoácidos alteram as propriedades estruturais e eletrostáticas do sítio de ligação do antígeno ao HLA, sendo determinantes genéticos importantes na resposta ao imunizante contra o vírus da hepatite B.

De maneira semelhante, uma revisão narrativa sobre variação genética e resposta vacinal destaca que fatores genéticos, como polimorfismos em genes relacionados ao sistema imunológico, podem contribuir significativamente para a variabilidade na eficácia das vacinas entre diferentes indivíduos (ZHANG *et al*., 2022). Esses polimorfismos podem afetar tanto a apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC quanto a sinalização intracelular necessária para a ativação de linfócitos, influenciando a produção de anticorpos e a geração de células de memória. Além disso, variantes genéticas em genes que codificam receptores de citocinas, como o IL-10R e o IFN-γR, também têm sido associadas a respostas vacinais alteradas. Estudos sugerem que indivíduos com determinadas variantes alélicas em genes HLA de classe II, por exemplo, podem ter maior propensão a desenvolver uma resposta imunológica mais eficaz ou, em contrapartida, apresentar falha vacinal. Essa interação entre o perfil genético e a resposta imunológica evidencia a necessidade de estratégias de imunização mais personalizadas, especialmente em populações geneticamente diversas (POLAND; OVSYANIKOVA; KENNEDY, 2018).

1.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência dos polimorfismos do HLA na resposta imunológica a vacinas, identificando alelos associados à boa resposta ou falhas vacinais.

1.2 Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar e sintetizar evidências sobre a influência dos alelos do sistema HLA na resposta imunológica a vacinas. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Web of Science, Embase, Scopus e Cochrane Library, além de

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

documentos de diretrizes científicas nacionais e internacionais. Foram utilizados descritores controlados e palavras-chave extraídas do DeCS/MeSH, como “HLA”, “Vaccination”, “Immune Response” e “Genetic Variability”, combinados com operadores booleanos “AND” e “OR”.

Foram incluídos artigos originais, revisões e meta-análises publicados sem restrição de tempo, mas buscando manter a literatura o mais atualizada possível, disponíveis na íntegra, em português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente a relação entre fatores genéticos – especialmente do sistema HLA – e a variabilidade da resposta vacinal em seres humanos. Estudos duplicados, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e trabalhos não publicados foram excluídos.

A seleção dos estudos foi conduzida em três etapas: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura completa dos textos. Os dados extraídos foram organizados e analisados de forma descritiva e comparativa, buscando padrões, divergências e lacunas no conhecimento atual. Por se tratar de uma pesquisa com dados secundários disponíveis publicamente, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

2. Revisão da Literatura

2.1 Fundamentos imunogenéticos: o sistema HLA

O sistema HLA, correspondente ao complexo principal de histocompatibilidade em seres humanos, é um conjunto de genes localizados no braço curto do cromossomo 6 (região 6p21.3), responsável pela codificação de glicoproteínas fundamentais na regulação da resposta imune adaptativa. Esses genes exercem papel central na apresentação de antígenos aos linfócitos T, na mediação da tolerância imunológica e na modulação da resposta a patógenos, incluindo os antígenos vacinais (ABEDINI *et al*., 2021; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021).

O complexo HLA é funcionalmente dividido em três classes, sendo elas HLA classe I, HLA classe II e HLA classe III. As moléculas de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) estão presentes em quase todas as células nucleadas e são responsáveis

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

pela apresentação de peptídeos endógenos aos linfócitos T CD8+, sendo cruciais para a vigilância contra células infectadas por vírus e células tumorais. Já as moléculas de classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP) são expressas principalmente em células apresentadoras de antígenos (APCs), como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, que apresentam peptídeos exógenos aos linfócitos T CD4+, orquestrando uma resposta imune coordenada (ABUALROUS *et al*., 2021; JANEWAY *et al*., 2017).

Uma das características mais evidentes do sistema HLA é o seu elevado grau de polimorfismo, garantindo a existência de centenas de variantes alélicas diferentes para cada gene HLA, resultando em uma grande diversidade na capacidade de reconhecimento e apresentação de antígenos entre indivíduos e populações. Esse polimorfismo é herdado de forma autossômica e codominante, ou seja, cada indivíduo expressa alelos herdados de ambos os pais, o que contribui para uma ampla variabilidade na resposta imunológica (SAKAI *et al*., 2017).

Essa variação genética, embora evolutivamente vantajosa para a espécie humana ao possibilitar a adaptação imunológica frente a diferentes desafios ambientais e infecciosos, apresenta implicações clínicas significativas. Diversos estudos associam alelos específicos do HLA a respostas vacinais alteradas, seja pela indução de uma resposta imune consistente ou, em contrapartida, pela ausência de soroconversão. Por exemplo, a presença de determinados alelos HLA-DR e HLA-DQ tem sido correlacionada com falhas vacinais ou baixa imunogenicidade em vacinas contra hepatite B, sarampo, COVID-19 e influenza (POLAND; OVSYANIKOVA; KENNEDY, 2018; ZHANG *et al*., 2022).

Além da apresentação antigênica, os produtos dos genes HLA influenciam a comunicação celular e a regulação da inflamação, sendo responsáveis por interações com células natural killer e por sinalizações intracelulares que determinam a polarização da resposta imune (Abedini *et al*., 2021). Esses mecanismos são particularmente relevantes em vacinas que dependem da ativação coordenada de múltiplos componentes do sistema imune, como as vacinas de mRNA e as vacinas vetoriais, nas quais a apresentação adequada do antígeno determina a magnitude e a duração da resposta imunológica (FAKHKHARI; CAIDI; SADKI, 2023).

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

A diversidade de alelos do HLA também varia significativamente entre populações geográficas e étnicas, o que traz implicações diretas para a eficácia vacinal em diferentes grupos populacionais. No Brasil, por exemplo, a miscigenação histórica gerou uma diversidade imunogenética significativa, o que pode impactar diretamente os resultados das campanhas de vacinação e reforça a importância de estudos locais de imunogenética vacinal (ALONSO *et al*., 2021; ZHANG *et al*., 2022).

2.2 Mecanismos de influência dos HLA na resposta vacinal

A resposta imunológica induzida por vacinas depende da interação precisa entre antígenos vacinais e moléculas do sistema HLA, que mediam a apresentação de epítopos aos linfócitos T e determinam a especificidade e a magnitude da resposta adaptativa. Essa relação determina não apenas a eficácia individual da imunização, mas também a variabilidade observada entre diferentes populações, em função do polimorfismo dos genes HLA (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021; PETERS *et al*., 2020).

As moléculas de classe II (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP) apresentam peptídeos exógenos aos linfócitos T CD4+, cuja ativação leva à diferenciação em subpopulações como Th1, Th2, Th17 e Tfh, cada uma com funções específicas na organização da resposta imune, incluindo secreção de citocinas, ativação de macrófagos e auxílio à diferenciação de linfócitos B em plasmócitos e células de memória (CROTTY, 2019; PISHESHA *et al*., 2022). Já as moléculas de classe I apresentam peptídeos derivados de antígenos sintetizados endogenamente, como ocorre em vacinas de mRNA ou baseadas em vetores virais, promovendo a ativação de linfócitos T CD8+ citotóxicos, cruciais para a eliminação de células infectadas ou transfectadas (YEWDELL; BENNINK, 2021).

A variabilidade genética do HLA influencia diretamente a eficácia vacinal. Alelos com maior repertório de ligação a epítopos tendem a induzir respostas mais amplas, enquanto outros estão associados à menor soroconversão. Por exemplo, o alelo HLA-DRB1*01:01 apresenta alta afinidade por epítopos conservados do vírus influenza, correlacionando-se com respostas protetoras mesmo diante de variantes, ao passo que portadores de HLA-DQB1*02:01 podem necessitar de

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

mais doses da vacina contra hepatite B para atingir títulos protetores de anticorpos (SAKAI *et al.*, 2017).

Além da amplitude da resposta, os HLA modulam sua qualidade funcional. A polarização Th1, associada à produção de IFN-γ, favorece a imunidade celular contra patógenos intracelulares e vacinas virais; já a polarização Th2, caracterizada pela produção de IL-4 e IL-5, estimula respostas humorais mais efetivas contra antígenos extracelulares. A ativação de linfócitos T foliculares auxiliares (Tfh) é particularmente relevante para a formação de centros germinativos e a geração de anticorpos de alta afinidade, processo altamente dependente da interação HLA-TCR e do microambiente linfoide (CROTTY, 2019).

Em vacinas modernas, como as contra SARS-CoV-2, alguns estudos têm demonstrado a influência do perfil HLA na resposta imunológica. O alelo HLA-A*24:02 mostrou associação com maior reconhecimento de epítopos da proteína spike e maior expansão de linfócitos T CD8+, enquanto o alelo HLA-B*15:01 foi associado a uma menor resposta cruzada contra variantes como Ômicron, evidenciando o impacto direto da genética no escape viral e na necessidade de reforço vacinal (MIGLIORINI *et al.*, 2021).

Importa destacar que o sistema HLA também influencia a formação da memória imunológica. Dessa forma, a escolha do epítopo apresentado pode determinar a durabilidade da resposta imune, o que faz com que epítopos apresentados por alelos HLA com maior tempo de meia-vida na superfície celular favoreçam a formação de linfócitos de memória duradouros, impactando diretamente a necessidade de doses de reforço (SETTE; CROTTY, 2021).

Com o avanço das tecnologias de genotipagem, tornou-se possível identificar com precisão variantes alélicas de relevância clínica. Essa abordagem tem impulsionado o conceito de vacinação personalizada, na qual o perfil HLA do indivíduo pode orientar a escolha da vacina, dos adjuvantes e do número de doses a serem administradas. Estudos experimentais com plataformas de vacinas peptídicas já demonstraram que o desenho de epítopos com base na prevalência populacional de certos alelos HLA aumenta significativamente a imunogenicidade (SETTE; CROTTY, 2021).

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Outro aspecto em destaque é a associação entre HLA e reações adversas vacinais. Alelos como HLA-B*57:01 e HLA-A*31:01, já implicados em reações de hipersensibilidade a fármacos, também têm sido investigados quanto à predisposição a eventos adversos graves pós-vacinação, incluindo reações autoimunes ou síndrome inflamatória multissistêmica, ainda que os dados sejam preliminares (POLAND; OVSYANIKOVA; KENNEDY, 2018).

Observa-se, assim, que o papel dos HLA na resposta vacinal é multifatorial, abrangendo desde a eficiência da apresentação antigênica, passando pela ativação e polarização de linfócitos T, até a produção e manutenção da memória imune. Com a incorporação da imunogenética nos programas de vacinação, abre-se espaço para estratégias mais eficazes, seguras e individualizadas.

2.3 Respostas vacinais associadas a alelos HLA

2.3.1 Vacina contra hepatite B

A vacina contra a hepatite B (HBV) é uma das mais investigadas em relação à variabilidade genética. Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos vacinados não conseguem desenvolver uma resposta imune protetora adequada, caracterizada por títulos de anticorpos anti-HBs inferiores a 10 mUI/mL após a conclusão do esquema vacinal (SACO *et al*., 2018). A hiporresponsividade à vacina contra hepatite B está intimamente relacionada a fatores genéticos, incluindo variantes do HLA. Estudos de associação genômica realizados em populações asiáticas identificaram diversos polimorfismos na região do HLA, especialmente entre os genes HLA-DR e HLA-DQ, que estão associados a uma resposta vacinal reduzida.

Uma meta-análise revelou que certos alelos de HLA-DPB1, como DPB104:01, podem estar correlacionados com uma resposta imunológica mais favorável à proteína de superfície do vírus (HBsAg). Além disso, a hiporresponsividade foi associada a alelos HLA de classe II, principalmente HLA-DRB1 e HLA-DQB1. Alelos como HLA-DRB103 e HLA-DQB102 têm sido consistentemente relacionados à falta de resposta vacinal (WANG *et al*., 2019).

Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.18, 2025
ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Estudos de Ou *et al.* (2021) realizados com três mil cento e quarenta e quatro indivíduos (incluindo 2.477 respondedores e 667 não respondedores) identificaram que os alelos HLA-DPB1*02:02, DPB1*03:01, DPB1*04:01, DPB1*04:02 e DPB1*14:01 foram associados a um aumento significativo na resposta de anticorpos à vacina HB, e suas razões de chances (RCs) combinadas foram 4,53, 1,57, 3,33, 4,20 e 1,79, respectivamente; enquanto DPB1*05:01 (RC = 0,73) mostrou a correlação oposta.

2.3.2 Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral/SCR)

As vacinas combinadas contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) dependem fortemente da resposta imune mediada por células T CD4+, tornando o sistema HLA um modulador crítico da resposta vacinal. Pesquisas indicam que os alelos HLA-DRB103, HLA-DRB113 e HLA-DQA101:02 estão associados a níveis reduzidos de anticorpos contra o vírus do sarampo após a vacinação (OVSYANNIKOVA *et al.*, 2017). Em contraste, o alelo HLA-DQB106 foi associado a uma maior soroconversão e persistência de anticorpos contra a caxumba (POLAND; OVSYANIKOVA; KENNEDY, 2018).

Além da soroconversão inicial, o HLA também influencia a memória imunológica. Um estudo longitudinal com adultos vacinados na infância revelou que a presença do alelo HLA-DRB115 está associada à persistência da imunidade contra a rubéola por mais de 20 anos. Essa associação sugere que os alelos HLA desempenham um papel importante na indução de células T de memória de longa duração. Em uma pesquisa com 346 adolescentes, o haplótipo A29–Cw16–B44 foi associado a níveis baixos de IgG contra sarampo e caxumba, enquanto o haplótipo A26–Cw12–B38 correlacionou-se com uma resposta celular alta (P=0,02 e P=0,01, respectivamente). O haplótipo DRB103–DQB102–DPB104 apresentou uma resposta linfoproliferativa elevada para esses vírus (CARRYN *et al.*, 2019).

Para a rubéola, o haplótipo DRB115/16–DQB106–DPB103 demonstrou uma alta resposta humoral ao sarampo, mas uma resposta baixa à rubéola; por outro lado, o haplótipo DRB104–DQB103–DPB103 relacionou-se a uma alta proliferação de células T frente ao sarampo e à rubéola. Essa diversidade de associações

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

ressalta a complexidade da imunogenética no contexto das vacinas SCR, evidenciando que diferentes combinações de alelos HLA modulam respostas distintas aos três vírus (OVSYANNIKOVA *et al*., 2014).

2.3.3 Vacinas contra influenza e encefalite japonesa

A vacina contra a influenza apresenta uma ampla variabilidade de resposta, especialmente entre os idosos. Estudos genômicos identificaram o alelo HLA-DRB109 como associado a uma menor produção de anticorpos anti-hemaglutinina após a vacinação em adultos jovens (COWLING; OKOLI, 2024). Em contrapartida, os alelos HLA-DQB106 e HLA-DRB113 demonstraram estar associados a respostas imunológicas mais intensas (FOUCAULT *et al*., 2011).

Embora não haja um estudo direto, pesquisas recentes sobre "imunotipos" mostraram que indivíduos com um perfil imunológico periférico caracterizado por células T HLA-DR+ tendem a responder de forma mais fraca à vacina sazonal, enquanto aqueles com uma maior proporção de células T virgens e monócitos não clássicos apresentaram uma resposta robusta. No que diz respeito à vacina contra a encefalite japonesa, estudos realizados principalmente em populações asiáticas indicam uma associação negativa entre os alelos HLA-B07 e HLA-DRB112 e a resposta imune (ZHANG *et al*., 2025).

2.3.4 Vacina contra varíola

A vacina contra a varíola, que utiliza o vírus *vaccinia*, foi uma das primeiras imunizações a serem associadas a perfis HLA específicos. Um estudo conduzido por Terajima *et al.* (2003) demonstrou que os alelos HLA-B08 e HLA-DRB103 estão relacionados a uma resposta imune celular inferior, enquanto alelos como HLA-B27 e HLA-DRB115 induzem uma resposta T citotóxica mais forte.

Estudos de Terajima *et al.* (2006) identificaram três novos epítopos de células T CD8+ humanos, conservados em conjunto com o vírus *vaccínia,* restritos por alelos HLA-A2, HLA-B7 e HLA-B*3502 (do supertipo HLA-B7). A detecção dessas respostas específicas auxilia na avaliação da imunogenicidade de vacinas

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

licenciadas e experimentais contra a varíola e dos vetores baseados no vírus. Tais epítopos são especialmente úteis para monitorar respostas celulares a vacinas modernas que não induzem infecção ativa, como a cepa Ankara modificada. Esses achados, junto a estudos prévios, indicam que diversas proteínas virais da varíola contêm múltiplos epítopos reconhecidos por diferentes moléculas de MHC em humanos e camundongos, destacando o papel central do HLA na resposta imune à vacina.

2.3.5 Vacinas experimentais contra HIV

Kawashima *et al.* (2009) associaram em seus estudos que a adaptação viral pode neutralizar associações protetoras entre alelos HLA e o controle do HIV, hipótese confirmada em populações com baixa diversidade HLA e/ou alta soroprevalência. No Japão, onde mais de 60% expressam HLA-A24:02 e mais de 40% expressam HLA-B51 ou B52, mutações de escape (Nef-Y135F e RT-I135X) tornaram-se consenso populacional, eliminando o efeito protetor do B51 e acelerando a progressão clínica em portadores de A24:02 infectados com vírus contendo Nef-Y135F.

No contexto das vacinas experimentais contra o HIV, a resposta imune é fortemente dependente do HLA. Estudos com a vacina RV144 mostraram que indivíduos portadores dos alelos HLA-A02 e HLA-B57 apresentaram uma resposta celular mais intensa e uma menor taxa de infecção subsequente. Por outro lado, o alelo HLA-B*35 foi associado a uma progressão mais rápida da infecção em casos de falha vacinal (COWLING; OKOLI, 2024).

2.3.6 Vacina contra malária

A resposta à vacina contra *Plasmodium falciparum,* ainda em fase de patente no Brasil, também é influenciada por alelos HLA. Um estudo realizado por Tukwasibwe *et al.* (2021) observou que os alelos HLA-DRB101 e HLA-DQB105 estavam associados a uma melhor resposta humoral à proteína específica vacinal.

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Além disso, variações no HLA-DP influenciaram a magnitude da resposta de células T CD4+.

A relação entre o HLA e a imunomodulação da doença também foi vista com crianças. Segundo Sonon *et al.* (2021), crianças que possuem o alelo G no gene HLA-F (-1499, rs183540921) apresentaram uma maior proporção de episódios assintomáticos em relação aos sintomáticos da malária por *Plasmodium falciparum (Pf)*, indicando uma tendência a desenvolver infecções mais brandas. Por outro lado, aquelas portadoras do haplótipo HLA-G-UTR-03 apresentaram maior risco de episódios sintomáticos de Pf e demonstraram níveis reduzidos de anticorpos IgG2 específicos contra a proteína Pf GLURP-R2, em comparação com crianças sem esse haplótipo.

2.3.7 Estudos com população brasileira

Estudos sobre a diversidade do sistema HLA na população brasileira revelam um perfil altamente heterogêneo, reflexo da intensa miscigenação, principalmente envolvendo europeus, africanos e ameríndios ao longo de séculos. Essa variabilidade genética se manifesta em diferenças regionais significativas na distribuição de alelos e haplótipos, com importantes implicações para transplantes de órgãos, resposta imunológica a patógenos e eficácia vacinal. Fabreti-Oliveira *et al.* (2014) demonstraram que cada uma das regiões brasileiras apresenta padrões distintos de alelos HLA-A, -B, -C, -DRB1 e -DQB1, evidenciando a necessidade de estratégias regionais específicas no recrutamento de doadores no REDOME, de modo a aumentar a compatibilidade entre doadores e receptores. Além disso, estudos recentes destacam que a heterogeneidade do HLA pode influenciar a variabilidade na resposta imunológica, tornando alguns indivíduos mais suscetíveis a certas infecções ou mais propensos a desenvolver respostas eficientes a vacinas (BOQUETT *et al.*, 2019).

No contexto da saúde pública, a diversidade do HLA também possui impacto direto sobre a imunidade contra agentes infecciosos endêmicos. Lima-Junior *et al.* (2012) mostraram que, na região amazônica, alelos como HLA-DRB1*04 e HLA-DQB1*03 estão associados a respostas humorais mais intensas contra o

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

Plasmodium vivax, enquanto HLA-DRB1*01 se correlaciona com a ausência de resposta. Observa-se ainda que populações indígenas apresentam menor diversidade alélica em comparação a centros urbanos altamente miscigenados, evidenciando padrões de variação genética ligados à história demográfica regional (BOQUETT *et al.*, 2019). Assim, a heterogeneidade do HLA no Brasil não apenas orienta práticas de transplante e seleção de doadores, mas também modula a susceptibilidade a doenças infecciosas e a eficácia vacinal, reforçando a importância de estudos populacionais contínuos para estratégias personalizadas de saúde (FABRETI-OLIVEIRA *et al.*, 2014).

3. Considerações Finais

A análise da influência dos alelos do sistema HLA na resposta imunológica a vacinas revela a complexidade e a importância da genética na eficácia da imunização. A variabilidade genética entre indivíduos, especialmente em relação aos polimorfismos do HLA, pode determinar não apenas a capacidade de resposta a diferentes vacinas, mas também a formação de memória imunológica, crucial para a proteção a longo prazo contra patógenos.

Os estudos avaliados demonstram que certos alelos estão associados a respostas vacinais consistentes, enquanto outros podem levar a falhas na imunização, evidenciando a necessidade de considerar fatores genéticos na formulação de estratégias vacinais. Essa compreensão é extremamente relevante no contexto de crescente diversidade genética nas populações, em que a personalização das vacinas pode otimizar a proteção individual e coletiva.

Além disso, a pesquisa contínua sobre a relação entre o sistema HLA e a resposta vacinal pode contribuir para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes e seguras, adaptadas às características genéticas de diferentes grupos populacionais. A integração da imunogenética nos programas de vacinação não apenas aprimora a eficácia das intervenções, mas também pode reduzir a incidência de reações adversas, promovendo uma abordagem mais holística e informada na luta contra doenças infecciosas. Portanto, a exploração das

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

interações entre genética e imunidade é um passo fundamental para o avanço da saúde pública e na medicina preventiva.

Referências

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

ABEDINI, F. *et al*. Diversity of HLA class I and class II alleles in Iran populations: systematic review and meta-analysis. **Transplant Immunology**, [S.l], v. 69, p. 101472, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555503/. Acesso em: 20 ago. 2025.

ABUALROUS, E. T. *et al.* Major histocompatibility complex (MHC) class I and class II proteins: impact of polymorphism on antigen presentation. **Current Opinion in Immunology,** [S.l], v. 70, p. 95-104, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052735/. Acesso em: 06 jun. 2025.

AFLALO, A.; BOYLE, L. H. Polymorphisms in MHC class I molecules influence their interactions with components of the antigen processing and presentation pathway. **International Journal of Immunogenetics**, Oxford, England, v. 48, n. 4, p. 317-325, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176210/. Acesso em: 20 ago. 2025.

ALONSO, G. T. *et al.* Linfócitos T auxiliares foliculares humanos: células essenciais para a resposta de anticorpos. **Einstein**, São Paulo, v. 19, eRB6077, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/eins/a/5FVnw3RwdFkHTxX5qLXVthH/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 6 jun. 2025.

BOQUETT, J. A. *et al*. HLA diversity in Brazil. **HLA**, [S.l.], v. 95, p. 3–14, 2019.

CARRYN, St. *et al.* Long-term immunogenicity of measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: a 10-year follow-up. **Vaccine**, [S.l.], v. 37, n. 36, p. 5323-5331, 2019. Disponível ema; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345639/. Acesso em: 20 ago. 2025.

COWLING, B. J.; OKOLI, G. N. Influenza vaccine effectiveness and progress towards a universal influenza vaccine. **Drugs,** [S.l.], v. 84, n. 9, p. 1013-1023, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39167316/. Acesso em: 06 jun. 2025.

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

CROTTY, S. T follicular helper cell biology: A decade of discovery and diseases. **Immunity**, [S.l.], v. 50, n. 5, p. 1132–1148, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117010/. Acesso em: 27 maio 2025.

FABRETI-OLIVEIRA, R. A. *et al*. The heterogeneous HLA genetic composition of the Brazilian population and its relevance to the optimization of hematopoietic stem cell donor recruitment. **Tissue Antigens**, [S.l.], v. 84, n. 1, p. 187–197, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724906/. Acesso em: 20 ago. 2025.

FAKHKHARI, M.; CAIDI, H.; SADKI, K. HLA alleles associated with COVID-19 susceptibility and severity in different populations: a systematic review. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics,** Cairo, Egito, v. 24, n. 1, p. 10, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710951/. Acesso em: 20 ago. 2025.

FERNANDES, A. P. M. *et al*. **Bases da imunologia**. São Paulo: Atheneu, 2003.

JANEWAY, C. A. et al. **Imunobiologia**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

KAWASHIMA, Y. *et al.* Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. **Nature Reviews Immunology,** Hangzhou, China, v. 458, n. 7238, p. 641-645, 2009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242411/. Acesso em: 27 maio 2025.

LIMA-JÚNIOR, J. C. *et al*. Influence of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 Alleles on IgG Antibody Response to the P. vivax MSP-1, MSP-3a and MSP-9 in Individuals from Brazilian Endemic Area. **PLoS ONE**, San Francisco, EUA, v. 7, n. 5, e36419, 2012. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0036419. Acesso em: 05 maio 2025.

MIGLIORINI, F. *et al.* Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. **European Journal of Medical Research**,[S.l.], v. 26, n. 1, p. 84, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34344463/. Acesso em: 27 maio 2025.

OU, G. *et al*. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: a meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, EUA, v. 100, n. 14, p. e24904, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33832070/. Acesso em: 18 jun. 2025.

OVSYANNIKOVA, I. G. *et al.* A large population-based association study between HLA and KIR genotypes and measles vaccine antibody responses**. PLoS ONE**, San Francisco, EUA,, v. 12, n. 2, e0171261, 2017. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0171261&type=printable. Acesso em: 20 ago. 2025.

OVSYANNIKOVA, I. G. et al. HLA genotypes and rubella vaccine immune response: additional evidence. **Vaccine**, [S.l.], v. 32, n. 33, p. 4206-4213, 2014. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4124933/. Acesso em: 20 ago. 2025.

PETERS, B. *et al.* T Cell Epitope Predictions. **Annual Review of Immunology**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 83–104, 2020. Disponível em: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-immunol-082119-124838. Acesso em: 18 jun. 2025.

PISHESHA, N. *et al*. A guide to antigen processing and presentation. **Nature Reviews Immunology,** Hangzhou, China, v. 22, n. 12, p. 751-764, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35418563/. Acesso em: 27 maio 2025.

POLAND, G. A.; OVSYANIKOVA, I. G.; KENNEDY, R. B. Personalized vaccinology: A review. **Vaccine,** [S.l.], v. 36, n. 36, p. 5350–5357, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774561/. Acesso em: 27 maio 2025.

SACO, T. V. et al. Hepatitis B vaccine nonresponders: possible mechanisms and solutions. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, Colombus, EUA, v. 121, n. 3, p. 320-327, set. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567355/. Acesso em: 25 maio 2025.

SAKAI, A. *et al*. Identification of amino acids in antigen-binding site of class II HLA proteins independently associated with hepatitis B vaccine response. **Vaccine**, [S.l.], v. 35, n. 47, p. 703-710, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043736/. Acesso em: 25 maio 2025.

SIEGRIST, C. A. Vaccine immunology. *In*: ORENSTEIN, W. A. *et al*. **Plotkin's Vaccines**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018, p. 16-34.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell,** [S.l.], v. 184, n. 4, p. 861–880, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497610/. Acesso em: 25 maio 2025.

SONON, P. *et al.* Human leukocyte antigen (HLA)-F and -G gene polymorphisms and haplotypes are associated with malaria susceptibility in the Beninese Toffin children. **Infection, Genetics and Evolution**, [S.l.], v. 92, p. 104828, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134821001258?via%3Dihub. Acesso em: 18 jun. 2025.

TERAJIMA, M. *et al.* Identification of vaccinia CD8+ T-cell epitopes conserved among vaccinia and variola viruses restricted by common MHC class I molecules, HLA-A2 or HLA-B7. **Human Immunology**, Arlington, EUA, v. 67, n. 7, p. 512-520, 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829305/. Acesso em: 18 jun. 2025.

TERAJIMA, M. *et al.* Quantitation of CD8+ T cell responses to newly identified HLA-A*0201-restricted T cell epitopes conserved among vaccinia and variola (smallpox) viruses. **The Journal of Experimental Medicine**, [S.l.], v. 197, n. 7, p. 927-932, 2003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668642/. Acesso em: 25 maio 2025.

TUKWASIBWE, S. *et al.* Diversity of KIR genes and their HLA-C ligands in Ugandan populations with historically varied malaria transmission intensity. **Malaria Journal**, [S.l.], v. 20, n. 1, p. 111, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632228/. Acesso em: 18 jun. 2025.

WANG, L. *et al.* Response to hepatitis B vaccination is co-determined by HLA-DPA1 and -DPB1. **Vaccine**, [S.l.], v. 37, n. 43, p. 6435–6440, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515149/. Acesso em: 18 jun. 2025.

YEWDELL, J. W.; BENNINK, J. R. Immunodominance in major histocompatibility complex class I–restricted T lymphocyte responses. **Annual Review of Immunology**, [S.l.], v. 39, p. 395–419, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10358753/. Acesso em: 20 ago. 2025.

ZHANG, L. *et al.* Human leukocyte antigen (HLA) class I and II genetic relationships with brain imaging measures: a systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior and Immunity**, New Orleans, USA, v. 128, p. 336–351, 2025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40222562/. Acesso em: 20 ago. 2025.

ZHANG, Y. *et al.* The link between genetic variation and variability in vaccine responses: a narrative review. **Journal of Bio-X Research**, , [S.l.], v. 5, p. 49-54, 2022. Disponível em: https://spj.science.org/doi/10.1097/JBR.0000000000000122. Acesso em: 25 maio

ISSN 2178-6925
DOI: 10.61164/53z6tt45

2025.