

---

## HLA-I allelic variants related to resistance and susceptibility to severe SARS-CoV-2 infection

### Variantes alélicas do HLA I relacionados a resistência ou suscetibilidade a infecção grave pelo SARS-CoV-2

Received: 2023-02-10 | Accepted: 2023-03-20 | Published: 2023-04-01

---

#### Lis Mariana da Silva Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9586-8405>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [lismariana987@gmail.com](mailto:lismariana987@gmail.com)

#### Liliane Rodrigues Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9735-2023>

Centro Universitário Fibra, Brasil

E-mail: [lia.ga@hotmail.com](mailto:lia.ga@hotmail.com)

#### Samir Mansour Moraes Casseb

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7419-3381>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: [samir.casseb@gmail.com](mailto:samir.casseb@gmail.com)

---

#### ABSTRACT

**Objective:** Identify allelic variants of HLA I related to possible resistance or susceptibility to severe SARS-CoV-2 infection and describe this relationship. **Methods:** This study is a descriptive literature review based on articles published between the years 2020 and 2021 in the databases: SciELO, ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, Capes Periodicals, BVS, Wiley Online Library; that was available in Brazilian Portuguese and English. **Results:** The analyzed studies demonstrated that HLA I alleles can be considered like determinants of resistance or susceptibility to COVID-19 due to their ability to bind to SARS-CoV-2 peptides, influencing in the regulation of the immune response against the SARS-CoV-2 virus. **Conclusions:** There is an agreement between the authors regarding the role of HLA I like a determinant of resistance and genetic susceptibility to SARS-CoV-2, where the HLA-B\*46:01 was the most cited (20% frequency) as allele that confers susceptibility to the virus, and HLA-A \*02: 01 and HLA-A \*31: 01 were the most cited among the alleles that may confer protection against the most severe infection of COVID-19 (frequency of 19% and 18 % respectively).

**Keywords:** Pandemics; Coronavirus; HLA Antigens.

---

#### RESUMO

**Objetivo:** Identificar variantes alélicas do HLA I relacionadas com possível resistência ou suscetibilidade a infecção grave por SARS-CoV-2 e descrever a relação. **Métodos:** O estudo é uma revisão de literatura descritiva a partir de artigos publicados entre 2020 e 2021 nas bases de dados: SciELO, ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, Periódicos Capes, BVS, Wiley online library; que estejam disponíveis em português brasileiro e inglês. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que os alelos do HLA I podem ser considerados determinantes da resistência ou suscetibilidade à COVID-19 devido sua capacidade de ligação a peptídeos do SARS-CoV-2, influenciando na regulação da resposta imune contra o vírus. **Conclusões:**

Observa-se uma concordância entre os autores quanto ao papel do HLA I como determinante de resistência e suscetibilidade genética ao SARS-CoV-2, onde HLA-B\*46: 01 foi o mais citado (20% de frequência) como alelo que confere suscetibilidade ao vírus, e o HLA-A \*02: 01 e HLA-A \*31: 01 foram os mais citados dentre os alelos que podem conferir proteção a infecção mais grave da COVID-19 (frequência de 19% e 18% respectivamente).

**Palavras-chave:** Pandemias; Coronavírus; Antígenos HLA.

---

## INTRODUÇÃO

O Novo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) é um vírus da ordem Nidovirales, família Coronaviridae, gênero betacoronavírus, subgênero sarbecovirus e espécie Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus. Este vírus é o responsável pela doença COVID-19 (Corona Virus Disease de 2019), designada pandemia mundial em março de 2020, cujas manifestações clínicas variam desde quadros assintomáticos, Doença Respiratória Aguda (DRA), até pneumonia grave (BRASIL, 2020).

A origem do SARS-CoV-2 foi atrelada ao morcego, visto que este vírus compartilha cerca de 96% de identidade genômica com outras espécies de coronavírus características desses mamíferos encontradas na província chinesa de Yunnan. Assim como outros coronavírus como SARS-CoV (Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS-CoV (Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave de Oriente Médio), esse novo patógeno necessita de um hospedeiro intermediário. Considerando que o primeiro paciente diagnosticado com COVID-19 relatou contato com o mercado de frutos-do-mar de Wuhan na China, pesquisadores acreditam que o hospedeiro intermediário pode ser um dos diversos mamíferos de vida selvagem comercializados no local (ZHANG et al., 2020; ZHANG e HOLMES, 2020).

Estudos apontam que no início da pandemia, 86% dos indivíduos apresentavam a forma leve ou moderada da COVID-19, 14% apresentavam necessidade de oxigenoterapia e 5% necessitavam de terapia intensiva (XAVIER et al., 2020). Em casos leves e moderados da doença, os principais sintomas são: febre, cansaço e tosse seca, além de outros como dores pelo corpo, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea ou descoloração dos dedos das mãos, ou dos pés (OPAS, 2021). Casos mais graves apresentam sintomas como febre alta, taquipneia e dispneia, podendo evoluir para sepse e ter uma insuficiência cardíaca refratária e danos nos rins, entre outros órgãos (XAVIER et al., 2020).

Segundo um estudo de coorte realizado em 2020 por Huang et al., (2021), com 1.733 pacientes diagnosticados com COVID-19 em um hospital em Wuhan na China, pôde ser observado a persistência de parte dos sintomas da doença em alguns pacientes após o período da infecção por SARS-CoV-2, reduzindo a qualidade de vida dos mesmos.

Ainda conforme o autor supracitado, observou-se que em até 6 meses depois do início dos primeiros sintomas, cerca de 76% desses indivíduos reportaram o surgimento e/ou persistência de pelo menos um sintoma da doença durante o período de acompanhamento. Os sintomas de maior frequência foram: fraqueza ou fadiga muscular, dificuldades para dormir, ansiedade e depressão. Através de uma análise multivariável, o mesmo autor aponta que mulheres e pacientes que apresentaram a forma grave da infecção são mais suscetíveis ao desenvolvimento desses sintomas, além do comprometimento da difusão pulmonar.

Xiong et al., (2021) em seu estudo, acompanhou por cerca de três meses 538 pacientes que tiveram a COVID-19 e observou-se que 49,6% desses indivíduos apresentaram sintomas gerais (fadiga, sudorese, mialgia, artralgia, calafrios, edemas de membros e tontura), 39% respiratórios, 28,6% alopecia, 22,7% sintomas psicológicos e 13% cardiovasculares.

A variabilidade da clínica do paciente e a persistência dos sintomas pós-infecção por SARS-CoV-2 foram observadas diferentemente em grupos populacionais. Os mecanismos que desencadearam essa variabilidade da sintomatologia dos indivíduos, durante e após a infecção, é alvo de grande interesse científico, sendo fatores individuais como genética e resposta imunológica apontados como fortes influenciadores (ROMERO-LÓPEZ et al., 2020). A descoberta desses determinantes de gravidade e suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 será de grande importância para auxiliar em uma estratégia de combate mais eficaz ao vírus e outras doenças já existentes (MOURA et al., 2020).

Dentre os fatores de variabilidade individual genética associada a função imunológica, os alelos dos genes do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) apresentam grande potencial de atuar como determinantes na resposta imunológica dos indivíduos ao SARS-CoV-2, devido ao seu alto polimorfismo (DEBNATH et al., 2020).

O HLA é a representação humana do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC), esses genes são classificados por classes (I, II e III) e codificam várias proteínas de mesmo nome. Os HLAs de classe I são divididos em genes clássicos (HLA-A, B e C) e não clássicos (HLA-E, F e G). As proteínas do HLA atuam na resposta imune do hospedeiro contra vírus, bactérias e protozoários, reconhecendo e ligando-se aos antígenos para apresentá-los ao receptor de células T (TCR), desta maneira, permitindo que a expansão clonal dessas células aconteça desencadeando a resposta imunológica adaptativa contra o patógeno (GOLDBERG e RIZZO, 2015; SANTOS, 2016).

Tendo em vista o impacto negativo mundial causado pela COVID-19, saber quais variantes alélicas do HLA I podem estar envolvidos na resposta eficaz ao vírus, suas variantes e outras doenças existentes, é de suma importância para traçar um perfil genético da população e assim estudar meios mais específicos para tratar grupos mais suscetíveis. Com base no exposto, este trabalho identificará, por revisão de literatura, as variantes alélicas do HLA I que estiveram relacionadas com possível resistência ou suscetibilidade a infecção grave pelo SARS-CoV-2 e descrever essa relação.

## **METODOLOGIA**

Este estudo é caracterizado como uma revisão de literatura descritiva a partir de artigos relacionados ao SARS-CoV-2 e ao HLA de Classe I publicados entre os anos de 2020 e 2021, considerando a qualidade e a significância do conteúdo, incluindo artigos originais, relatos de casos e revisões de literatura.

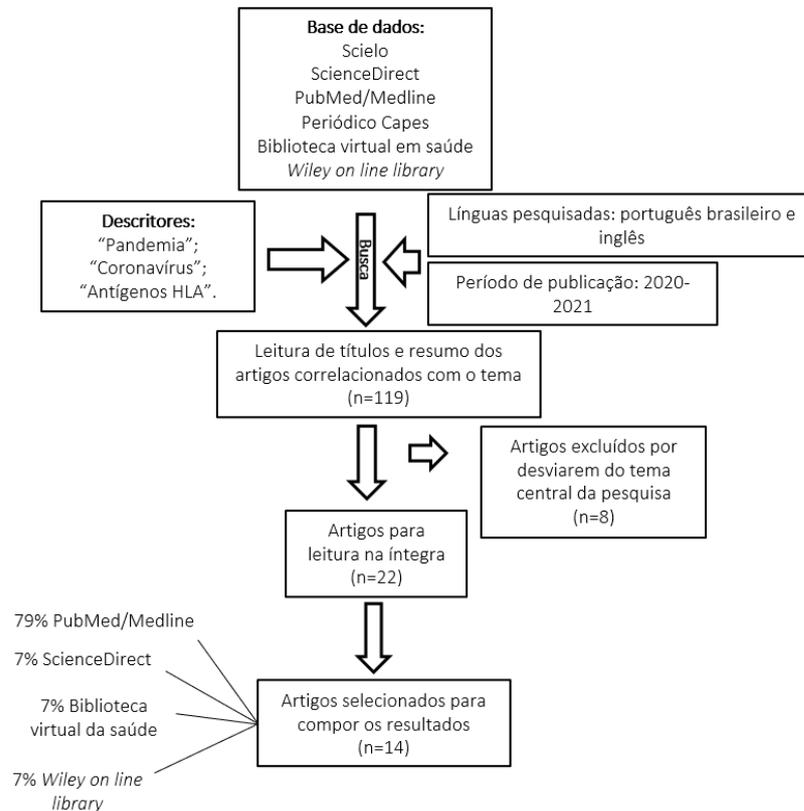
Os bancos de dados utilizados foram SciELO (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect, PubMed/MEDLINE, Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde, Wiley online library; considerando publicações nas línguas português brasileiro e inglês. A busca foi executada utilizando as seguintes palavras-chave: “Pandemias”; “Coronavírus”; “Antígenos HLA”; “Pandemics”; “HLA antigens”. A triagem dos artigos para compor os resultados desta revisão foi realizada através da leitura inicial dos trabalhos (leitura e análise dos títulos e resumos com o intuito de verificar a relevância do material). Desta forma, 119 artigos foram pré-selecionados na pesquisa. Posteriormente, foi realizada uma leitura analítica do material com o intuito de reunir as informações comuns aos diferentes autores. Logo após esta etapa, somente 14 foram qualificados para agregar os resultados.

Em seguida, foi elaborado uma tabela com os artigos selecionados para compor os resultados deste estudo, contendo informações básicas como: autoria, título, tipo de estudo e a contribuição de cada um. Ademais, gráficos também foram criados para a tabulação dos dados oriundos dos materiais selecionados. Tanto a tabela quanto os gráficos foram originados no programa Microsoft Excel (Microsoft, 2019).

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 119 artigos avaliados pelo título e resumo, 22 foram lidos na íntegra por estarem no tema abordado, alcançando o objetivo proposto, e dentro dos critérios de inclusão (figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de artigos para compor os resultados.



Fonte: Próprio autor, 2021.

Ao final desta análise, oito artigos foram excluídos por desviarem do tema central da pesquisa, resultando em 14 artigos finais utilizados para a realização deste trabalho (tabela 1). Desses trabalhos selecionados onze foram do banco de dados PubMed/Medline (79%), um foi do ScienceDirect (7%), um da Biblioteca Virtual em Saúde (7%), um Wiley online library (7%). No quesito ano de publicação, doze foram de 2020 (86%) e dois de 2021 (14%). Em relação à língua de escrita são um em português (7%) e treze em inglês (93%).

**Tabela 1.** Artigos utilizados nos resultados.

Autor	Título	Tipo de estudo	Resultados
Debnath et al. (2020)	<i>Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes</i> <i>Monojit</i>	Revisão de literatura	O locus do Antígeno Leucocitário Humano, um regulador mestre da imunidade contra a infecção, parece ser crucial para influenciar a susceptibilidade e a gravidade do COVID-19.
Novelli et al. (2020)	<i>HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients</i>	Estudo experimental	Uma associação significativa foi encontrada para HLA-DRB1*15: 01, -DQB1*06: 02 e -B*27: 07, após comparar os resultados a um grupo de referência de 1017 italianos que tiveram COVID-19 grave.
Iturrieta-Zuazo et al. (2020)	<i>Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients</i>	Estudo <i>in silico</i>	Pacientes com COVID-19 leve apresentam moléculas HLA de classe I com maior capacidade teórica de ligação aos peptídeos de SARS-Cov-2, e mostraram uma maior heterozigosidade quando comparados com grupos de pacientes moderados e graves.
Ovsyannikova et al. (2020)	<i>The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity</i>	Revisão de literatura	Fatores genéticos do hospedeiro influenciam a gravidade da COVID-19, sendo diferentes alelos do HLA I uma das principais hipóteses levantadas nessa questão.
Zidi et al. (2020)	<i>Puzzling out the COVID-19: Therapy targeting HLA-G and HLA-E</i>	Revisão de literatura	Moléculas de HLA I não clássicas estão no cerne das complicações do COVID-19.
Brito et al. (2020)	Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2	Revisão narrativa de literatura	Sobre a resposta humoral, os altos títulos de linfócitos B e anticorpos, tradicionalmente correlacionados com a proteção

			do hospedeiro, podem estar associados à gravidade da doença pelo SARS-CoV-2.
Nelde et al. (2021)	SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition	Estudo <i>in silico</i>	Os peptídeos de ligação ao HLA derivados de SARS-CoV-2 estão igualmente distribuídos entre as ORFs estruturais (51%), não estruturais e acessórias (49%) do vírus.
Nguyen et al. (2020)	Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Estudo <i>in silico</i>	O HLA-B * 46: 01 teve menor número de peptídeos do SARS-CoV-2 ligados à ele, sugerindo que indivíduos com este alelo podem ser vulneráveis a COVID-19; HLA- B * 15: 03 mostrou maior capacidade de apresentar peptídeos SARS-CoV-2 altamente conservados que são compartilhados entre coronavírus humanos comuns, sugerindo que poderia permitir imunidade baseada em células T de proteção cruzada.
Saha et al. (2020)	<i>Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past</i>	Revisão de literatura	A associação de alelos MHC e sua expressão regulada negativamente foi correlacionada com a gravidade da infecção pelo vírus influenza e coronavírus.
Di Maria et al. (2020)	<i>Genetic variants of the human host influencing the coronavirus-associated phenotypes (SARS, MERS and COVID-19): rapid systematic review and field synopsis</i>	Revisão sistemática	As diferentes manifestações clínicas da COVID-19, desde caso leves a graves, podem estar associadas à genética do hospedeiro, como nos alelos de HLA.
Bao et al. (2020)	<i>ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS- CoV-2 COVID-19</i>	Revisão de literatura	Nenhum genótipo de HLA foi consistentemente associado aos níveis de expressão gênica dos receptores ACE2 e TMPRSS2.
Moura et al. (2020)	<i>Immunoinformatic approach to assess SARS-CoV-2 protein S epitopes recognised by</i>	Estudo <i>in silico</i>	Foi identificado 24 epítomos imunogênicos na proteína S SARS- CoV-2 que poderiam interagir com 17 alelos MHC-I

	<i>the most frequent MHC-I alleles in the Brazilian population</i>		diferentes (nove HLA-A; cinco HLA-B; três HLA-C) na população brasileira.
Wang et al. (2020)	<i>Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19)</i>	Estudo experimental	A variação do HLA está associada ao COVID-19 porque o HLA desempenha um papel central na resposta imune aos patógenos.
Tavasolian et al (2020)	<i>HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19</i>	Revisão de literatura	A variabilidade populacional do HLA pode estar correlacionada com a incidência de COVID-19, e suas manifestações clínicas.

Fonte: Próprio autor, 2021.

No início da pandemia quando a distribuição de casos e mortes por COVID-19 ainda não havia atingido seu pico na maioria dos países, os estudos de Debnath et al., (2020) demonstraram que o maior número de infecções foi relatado na Europa (1. 544. 145), seguido pela América (1.433. 756), Mediterrâneo Oriental (211. 555), Pacífico Ocidental (152. 774), Sudeste Asiático (68. 756) e África (30. 536). Naquele momento, os países do Sudeste Asiático e da África haviam apresentado um número comparativamente menor de infecções pela COVID-19 (DEBNATH et al., 2020).

Neste contexto, muitos pesquisadores começaram a notar a rapidez na disseminação do SARS-CoV-2 em algumas regiões, e as diferentes formas de resposta imunológica das populações à infecção. Enquanto alguns países registraram números altos de casos graves e óbitos por COVID-19, outros tinham casos considerados mais leves com baixo registro de óbitos, logo, variações genéticas em genes como o HLA que estão relacionados à função imunológica, foram apontados como determinantes na resposta a infecção causada pelo vírus (DEBNATH et al., 2020).

Os alelos HLA já haviam sido apontados como influenciadores na resistência ou suscetibilidade a outras doenças infecciosas como malária, tuberculose, hanseníase, assim como naquelas causadas por vírus de RNA, como SARS, influenza, HIV, persistência do vírus da hepatite, raiva, febre do Nilo Ocidental, rubéola, caxumba, sarampo e outras. Além da resistência ou suscetibilidade a coronavírus anteriores, estudos sugerem que alguns alelos do HLA também estão associados a um aumento da gravidade da doença (ITURRIETA-ZUAZO et al., 2020; OVSYANNIKOVA et al., 2020; ZIDI, 2020).

Na resposta imune adaptativa ao SARS-CoV-2, o HLA de classe I desempenha a função de apresentação dos peptídeos virais aos linfócitos T CD8+ induzindo a célula infectada à apoptose. Isto pode ocorrer por intermédio de células apresentadoras de antígenos (APCs) e do HLA de classe II, ativando os linfócitos T CD4+ que promovem produção e liberação de

interleucina 12 (IL-12), a qual com o IFN- $\alpha$  aumenta a expressão do HLA de classe I que ativará mais células TCD8+ promovendo maior eliminação das células infectadas (BRITO et al., 2020; NELDE et al., 2021).

Devido ao seu alto polimorfismo, o complexo HLA pode codificar diferentes proteínas, conforme as suas variantes alélicas. Desse modo, esses alelos onde as proteínas codificadas estabelecem ligações mais compactas aos antígenos do SARS-CoV-2, influenciam em uma ação imune mais eficiente desencadeando uma maior proteção no indivíduo contra esse vírus. Por outro lado, alelos que codificam proteínas que formam ligações mais fracas com os antígenos virais, tornam a pessoa mais suscetível à infecção mais grave pelo Novo Coronavírus (NGUYEN et al., 2020; SHAH et al., 2020; DI MARIA et al., 2020).

A hipótese de que o HLA confere resistência viral diferencial e interfere na intensidade da doença devido às múltiplas capacidades de apresentação dos antígenos virais pelos alelos desse gene, é um dos principais desafios a serem elucidados pelos pesquisadores. Esta teoria é reforçada por trabalhos que descartam a ideia de que há algum genótipo do HLA que interfere nos níveis de expressão dos receptores celulares que são a porta de entrada do vírus, como exemplo, a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) e protease transmembranar serina tipo II (TMPRSS2) (DI MARIA et al., 2020; BAO et al., 2020).

Diferentes estudos buscam esclarecer a influência de determinantes genéticos do hospedeiro, como o HLA, no percurso clínico de doenças infecciosas. Sendo estes embasados principalmente em estudos sobre causadores de deficiência da resposta imunológica (NGUYEN et al., 2020).

Segundo a literatura, os alelos HLA-A de classe I têm, geralmente, ligações mais fortes com os antígenos derivados do SARS-CoV-2, desencadeando uma melhor resposta imune contra o vírus, tornando o indivíduo mais resistente a quadros mais graves de COVID-19. Já os alelos HLA-C surgem como os responsáveis pelas ligações mais fracas, logo, indivíduos identificados com esta variante teriam uma predisposição genética à infecção mais grave da doença (DEBNATH et al., 2020; MOURA et al., 2020).

Esta informação foi reforçada por uma análise in silico da capacidade de apresentação de antígenos pelos alelos HLA utilizando todo o proteoma do SARS-CoV-2, e observou-se que os alelos HLA -A exibiram maior capacidade de apresentação de antígenos, enquanto os alelos HLA -C apresentaram menor capacidade. De maneira mais específica, o HLA- C\*01:02 tem sido apontado como um alelo de suscetibilidade, sendo que este possui uma frequência global de 7,8%, com presença mais acentuada nas populações australianas e colombianas; já o alelo HLA-A\*02:02 é mais encontrado no continente Africano e na Argentina, com frequência global de 1,1%, estando entre os principais apresentadores de peptídeos conservados, dessa forma, fornecendo certa proteção contra a infecção (NGUYEN et al., 2020).

Utilizando como base os estudos de Nguyen et al., (2020), Iturrieta-Zuazo et al., (2020) esclareceu se determinados genótipos HLA Classe I com capacidade de reconhecer maiores número de peptídeos de SARS-CoV-2, estariam associados a um melhor prognóstico da COVID-19. Para tal, 45 pacientes com casos confirmados da doença participaram do estudo piloto, estes foram divididos em 3 grupos: casos considerados leves (ITURRIETA-ZUAZO et al., 2020), os quais eram pacientes com quadro clínico leve ou assintomático; grupo moderado, cujos pacientes foram hospitalizados, mas não necessitaram de internação na UTI; e por último, grupo grave (NGUYEN et al., 2020) onde exigiu que os pacientes fossem internados na UTI e tivessem cuidados de suporte. A estatística do resultado do estudo demonstrou que o grupo leve apresentou moléculas HLA I com afinidade de ligação para mais peptídeos de SARS-Cov-2 em comparação aos grupos moderado e grave. Já entre os casos moderados e graves não houve diferenças significativas. No decorrer do estudo, mais de 75% dos pacientes graves morreram durante a internação, enquanto entre os pacientes do grupo leve e moderado ninguém veio a óbito (ITURRIETA-ZUAZO et al., 2020; NGUYEN et al., 2020).

Em seu estudo Wang et al., (2020) realizou a genotipagem de 82 indivíduos chineses com COVID-19 que apresentavam quadros leves ou graves, porém, sem estado crítico, de modo a determinar o alelo HLA dos mesmos e comparar com a distribuição de alelos HLA de 3.548 indivíduos saudáveis, que era seu grupo controle. As amostras dos pacientes foram genotipadas nos locus HLA- A, -B, -C, -DRB1, -DRB3 / 4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 e -DPB1, por Sequenciamento de Nova Geração; enquanto o grupo controle continha locus HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 e 242 com dados para locus HLA-DPB1, realizada por meio da reação em cadeia da polimerase. O estudo demonstrou que os alelos HLA-C \* 07: 29, C \* 08: 01G (incluindo C \* 08: 01 e C \* 08: 22), B \* 15: 27, B \* 40: 06, DRB1 \* 04: 06 e DPB1 \* 36: 01, foram maiores em pacientes com COVID-19 do que na população controle. Os alelos, B \* 07: 02 (1,38%) e B \* 27: 04 (1,92%), que estavam em frequência maior a 1% no grupo controle, não foram encontrados nos pacientes com COVID-19.

No estudo in sílico de Nguyen et al., (2020) e Tavasolian et al., (2020) avaliaram a afinidade de ligação de moléculas de MHC de classe I com peptídeo viral em 145 genótipos HLA-A, B e C para todos os peptídeos de SARS-CoV-2, sugeriu que os genes HLAs podem afetar a suscetibilidade e a gravidade da COVID-19. Deste modo, observou-se que o alelo HLA- B\*46: 01 pode aumentar a susceptibilidade a COVID-19 devido a fraca ligação aos peptídeos de SARS-CoV-2.

Segundo Debnath et al., (2020), o alelo HLA-B \* 46: 01 pode aumentar a suscetibilidade ao COVID-19 devido sua baixa expressão na superfície celular e sua baixa diversidade de peptídeos, mostrada por um estudo funcional. O autor diz ainda que estudos epidemiológicos também indicaram que este alelo torna seus portadores mais suscetíveis à tuberculose, malária, HIV e coronavírus SARS.

Já o HLA- B\*15: 03 foi apontado como um alelo de proteção, pois este exibiu maior capacidade de apresentação de peptídeos de SARS-CoV-2 altamente conservados. Segundo os mesmos autores, geralmente ao nível de haplótipo, os HLA- A\*02: 02, HLA- B\*15: 03 e HLA- C\*12: 03 apresentaram o repertório mais alto de epítomos de SARS-CoV-2, enquanto os HLA- A\*25: 01, HLA- B\*46: 01 e HLA- C\*01: 02 exibiram o repertório mais baixo (DEBNATH et al., 2020; NGUYEN et al., 2020).

Estudo realizado por Nelde et al., (2021) utilizando 120 peptídeos do SARS-CoV-2 (10% do proteoma viral) para saber a origem dos peptídeos de ligação ao HLA, sendo 100 de ligação ao HLA classe I e 20 de ligação ao HLA- DR (classe II), constatou que eles estão igualmente distribuídos entre as ORFs estruturais (51%), incluindo proteínas S, envelope, membrana e nucleocapsídeo, e ORFs não estruturais e acessórias (49%).

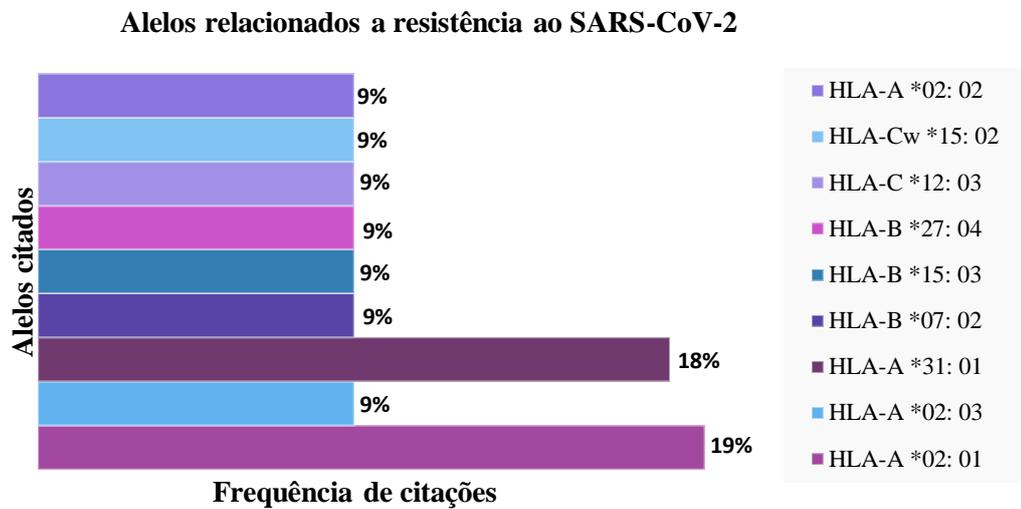
No estudo realizado por Novelli et al., (2020) com 1.017 italianos, que apresentaram quadro grave de COVID-19, o alelo HLA- B\*27:07 demonstrou uma significativa presença. Partindo do pressuposto que a Itália foi um dos países europeus mais atingidos pela pandemia com um forte colapso de seu sistema de saúde, este alelo seria indicativo de suscetibilidade a infecção grave.

Através da bioinformática e modelagem molecular, Debnath et al., (2020) identificou epítomos de SARS-CoV-2 altamente imunogênicos e seus alelos HLA correspondentes. Os autores supuseram que o HLA- A\*02: 03 e A\*31: 01 são os apresentadores de antígenos mais eficazes para ativação da resposta contra o SARS-CoV-2, indicando que estes forneceriam proteção, enquanto o HLA- A\*03: 02 foi apontado como um alelo de risco.

Ovsyannikova et al., (2020) apresenta como alelos que fornecem suscetibilidade à infecção e/ou gravidade da COVID-19 em várias populações, os seguintes HLA de classe I: HLA- B\*46: 01 (Valor de P = 0,04 para associação com susceptibilidade SARS e Valor de P= 0,008 para associação com gravidade SARS); HLA- B\*07: 03 (Valor de P = 0,00072 para associação com suscetibilidade à SARS); e HLA Cw\*08: 01 (Valor de P = 0,007 para associação com suscetibilidade à SARS); e como alelo de proteção: HLA- Cw\*15: 02 (valor de P <0,05); HLA- A \* 02: 01 ( valor de P <0,05).

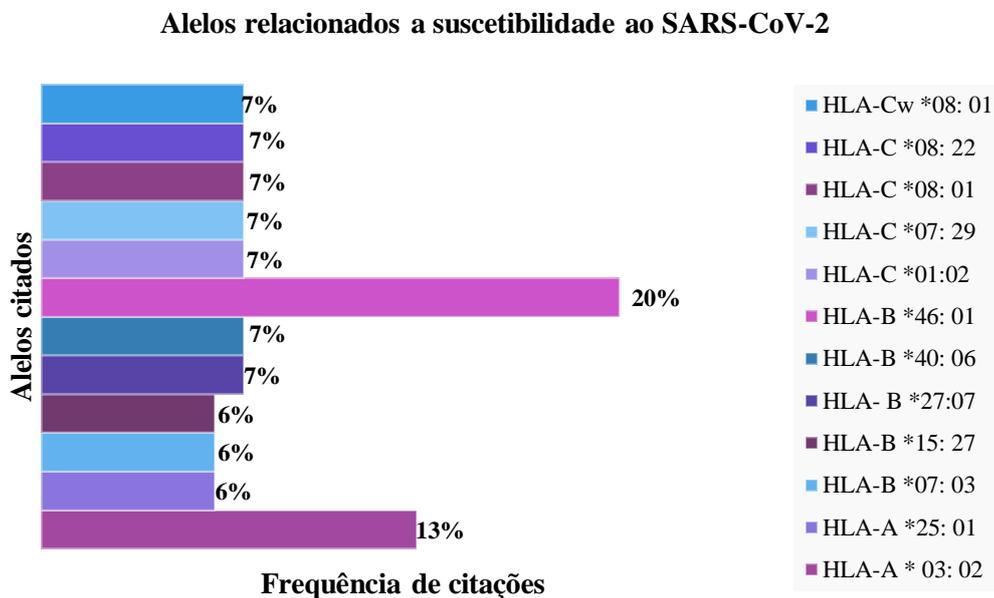
Os gráficos a seguir (Figura 2 e 3) trazem a prevalência dos alelos citados neste estudo. O gráfico da figura 2 refere-se aos alelos citados relacionando-os a resistência à infecção e proteção contra a forma grave de COVID-19; e o gráfico da figura 3 traz os alelos relacionados a suscetibilidade à infecção e desenvolvimento da forma grave da doença.

**Figura 2.** Representação gráfica da frequência alélica do HLA I relacionados a resistência à infecção e casos graves de COVID-19, disponíveis na literatura analisada.



Fonte: Próprio autor, 2021.

**Figura 3.** Representação gráfica da frequência alélica do HLA I relacionados a suscetibilidade à infecção e casos graves de COVID-19, disponíveis na literatura analisada.



Fonte: Próprio autor, 2021.

Observa-se que, os alelos que mais foram associados a resistência à infecção e proteção contra a forma grave de COVID-19 nos artigos analisados são: HLA- A\*02: 01 (citado por 19% dos estudos analisados); HLA- A\*31: 01 (apareceu em 18% das citações); e HLAs- A\*02: 02, -

A\*02: 03, -B\*07: 02, -B\*15: 03, -B\*27: 04, -C\*12: 03 e -Cw \*15: 02 (aparecem em 9% dos artigos analisados) (figura 2).

Já os alelos mais relacionados à suscetibilidade à infecção e desenvolvimento da forma grave da doença são: HLA- B\*46: 01 (citado em 20% dos artigos); o HLA- A\*03: 02 (13% das citações); alelos HLA- B\*07: 03, B\*15: 27, e -A \*25: 01 (frequência 6% de citação); e os alelos HLA- Cw \*08: 01, -C \*08: 22, -C \*08: 01, -C \*07: 29, -C \*01:02, -B \*40: 06 e B \*27:07 (presentes em 7% dos estudos analisados) (figura 3).

## CONCLUSÃO

Conforme os estudos analisados, observa-se uma concordância entre os autores quanto ao papel do HLA I como determinante de resistência e suscetibilidade genética ao SARS-CoV-2, onde o HLA- B\*46: 01 foi o mais citado (20% de frequência) como alelo que confere suscetibilidade ao vírus devido sua baixa capacidade de reconhecimento de epítomos de SARS-CoV-2, além de apresentar baixa expressão na superfície celular, sendo que este alelo também já havia sido indicado como um marcador de susceptibilidade para infecção por SARS-CoV.

Por outro lado, o HLA-A \*02: 01 e o HLA-A \*31: 01 foram os mais citados quando se tratava de alelos que podem conferir proteção a infecção mais grave de COVID-19 (frequência de 19% e 18% respectivamente).

Desta forma o HLA I apresenta-se como um dos principais possíveis fatores genéticos correlacionados à incidência, prevalência e gravidade de COVID-19, devido a sua característica de orquestrar a regulação imunológica contra o patógeno causador da doença.

## REFERÊNCIAS

BAO, R, *et al.* ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: Implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *J Immunother Cancer*, v.8, n.2, p.1-14, Jul/2020.

BRASIL, Ministério da Saúde do. O que é a covid-19?. Brasília, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>>. Acesso em 02 março de 2021.

BRITO, S.B.P, *et al.* Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. *J Bras Patol e Med Lab.*, v.56, p.1–10, Nov/2020.

DEBNATH, M; BANERJEE, M; BERK, M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.*, v.34, n.7, p.8787–8795, Jul/2020.

DI MARIA, E, *et al.* Genetic variants of the human host influencing the coronavirus-associated phenotypes (SARS, MERS and COVID-19): rapid systematic review and field synopsis. *Hum Genomics.*, v.14, n.1, p.1-19, Sep/2020.

GOLDBERG, A.C; RIZZO, L.V. Estrutura do MHC e função – apresentação de antígenos. Parte 1. Einstein, São Paulo, V.13, N.1, P.153-156, 2015.

HUANG, C, *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, V.397, N.10270, p.220-232, January/2021.

ITURRIETA-ZUAZO, I, *et al.* Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients. *Clin Immunol.*, v.219, n.108572, p.1-8, Aug/2020.

MOURA, R.R, *et al.* Immunoinformatic approach to assess SARS-CoV-2 protein S epitopes recognised by the most frequent MHC-I alleles in the Brazilian population. *J Clin Pathol.*, v.74, n.8, p.528–32, Aug/2020.

NELDE, A, *et al.* SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol.*, v.22, n.1, p.74–85, Jan/2021.

NGUYEN, A, *et al.* Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.*, v.94, n.13, p.1-12, Jun/2020.

NOVELLI, A, *et al.* HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA.*, v.96, n.5, p.610–614, Nov/ 2020.

OVSYANNIKOVA, I.G, *et al.* The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev.*, v.296, n.1, p.205-219, Jul/2020.

ROMERO-LÓPEZ, J.P, *et al.* Prediction of SARS-CoV2 spike protein epitopes reveals HLA-associated susceptibility. *Res Sq.*, v.1, p.1-16, April/2020.

SANTOS, André Eduardo dos. variação das proteínas do MHC de classe I (HLA-A e HLA-B) em casais com histórico de aborto e sua relação com a seleção sexual. 2016. 29f. Monografia (Bacharel em Biomedicina) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

SAÚDE, Organização Pan-Americana da. Folha informativa de covid-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. OPAS, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em 02 março de 2021.

SHAH, V.K, *et al.* Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol.*, v.11, n.1949, p.1-17, Aug/2020.

WANG, W, *et al.* Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Hla.*, v.96, n.2, p.194–196, Jun/2020.

TAVASOLIAN, F, *et al.* HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19. *Front Immunol.*, v.11, p.1-7, Jan/2020.

XAVIER, A. R, *et al.* COVID-19: Clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *J Bras Patol e Med Lab.* v.56, p. 1-9, 2020.

XIONG, Q, *et al.* Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.*, V.27, n.1, p.89-95, Jan/2021.

ZIDI, I. Puzzling out the COVID-19: Therapy targeting HLA-G and HLA-E. *Hum Immunol.*, v.81, n.12, p.697-701, Dec/2020.

ZHANG, T; WU, Q; ZHANG, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*, v.30, n.7, p. 1346-1351, April/2020.

ZHANG, Y.Z; HOLMES, E.C. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell.*, v.181, n.2, p.223–227, April 2020.