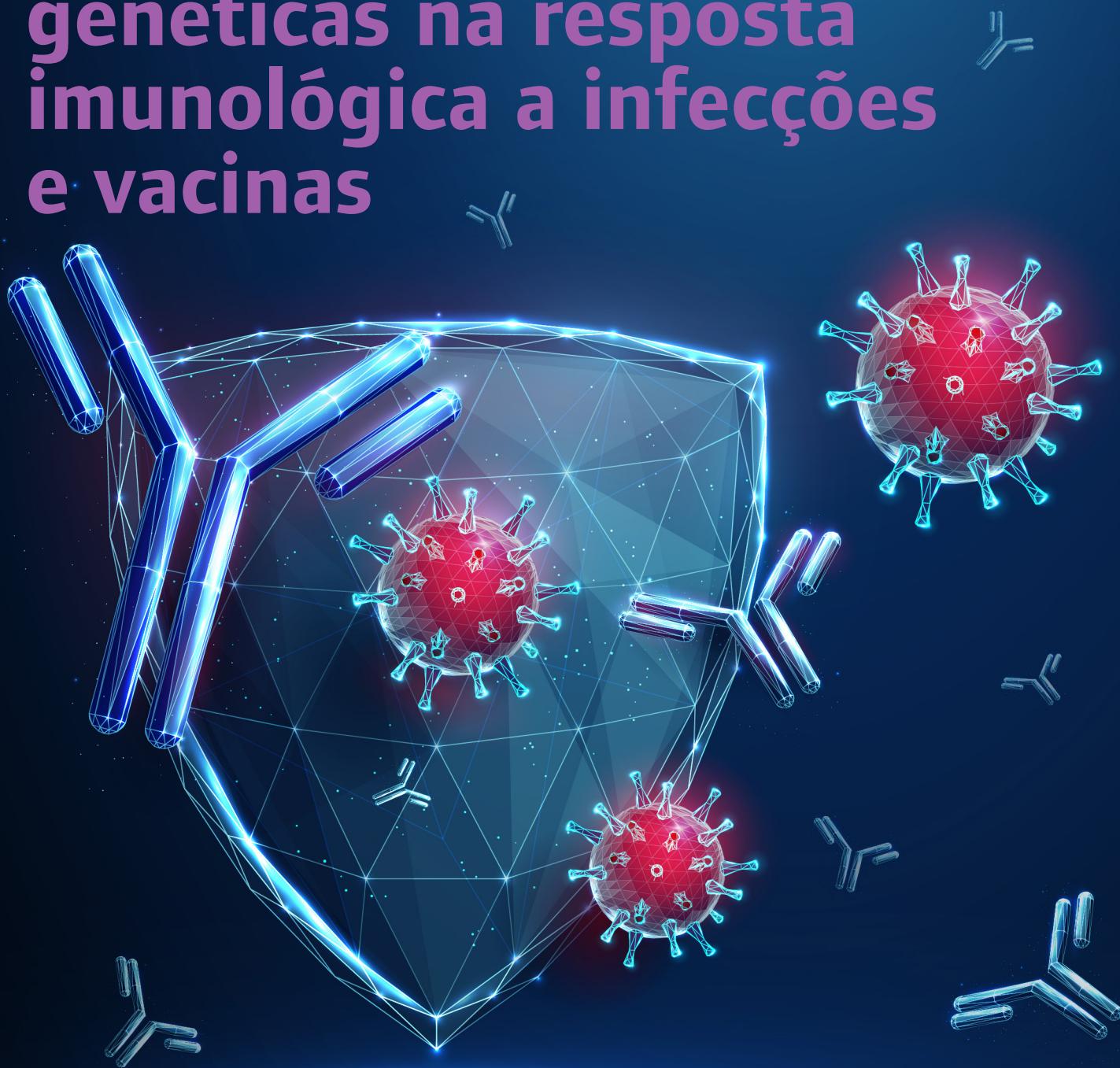


Entre genes e defesa: o impacto das variantes genéticas na resposta imunológica a infecções e vacinas



Helena Miresh Kirtikumar¹, Chiara Isabella Cappelletto Pinhal²

¹Bacharel em Engenharia Biomédica e Pré-Medicina na Johns Hopkins University

²Bacharel em Bioquímica e integrante do Programa de Negócios na Área Científica, Universidad de Navarra

Autor para correspondência - helenakirtikumar04@gmail.com

Palavras-chave: complexo de histocompatibilidade, polimorfismo, vacinação, medicina personalizada, imunogenética

A variabilidade genética, especialmente nos genes HLA, que codificam os antígenos leucocitários humanos, influencia a capacidade do sistema imunológico de reconhecer patógenos e responder a infecções e vacinas. Diferentes variantes genéticas podem aumentar ou reduzir a suscetibilidade a doenças, além de afetar a intensidade e a eficácia da resposta imunológica após a vacinação. A busca pela compreensão dessas diferenças impulsionou a imunogenética e a vacinômica (tradução do inglês *vaccinomics*), que buscam desenvolver estratégias de vacinação personalizadas de acordo com características genéticas individuais ou populacionais.

O sistema imunológico e a variabilidade genética

Os transplantes de órgãos e de medula óssea representam um dos maiores avanços da medicina moderna. Entretanto, seu sucesso depende de um fator essencial: a compatibilidade entre doador e receptor. Quando essa compatibilidade não é suficiente, o sistema imunológico do receptor pode reconhecer o órgão transplantado como um corpo estranho e desencadear uma resposta imunológica capaz de levar à rejeição do transplante. Essa compatibilidade é determinada, em grande parte, pelos Antígenos Leucocitários Humanos (*Human Leukocyte Antigens* – HLA), proteínas localizadas na superfície das células imunológicas que apresentam fragmentos de antígenos aos **linfócitos T**, permitindo que o sistema imunológico reconheça possíveis ameaças e inicie uma resposta imune. A compatibilidade entre doador e receptor em relação aos genes que codificam as moléculas desse sistema representa um dos principais fatores para o sucesso dos transplantes. Além de influenciar diretamente a aceitação ou rejeição de órgãos transplantados, a enorme diversidade das proteínas HLA, que resulta principalmente do alto grau de **polimorfismo** dos genes HLA, também dificulta a identificação de doadores compatíveis, especialmente em populações geneticamente diversas. Essa variabilidade, entretanto, vai muito além dos transplantes: as diferentes variantes de HLA

determinam quais antígenos serão apresentados aos linfócitos T, influenciando a capacidade do organismo de reconhecer e combater agentes infecciosos, bem como a intensidade e a eficácia da resposta imunológica desencadeada pelas vacinas.

O sistema imunológico resulta do somatório de diversos componentes celulares e moleculares, cada um com especializações funcionais distintas. Esse sistema apresenta uma notável capacidade de adaptar e modular a resposta imunológica conforme os estímulos recebidos, sob a influência combinada de fatores genéticos e ambientais. A presença de variabilidade genética, isto é, de diferenças no material genético (DNA) nos genes que codificam parte desses componentes, entre indivíduos de uma mesma espécie, desempenha um papel central na incidência de doenças, susceptibilidade a doenças e em respostas imunológicas a vacinas em certas regiões e populações.

Entre os elementos genéticos mais influentes, destacam-se os genes do Complexo Principal de **Histocompatibilidade** (MHC), conhecido em humanos como Antígenos Leucocitários Humanos (HLA). Este complexo codifica um conjunto diverso de moléculas envolvidas na resposta imunológica. Os genes HLA são didaticamente divididos em clássicos e não clássicos (pois codificam as moléculas chamadas de clássicas e não clássicas). As moléculas HLA clássicas são responsáveis pela apresentação de **peptídeos antigênicos** aos linfócitos T, enquanto moléculas HLA não clássicas exercem funções especializadas, como a modulação da respos-

Linfócitos T - tipo de glóbulo branco responsável por funções importantes da imunidade adaptativa. Reconhecem peptídeos antigênicos apresentados por moléculas HLA e podem coordenar a resposta imune ou destruir células infectadas.

Histocompatibilidade - compatibilidade tecidual entre indivíduos, determinada pelos antígenos de superfície codificados pelo MHC.

Polimorfismos - variações genéticas frequentes na sequência do DNA, presentes entre indivíduos de uma mesma população.

Peptídeos antigênicos - pequenos fragmentos de proteínas provenientes de patógenos ou das próprias células que podem ser apresentados pelas moléculas HLA aos linfócitos T, capazes de induzir a resposta imune.

ta imune e da **tolerância imunológica**. Os genes HLA estão localizados no braço curto do cromossomo 6 em humanos (veja a Figura 1) e seus alelos são herdados em conjunto devido à sua proximidade. Além da classificação entre clássicos e não clássicos, os genes HLA podem ser didaticamente divididos em três grupos (ou regiões dentro do MHC humano): a região da classe I, que codifica moléculas que apresentam antígenos intrace-

lulares, utilizados pelo sistema imunológico para identificar e eliminar células infectadas ou cancerosas, por exemplo; a região da classe II, que codifica moléculas envolvidas na apresentação de antígenos extracelulares por **células apresentadoras de antígenos** (Figura 2) e a região da classe III, que não codifica moléculas de HLA, mas, sim, outros produtos diversos, muitos deles relacionados à imunidade.

Tolerância imunológica

- capacidade do sistema imunológico de não desencadear respostas contra determinadas substâncias, especialmente componentes do próprio organismo.

Células apresentadoras de antígenos

- células que processam e apresentam antígenos associados a moléculas MHC a linfócitos T, ativando a resposta imune adaptativa.

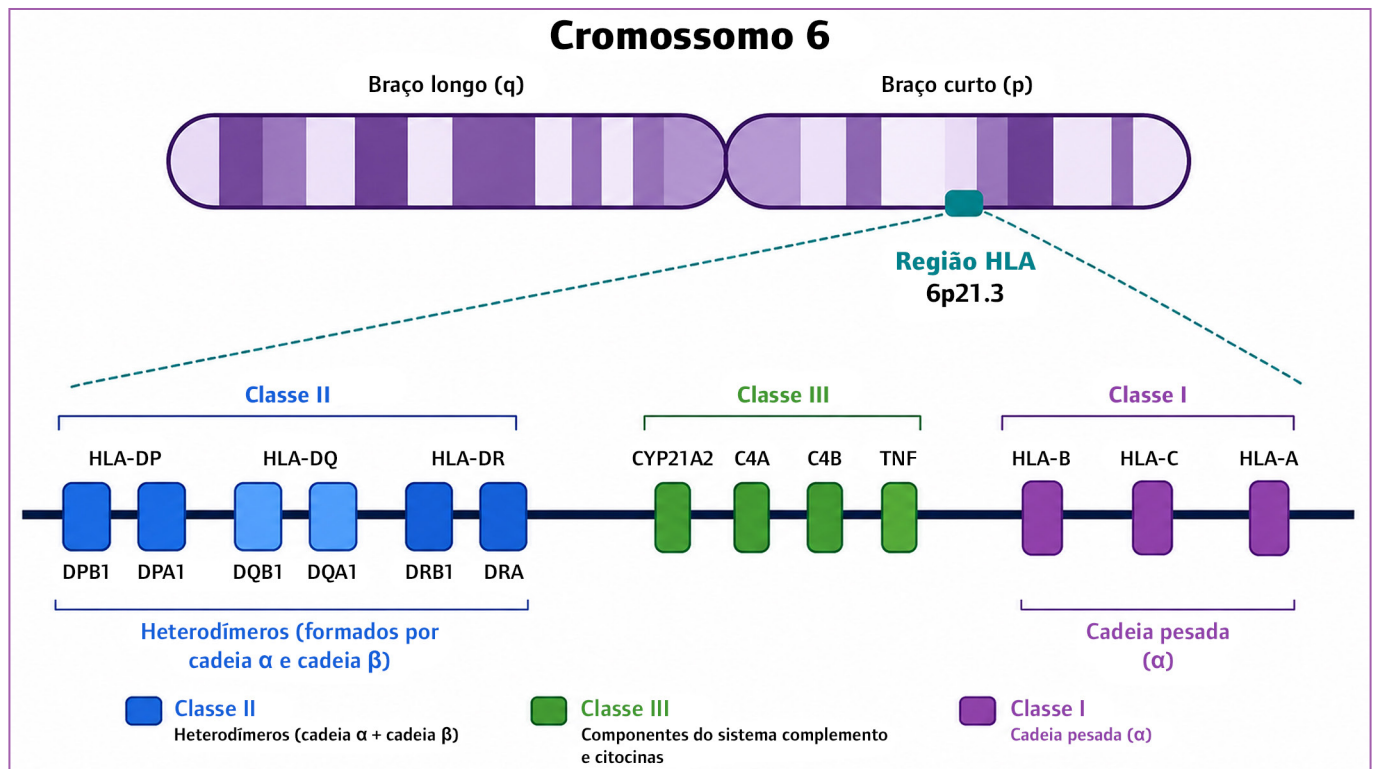


Figura 1.

Organização do sistema HLA no cromossomo 6 humano.

O HLA é conhecido por ser um dos sistemas genéticos mais polimórficos em humanos (e na maioria dos vertebrados), com diversos alelos diferentes em cada locus, que contribuem para a alta variabilidade nas estruturas das moléculas que participam da resposta imune. O gene *HLA-B*, por exemplo, possui mais de 10.000 alelos diferentes descritos, sendo um dos genes mais polimórficos do genoma humano. Esta variabilidade determina a capacidade de um organismo de reconhecer e responder a diferentes patógenos, com alguns alelos HLA tornando indivíduos mais suscetíveis a infecções, enquanto outros podem

conferir proteção. Variações genéticas entre indivíduos podem diretamente influenciar a eficácia das vacinas, por exemplo, tornando algumas pessoas mais propensas a desenvolver uma resposta imune robusta com a vacinação do que outras. Essa variação destaca a importância de considerações genéticas no desenvolvimento de programas de vacinação, conforme explicaremos a seguir. Nas últimas décadas, este conhecimento tem sido aplicado por meio da medicina personalizada, que visa analisar o perfil genético de um indivíduo e, assim, adaptar as vacinas de acordo com diferentes pessoas ou populações.

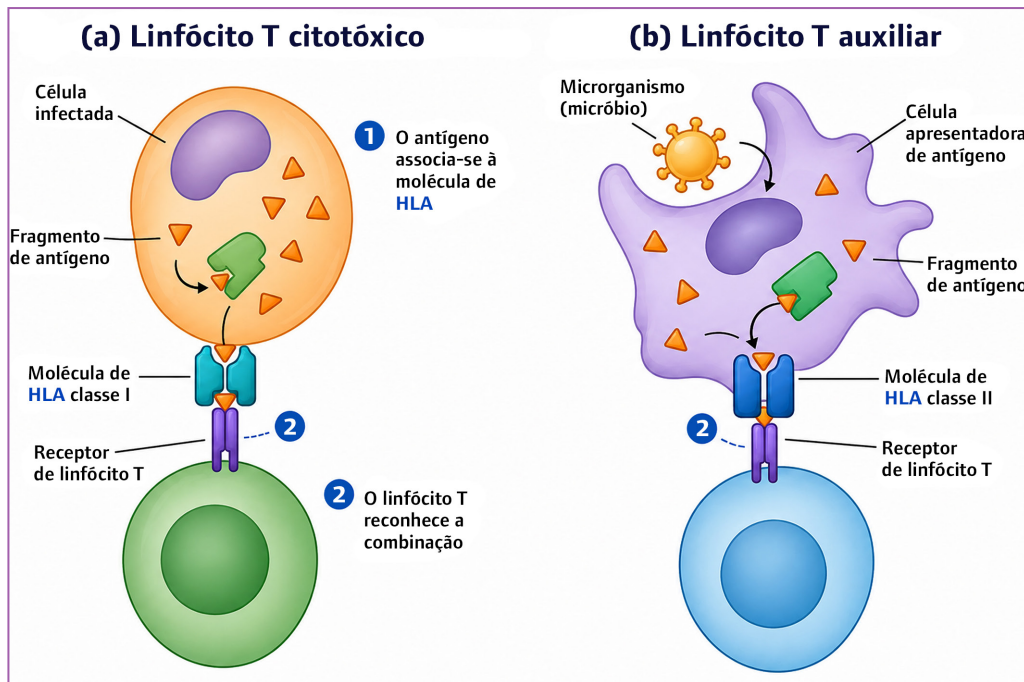


Figura 2.
Apresentação de antígenos
pelas moléculas HLA.

O presente texto aborda o papel das variantes genéticas na resposta imunológica a infecções e vacinas, com ênfase na importância de estratégias de vacinação personalizadas que consideram um perfil genético amplo durante as fases de seu desenvolvimento. Os conceitos trabalhados no texto têm o propósito de esclarecer, por meio de exemplos, como variantes genéticas levam a respostas imunológicas distintas, ao discutir infecções bacterianas e virais, como a hepatite B e C, a tuberculose e a AIDS. Para tal, são exploradas em detalhe as características do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e dos genes HLA, a **resposta imune adaptativa**, a **epidemiologia genética** e as reações adversas **imunomediadas**. Pretende-se, então, esclarecer como a medicina personalizada pode ser utilizada em prol da eficácia e da segurança das vacinas.

Variantes genéticas e a resposta imunológica

Que papel desempenham as variantes genéticas na resposta imunológica? Essa pergunta relaciona-se a uma série de interações celu-

lares e moleculares envolvidas na resposta imune. Cerca de 30 a 40% das variações nestas respostas em seres humanos têm causas genéticas, estudadas pela imunogenética, subárea do estudo imunológico que busca elucidar a influência da genética na resposta imunológica. Afinal, as proteínas do **sistema complemento**, os anticorpos, os receptores de reconhecimento de agentes invasores e os demais componentes do sistema imunológico são produzidos a partir de informações genéticas específicas no DNA de cada indivíduo. Com um maior entendimento da base genética do sistema imunológico, será possível compreender melhor as diferentes respostas ao mesmo agente infeccioso, os fatores genéticos associados às vias envolvidas nas respostas imunes, as variantes que resultam em “disfunções” imunológicas e as influências genéticas nas respostas imunomediadas.

O sistema HLA, composto por **glicoproteínas** expressas na superfície celular, desempenha um papel central na resposta imune adaptativa ao apresentar peptídeos antigênicos (fragmentos de proteínas que podem desencadear resposta imunológica) aos linfócitos T (Ver Figura 2). As moléculas HLA diferem entre os indivíduos devido à elevada

Sistema complemento

- conjunto de proteínas plasmáticas que, ativadas em cascata, promovem lise celular e inflamação como parte da resposta imune inata.

Resposta Imune adaptativa -

resposta imunológica específica e mediada por linfócitos T e B, capaz de gerar memória imunológica.

Epidemiologia genética

- área que estuda como as diferenças genéticas entre indivíduos e populações influenciam a ocorrência, distribuição e suscetibilidade a doenças.

Glicoproteínas -

proteínas que possuem moléculas de carboidratos ligadas à sua estrutura. Muitas moléculas importantes do sistema imunológico, incluindo as moléculas HLA, são glicoproteínas.

Imunomediadas - processos ou reações causados pela ação do sistema imunológico.

variabilidade genética de seus genes. Essas diferenças estruturais determinam quais peptídeos cada molécula HLA consegue ligar e apresentar aos linfócitos T. Assim, determinados alelos de HLA são mais eficientes na apresentação de antígenos provenientes de certos vírus, bactérias ou outros patógenos, enquanto outros apresentam esses mesmos peptídeos com menor eficiência ou sequer conseguem apresentá-los. Como consequência, indivíduos portadores de diferentes variantes de HLA podem desenvolver respostas imunológicas de intensidade e qualidade distintas frente ao mesmo agente infeccioso ou à mesma vacina. É importante destacar que um mesmo alelo HLA que confere proteção a um patógeno poderia aumentar a suscetibilidade para infecção por um outro patógeno.

Após reconhecer o complexo formado pela molécula HLA e pelo peptídeo antigênico, os linfócitos T são ativados e exercem sua atividade por meio da produção de **citocinas** ou da eliminação de células infectadas. Essa ativação também promove a resposta dos linfócitos B, que produzem anticorpos capazes de reconhecer os antígenos e marcá-los para destruição por outros componentes do sistema imunológico. Dessa forma, a variabilidade genética do sistema HLA influencia diretamente a capacidade do organismo de reconhecer patógenos, desencadear respostas imunológicas eficazes e desenvolver proteção após a vacinação.

A primeira exposição ao patógeno desencadeia a formação de células de memória que permanecem no corpo, permitindo uma resposta imunológica mais rápida e eficaz em futuras exposições ao mesmo patógeno (esse é o princípio que explica a eficácia do processo de vacinação). Entretanto, as funções do sistema imune adaptativo não são padronizadas e ocorrem de forma diferente em cada indivíduo. Essa ideia foi amplamente explorada no *"Immune Variation Project"* ou ImmVar, um estudo populacional incluindo indivíduos de ascendência afro-americana,

leste-asiática e europeia na área metropolitana de Boston. Nesse tipo de pesquisa, foram identificadas diferenças individuais na ativação de genes das **células dendríticas** (DCs) – células do sistema imunológico – quando um patógeno é detectado.

As populações nativas americanas, por exemplo, apresentam maior prevalência de doenças infecciosas do que as populações não nativas que habitam o mesmo ambiente. Este fato é, em parte, devido à menor variabilidade dos genes HLA entre os nativos americanos, que reduz a capacidade do sistema imune de reconhecer uma ampla variedade de patógenos. Como cada versão de uma molécula HLA pode apresentar um conjunto diferente de peptídeos, quanto maior a variabilidade nesses genes no indivíduo (por exemplo, se as versões herdadas do pai e da mãe são diferentes), maior será sua capacidade de apresentar diferentes antígenos. A mesma lógica se apresenta para uma população. Quanto maior a variabilidade HLA de uma população, maior será o repertório de peptídeos, e maior será a chance de um novo indivíduo nessa população herdar versões diferentes de HLA de cada um dos seus genitores. A variação genética dos genes HLA atua como uma rede de proteção para uma população, tornando mais difícil o espalhamento de um patógeno e, assim, garantindo a sobrevivência da espécie. Essa ideia pode ser melhor compreendida a partir do mecanismo de seleção natural, explorada em um estudo experimental de 2020 que analisou os genes HLA de 494 indivíduos pertencentes a 30 populações diferentes. Foi observado que os severos gargalos genéticos – que ocorrem quando uma população sofre uma redução drástica em seu tamanho e perde uma porção significativa de sua diversidade genética – enfrentados pelas populações nativas americanas, por exemplo, levaram a menor diversidade de genes HLA. Além disso, o isolamento geográfico contribuiu para a redução do **fluxo gênico** entre essas populações e outros grupos, limitando a entrada de novos alelos de genes HLA.

Células dendríticas (DCs)

- células apresentadoras de antígeno especializadas, capazes de capturar, processar e apresentar antígenos a linfócitos T, iniciando a resposta imune adaptativa.

Citocinas - proteínas sinalizadoras secretadas por células do sistema imune que regulam a comunicação e a resposta imunológica.

Fluxo gênico - transferência de variantes genéticas entre diferentes populações, geralmente decorrente da migração e reprodução entre indivíduos dessas populações.

Genética e suscetibilidade a infecções/doenças

A relação entre variabilidade genética (polimorfismos) e a suscetibilidade a doenças infecciosas foi revelada por avanços recentes em estudos genômicos. Pesquisadores identificaram polimorfismos comuns e mutações raras que influenciam a resposta do indivíduo a patógenos específicos. Essa descoberta não só foi crucial para ressaltar o papel da genética do hospedeiro na geração da resposta imune, como também na determinação da vulnerabilidade à infecção. Além disso, essa descoberta aprofundou a compreensão da base genética da suscetibilidade a doenças infecciosas, fornecendo informações essenciais sobre as vias imunes e as moléculas do sistema de defesa humano.

Uma característica que define muitas doenças infecciosas é que somente uma fração dos indivíduos que são expostos a esses patógenos realmente desenvolve sintomas clínicos. Essa variabilidade na suscetibilidade tem sido comumente atribuída a fatores genéticos. As observações históricas reforçavam a ideia de que tais doenças poderiam ser hereditárias, como, por exemplo, a concentração de casos de tuberculose em domicílios. Porém, com a descoberta de bactérias, como a *Mycobacterium tuberculosis*, agente de doenças infecciosas, e a confirmação experimental de sua transmissibilidade, o foco científico deslocou-se para os próprios agentes infecciosos. Como resultado, a potencial influência da variação genética do hospedeiro foi amplamente ignorada por muito tempo.

Com o avanço da imunogenética, ficou evidente que fatores genéticos determinam a vulnerabilidade a infecções específicas, por meio de genes que regulam o sistema imunológico. Variações, como polimorfismos frequentes e mutações mais raras, podem modificar a resposta do corpo a patógenos. Por exemplo, a deleção $\Delta 32$ do gene *CCR5* oferece proteção contra o vírus HIV, pois

ela impede a produção de CCR5 funcional. O HIV depende da proteína CCR5 na superfície celular para adentrar os linfócitos. Da mesma forma, algumas versões do gene *IFNL3/IL28B* estão associadas à eliminação natural (sem tratamento) da hepatite C em indivíduos com a doença. Outros genes relacionados à imunidade, particularmente aqueles do sistema complemento, desempenham funções essenciais. Na meningite meningocócica, alterações no gene do fator H do complemento (CFH) influenciam a resposta imune contra o patógeno.

O sistema HLA é fundamental para a regulação das respostas imunológicas. Sua ampla diversidade genética permite que populações reconheçam uma maior variabilidade de patógenos, enquanto a diversidade limitada aumenta a suscetibilidade a surtos. Isso foi observado entre populações indígenas das Américas, nas quais o isolamento histórico e os gargalos genéticos reduziram a diversidade do HLA, enfraquecendo as respostas imunológicas a novas doenças. A pressão seletiva exercida por diversos patógenos em cada ambiente promove a manutenção de uma alta diversidade de genes HLA, o que atua como um mecanismo de defesa para a população.

Diferentes patógenos interagem de forma única com o sistema imunológico, e variações em genes relacionados ao HLA, ao complemento, aos receptores imunológicos e às citocinas podem aumentar ou reduzir as chances de desenvolver doenças como HIV, hepatite, malária, dengue, tuberculose, lepra e meningite. Considere, como exemplo, os alelos de HLA classe II, como DRB1*15:01, associados a formas graves de lepra. Variantes nos genes do complemento, como as do gene *CFH*, afetam a suscetibilidade à meningite meningocócica. Diferenças em receptores Toll-like (TLRs) e citocinas modulam a resposta do **sistema imune inato**, enquanto mutações no gene do receptor de interleucina-12 (IL-12) elevam o risco de tuberculose, e alterações no gene *IFNG* afetam a capacidade de combater infecções por **micobactérias**.

Sistema imune inato - parte do sistema imunológico que fornece uma resposta rápida e inicial contra agentes invasores. Inclui barreiras físicas, células e moléculas capazes de reconhecer características comuns de patógenos.

Micobactérias - grupo de bactérias do gênero *Mycobacterium*, que inclui espécies causadoras de doenças, como *Mycobacterium tuberculosis*, responsável pela tuberculose, e *Mycobacterium leprae*, responsável pela hanseníase.

Genética e eficácia das vacinas

Com o avanço da genômica e da imunologia molecular, chegamos à conclusão de que a resposta imunológica humana não é uniforme. Fatores genéticos individuais exercem influência direta sobre como cada organismo reconhece patógenos e desenvolve imunidade após ser vacinado. Por muito tempo, as vacinas foram concebidas sob o pressuposto de que todos reagiriam de maneira semelhante, mas estudos recentes revelam que variações genéticas podem modificar profundamente a eficácia e até a segurança das imunizações. Essas descobertas abriram portas para uma nova área de pesquisa, a imunogenética, que busca compreender como a variação genética afeta a resposta imunológica e, consequentemente, o sucesso das estratégias de vacinação em diferentes populações. Sendo assim, a compreensão da interação entre a genética e a eficácia vacinal é essencial não apenas para avaliar as vacinas já existentes, mas também para viabilizar o desenvolvimento de imunizações personalizadas, adaptadas às características biológicas de cada indivíduo ou grupo populacional.

Polimorfismos em genes do HLA podem afetar significativamente a intensidade das respostas de produção de anticorpos e de células T. As vacinas geralmente ativam o **sistema imunológico humoral** por meio das células **T CD4⁺**, que dependem da apresentação de antígenos pelas moléculas de HLA classe II. Estudos mostram que indivíduos com o alelo HLA-DRB1*03 tendem a apresentar níveis mais baixos de anticorpos após receberem a vacina contra o sarampo e a hepatite B. Essa variante do gene *HLA-DRB1* apresenta uma frequência que varia de 7 a 12%, dependendo da região do Brasil. Da mesma forma, pessoas com os tipos HLA-DR3 (outra forma para HLA-DRB103) e DR7 muitas vezes não respondem à vacina contra hepatite B. Esses padrões indicam que certas variantes de HLA podem reduzir o impacto protetor de uma vacina.

Essa diferença entre populações é especialmente importante no desenvolvimento e na avaliação das vacinas, que geralmente consideram os alelos mais frequentes nas populações utilizadas como referência nos estudos. Entretanto, essas populações nem sempre representam adequadamente a população brasileira. Como as frequências dos alelos HLA variam entre diferentes populações, uma variante comum em uma população pode ser menos frequente em outra. Dessa forma, a elevada diversidade genética da população brasileira reforça a importância de incluir seus perfis genéticos nos estudos sobre resposta imunológica e eficácia vacinal.

Ferramentas como o **sequenciamento de alto rendimento** (sequenciamento de nova geração) e projetos como o HapMap, que teve como objetivo identificar e mapear padrões comuns de variação genética entre diferentes populações humanas, permitem que cientistas examinem centenas de milhares de marcadores genéticos (SNPs) de uma só vez. Mais recentemente, o Projeto 1000 Genomas ampliou esse conhecimento ao utilizar tecnologias de sequenciamento para caracterizar, de forma mais abrangente, a diversidade genética humana em diferentes populações, incluindo variantes comuns e menos frequentes. No Brasil, o estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento) contribuiu para preencher parte dessa lacuna ao realizar o sequenciamento do genoma de mais de 1.000 indivíduos da cidade de São Paulo, fornecendo informações importantes sobre a diversidade genética da população brasileira.

Essas tecnologias já ajudaram a identificar genes não relacionados ao HLA que influenciam a produção de anticorpos após a vacinação e a facilitar a previsão de quem terá melhor resposta a uma vacina. Esse conhecimento crescente está, agora, guiando o desenvolvimento de vacinas personalizadas, adaptadas ao perfil genético de cada indivíduo. Por exemplo, mulheres geralmente produzem respostas de anticorpos mais fortes do que os homens, e certos grupos étnicos, como os povos indígenas americanos, apresentam respostas mais fracas a vacinas espe-

Sequenciamento de alto rendimento – conjunto de tecnologias que permite analisar grandes quantidades de DNA ou RNA simultaneamente, possibilitando a identificação rápida de numerosas variantes genéticas.

Sistema imunológico humoral – parte da resposta imune adaptativa mediada principalmente pelos anticorpos produzidos pelos linfócitos B e plasmócitos.

Células T CD4⁺ – linfócitos T auxiliares que expressam o marcador CD4 e coordenam a resposta imune, ativando outras células imunológicas.

cíficas devido a fatores genéticos singulares. Futuramente, o teste genético pré-vacinal poderá se tornar padrão para identificar pessoas com maior risco de baixa resposta ou de reações adversas, permitindo a criação de cronogramas de reforço ou de formulações de vacinas personalizadas.

Implicações para estratégias de vacinação

A prática atual em vacinologia pressupõe que todos os indivíduos de uma população têm o mesmo nível de risco de contrair uma doença e que o número de doses necessárias para desenvolver imunidade é o mesmo para todos. A principal falha desta abordagem é ignorar a variabilidade na resposta imunológica de cada indivíduo, bem como o risco de desenvolver a doença. Embora as vacinas atualmente utilizadas sejam, em geral, seguras e eficazes, a consideração de fatores genéticos pode contribuir para aprimorar ainda mais essas características em determinados indivíduos. Por outro lado, buscando um cenário ideal da medicina preventiva, vacinas personalizadas têm sido desenvolvidas com base em testes genéticos, estando de acordo com o perfil genético de cada indivíduo e, desta forma, garantindo uma resposta imunológica mais eficaz. Avanços rápidos no desenvolvimento de dados nestas áreas já estão ocorrendo para a produção de vacinas contra a hepatite B, gripe, sarampo, caxumba, rubéola, antraz e varíola. Mais especificamente, o campo da vacinômica investiga como polimorfismos em genes do sistema imunológico podem produzir respostas distintas após a vacinação, tanto em níveis individuais quanto populacionais. Esse avanço foi possível a partir da conclusão da primeira fase do Projeto Genoma Humano e da primeira fase do HapMap internacional, além de desenvolvimentos tecnológicos que agora possibilitam a detecção de variações genéticas, particularmente polimorfismos de nucleotídeo único (SNP).

Com uma maior compreensão de como a região HLA contribui para a suscetibilidade genética a doenças infecciosas e para variações nas respostas imunes, será possível prever e quantificar respostas às vacinas. Por exemplo, os alelos de HLA classe II de um indivíduo influenciam diretamente a intensidade e a qualidade da resposta humoral induzida pela vacina. A identificação de fatores que levam a reações adversas às vacinas também pode permitir uma triagem personalizada antes da vacinação, tornando possível prever o impacto da vacina em cada organismo. Isso se torna especialmente relevante quando consideramos vacinas historicamente associadas a maiores taxas de complicações, como a vacina contra a varíola. Estatísticas coletadas durante campanhas de vacinação contra a doença revelam que a vacinação leva à morte em 1 a 2 em cada 1.000.000 de vacinados primários, isto é, indivíduos que recebem a vacina pela primeira vez, enquanto o risco de apresentar qualquer uma das muitas complicações de eventos adversos graves (EAGs) é de aproximadamente 1 em 14.000. É importante ressaltar que esses dados se referem especificamente à vacina contra a varíola e não refletem o perfil de segurança das vacinas de maneira geral. Para continuar a combater doenças infecciosas, será necessário manter as estratégias de vacinação atuais, ao mesmo tempo em que pesquisas na genômica e na imunologia poderão contribuir para torná-las ainda mais seguras e eficazes, identificando indivíduos com maior risco de baixa resposta ou de eventos adversos.

Dentro dos desafios futuros encontram-se várias questões práticas. Primeiramente, o desenvolvimento de vacinas para grupos específicos, baseados em características pessoais, pode acarretar grandes custos à vacinação. As vacinas atualmente utilizadas já apresentam alta taxa de resposta imunológica. Seria lógico o rastreamento genético em toda a população para melhorar a resposta imunológica em 5% dos casos? Esta pergunta é explorada por especialistas em imuno-

virologia da Mayo Clinic, em Rochester, Minnesota, Estados Unidos. Segundo eles, é importante considerar situações em que a taxa de resposta imunológica não é tão alta, como é o caso de profissionais da saúde com sobrepeso que apresentam menor resposta a vacinas de hepatite B e de crianças nativas americanas. Todavia, especialistas preveem um crescimento na área da vacinômica (*vaccinomics*), dando início a uma nova era dourada no estudo de vacinas. Além de aprimorar a eficácia, avanços nessa área poderão aumentar ainda mais a segurança da vacinação ao permitir a identificação de fatores genéticos associados a eventos adversos raros.

Conclusão e futuras direções

As evidências atuais apoiam a conclusão de que a variação genética do hospedeiro é um elemento central na determinação do modo como as pessoas respondem tanto às infecções quanto às vacinas. Variantes em genes relacionados à apresentação de antígenos, às citocinas, aos receptores e à sinalização imunológica afetam quem adoece, a gravidade da doença e a eficácia das vacinas. Muitos pesquisadores acreditam que estamos entrando em uma nova “era dourada das vacinas”, impulsionada por avanços no estudo genômico. Para concretizar essa visão, serão necessários grandes bancos de dados que associam genótipos a respostas imunológicas, o barateamento do sequenciamento genômico e ferramentas poderosas de análise de dados.

Nesse novo cenário, vacinas poderão ser personalizadas com base em fatores como sexo, etnia ou outros traços genéticos, garantindo melhor proteção. Por exemplo, se uma pessoa apresentar um tipo de HLA associado à baixa resposta vacinal, ela poderia receber reforços adicionais ou uma formulação distinta. Os primeiros resultados clínicos são encorajadores, mostrando que vacinas personalizadas podem ampliar a proteção imunológica e reduzir os efeitos adversos.

Entretanto, ainda existem obstáculos a superar. Criar vacinas personalizadas é caro e

exige superar barreiras regulatórias complexas. Também não está claro se os benefícios das respostas individualizadas justificam o rastreamento genético em larga escala. Assim, os primeiros esforços provavelmente se concentrariam em grupos vulneráveis, por exemplo, comunidades indígenas com baixa eficácia vacinal histórica. Pesquisas em andamento precisam integrar genômica e imunologia de sistemas e aprofundar a compreensão de como a genética do hospedeiro molda as respostas aos patógenos, utilizando ferramentas como a **transcriptômica** e a **proteômica**. As prioridades incluem identificar novos marcadores genéticos para resposta e segurança vacinal, explorar interações gênicas além do HLA e testar terapias inovadoras, como tratamentos baseados em RNA e células T engenheiradas (modificadas geneticamente).

Embora os desafios persistam, essa abordagem tem potencial para aumentar a adesão e a eficácia vacinal, representando uma mudança de paradigma ao transformar a diversidade genética em vantagem, e não em barreira, no combate às doenças infecciosas.

Transcriptômica - estudo do conjunto de moléculas de RNA produzidas por uma célula, tecido ou organismo em determinadas condições, permitindo analisar quais genes estão sendo expressos.

Proteômica - estudo em larga escala do conjunto de proteínas produzidas ou presentes em uma célula, tecido ou organismo.

Para Saber Mais

KARP-TATHAM E, KNIGHT JC, BOLZE A. Human genetics of responses to vaccines. *Clin Exp Immunol.* 2025 Jan 21;219(1):uxaf034. doi: 10.1093/cei/uxaf034. PMID: 40397507; PMCID: PMC12231558.

LAZZARO BP, SCHNEIDER DS. The genetics of immunity. *Genetics.* 2014 Jun;197(2):467-70. doi: 10.1534/genetics.114.165449. PMID: 24939992; PMCID: PMC4063907.

GOETZ LH, SCHORK NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.* 2018 Jun;109(6):952-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006. PMID: 29935653; PMCID: PMC6366451.

LUCKHEERAM RV, ZHOU R, VERMA AD, XIA B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:925135. doi: 10.1155/2012/925135. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22474485; PMCID: PMC3312336.

ROCK KL, REITS E, NEEFJES J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol.* 2016 Nov;37(11):724-737. doi: 10.1016/j.it.2016.08.010. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27614798; PMCID: PMC5159193.