

DIVERSIDADE GENÉTICA EM GENES DO SISTEMA IMUNE: MECANISMOS MOLECULARES, RESPOSTA A PATÓGENOS E IMPLICAÇÕES EM SAÚDE POPULACIONAL*Genetic Diversity in Immune System Genes: Molecular Mechanisms, Pathogen Response, and Implications for Population Health*

Ana Luísa Andrade Sousa¹
Ana Victória Cruz dos Santos²
Izabel Barbosa de Castro³
Maria Eduarda de Sousa Meira⁴
Matheus Souza Oliveira⁵
Thiago Santos Barbosa⁶
Vinicius Moraes Queiroz⁷
Taiana de Araújo Conceição⁸

¹UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. luisaana4682@gmail.com.

²UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. anaviksantos05@gmail.com.

³UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. izabelbarbosa1010@gmail.com.

⁴UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. mariaeduardameira1302@gmail.com

⁵UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. math.s.oliveira08@gmail.com.

⁶UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. Thiagosantosbarbosa2025@gmail.com.

⁷UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando em Medicina – UNIFACEMP. Viniciusdemoraesqueiroz.13@gmail.com.

⁸UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências Empresariais, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Docente do curso de Medicina, Doutora em Biologia – Universidade de Évora. taiana.conceicao@facemp.edu.br <http://lattes.cnpq.br/6182111364165634>

Resumo

A diversidade genética nos genes do sistema imune é fundamental para entender por que pessoas diferentes podem reagir de formas tão variadas ao mesmo patógeno. Este artigo de revisão teve como objetivo analisar como essa variabilidade genética influencia a resposta a patógenos e quais são suas principais implicações para a medicina translacional, especialmente na medicina de precisão,

vacinologia e farmacogenômica. Por meio de uma revisão sistemática da literatura, observou-se que polimorfismos no Complexo Principal de Histocompatibilidade (HLA), nos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) e em genes de citocinas influenciam a suscetibilidade, a evolução e o desfecho de várias doenças infecciosas. Exemplos como HIV/AIDS, malária, COVID-19 e tuberculose mostram isso claramente: variantes como CCR5-Δ32 (Gene C-C chemokine receptor type 5 - CCR5), HLA-B*57:01 (Gene Human Leukocyte Antigen B - HLA-B) e mutações nos genes TLR3 (Toll-Like Receptor 3) e TLR7 (Toll-Like Receptor 7) podem conferir proteção, alterar a intensidade da resposta imune ou aumentar o risco de formas mais graves. Esse conhecimento tem aplicações importantes, como a medicina de precisão, que ajuda a identificar grupos de risco e orientar cuidados personalizados; a vacinologia reversa, que utiliza dados genéticos para criar vacinas mais eficazes; e a farmacogenômica, que contribui para terapias mais seguras ao evitar reações adversas de acordo com o perfil genético. Mesmo assim, ainda existem desafios, como o forte viés eurocêntrico nos bancos genômicos, questões éticas envolvendo privacidade e consentimento e desigualdades no acesso às tecnologias. Assim, compreender a genética da resposta imune é essencial para avançar em uma medicina translacional mais justa, precisa e adequada à diversidade das populações.

Palavras-chave: Sistema imune; Genes HLA; Receptores de reconhecimento de padrões; Resposta a patógenos; Medicina de precisão.

Abstract

Genetic diversity in immune system genes is fundamental to understanding why different people can react in such varied ways to the same pathogen. This review article aimed to analyze how this genetic variability influences the response to pathogens and what its main implications are for translational medicine, especially in precision medicine, vaccinology, and pharmacogenomics. Through an integrative literature review, it was observed that polymorphisms in the Major Histocompatibility Complex (HLA), Pattern Recognition Receptors (PRRs), and cytokine genes influence the susceptibility, evolution, and outcome of several infectious diseases. Examples such as HIV/AIDS, malaria, COVID-19, and tuberculosis clearly demonstrate this: variants like CCR5-Δ32 (Gene C-C chemokine receptor type 5 - CCR5 gene), HLA-B*57:01 (Human Leukocyte Antigen B - HLA-B gene), and mutations in the TLR3 (Toll-Like Receptor 3) and TLR7 (Toll-Like Receptor 7) genes can confer protection, alter the intensity of the immune response, or increase the risk of more severe forms. This knowledge has important applications, such as precision medicine, which helps identify risk groups and guide personalized care; reverse vaccinology, which uses genetic data to create more effective vaccines; and pharmacogenomics, which contributes to safer therapies by avoiding adverse reactions according to the genetic profile. Even so, challenges remain, such as the strong Eurocentric bias in genomic databases, ethical issues involving privacy and consent, and inequalities in access to technologies. Thus, understanding the genetics of the immune response is essential to advance a more equitable, precise, and population-diverse translational medicine.

Keywords: Immune system; HLA genes; Pattern recognition receptors; Pathogen response; Precision medicine.

INTRODUÇÃO

A variabilidade genética humana é um elemento central para entender por que diferentes indivíduos respondem de maneiras tão distintas às doenças infecciosas. Pequenas alterações no DNA, como polimorfismos de nucleotídeo único, deleções ou mutações em genes essenciais do sistema imune, podem modificar de forma significativa a capacidade do organismo de reconhecer, combater e controlar patógenos (BRODIN; DAVIS, 2017; QUINTANA-MURCI; CLARK, 2013). Essa diversidade influencia componentes fundamentais da resposta imune, incluindo os genes do Complexo Principal de Histocompatibilidade e os receptores de

reconhecimento de padrões e as citocinas. Juntos, esses elementos regulam a intensidade, a duração e a eficácia das respostas imunes inata e adaptativa (ALBERTS et al., 2017). Por isso, indivíduos expostos ao mesmo agente infeccioso podem apresentar evoluções completamente diferentes, variando desde quadros assintomáticos até formas clínicas graves.

Nos últimos anos, tornou-se evidente que essa arquitetura genética individual não influencia apenas o risco de infecção, mas também interfere na resposta a vacinas e tratamentos, constituindo um dos pilares da medicina de precisão (CASANOVA; ABEL, 2020). Exemplos bem documentados ajudam a visualizar esse impacto: a deleção no gene *CCR5* confere proteção contra o HIV; variantes em genes *TLR3* (Toll-Like Receptor 3) e *TLR7* (Toll-Like Receptor 7) estão associadas à gravidade da COVID-19; e alelos específicos do gene *HLA* (Human Leukocyte Antigen ou Antígeno Leucocitário Humano) influenciam a susceptibilidade e a evolução clínica da malária (SAMSON et al., 1996; ZHANG et al., 2020; HILL et al., 1991). Além disso, diversos polimorfismos modulam a resposta ao *Mycobacterium tuberculosis*, mostrando como a genética molda diferentes mecanismos de defesa.

Apesar desses avanços, a aplicação prática desse conhecimento ainda enfrenta obstáculos importantes. A sub-representação de populações não europeias em bancos genéticos e questões éticas relacionadas à privacidade e ao acesso equitativo às tecnologias continuam limitando o uso amplo e justo desses recursos (FATUMO et al., 2022; POPEJOY; FULLERTON, 2016). Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo analisar como a diversidade genética em genes do sistema imune influencia a resposta a patógenos e discutir as principais repercussões desses achados para a medicina translacional, com foco em medicina de precisão, vacinologia e farmacogenômica.

METODOLOGIA

Para entender de que forma a variabilidade genética em genes do sistema imune influencia a resposta do organismo a diferentes patógenos e como esse conhecimento tem sido aplicado na prática clínica e na medicina translacional, foi feita uma revisão bibliográfica da literatura, um método que permite reunir e comparar resultados de diferentes tipos de estudos para construir uma visão mais completa e crítica sobre o tema.

A busca pelos artigos foi realizada principalmente nas bases *PubMed* e *SciELO*, além de consultas complementares em plataformas de grandes editoras científicas, como *Nature*, *Science*, *Elsevier*, *Springer*, *Frontiers* e *Cell Press*. Os descritores utilizados, em português e inglês, incluíram termos relacionados à diversidade genética, genes do sistema imune, *HLA*, receptores de reconhecimento de padrões, resposta a patógenos e medicina de precisão. A combinação desses termos com operadores booleanos ajudou a refinar a busca e identificar estudos realmente relacionados ao objetivo da pesquisa.

Foram incluídos artigos disponíveis até outubro de 2025, com preferência para estudos publicados nos últimos 15 anos. Entraram na seleção artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos de associação genômica publicados em periódicos revisados por pares. Foram excluídos materiais sem revisão por pares, textos sem acesso completo, artigos fora do escopo e estudos preliminares sem validação.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Primeiro, foram analisados títulos e resumos para filtrar os artigos mais relevantes. Depois, os textos completos dos estudos elegíveis foram lidos com atenção para confirmar sua adequação ao tema. As informações coletadas foram organizadas em três grupos principais: mecanismos moleculares envolvidos na resposta imune, variantes genéticas com relevância clínica e aplicações translacionais desses achados. A análise dos estudos foi qualitativa, baseada em temas recorrentes, o que permitiu identificar padrões, lacunas e pontos em comum entre as publicações.

DESENVOLVIMENTO

ARQUITETURA GENÉTICA DA RESPOSTA IMUNE

A variabilidade genética nos genes que compõem o sistema imune é um dos principais fatores que explicam por que alguns indivíduos são mais suscetíveis ou desenvolvem formas mais graves de determinadas infecções (QUINTANA-MURCI e CLARK, 2013). Essa diversidade influencia desde o reconhecimento inicial dos patógenos até a intensidade e duração da resposta inflamatória, criando um mosaico de perfis de defesa únicos na população (BRODIN e DAVIS, 2017). Para compreender essa arquitetura genética, é fundamental considerar três pilares: os genes do

Complexo Principal de Histocompatibilidade (*HLA*), os Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) e as citocinas e seus receptores. Em conjunto, eles ilustram como pequenas mudanças no DNA podem modificar de forma significativa a maneira como o corpo reage a vírus, bactérias e outros microrganismos (ALBERTS et al., 2017).

Um dos pilares mais importantes dessa arquitetura imunológica são os genes do *HLA*. Eles figuram entre os mais polimórficos de todo o genoma humano e têm uma função essencial: apresentar fragmentos de antígenos aos linfócitos T, dando início à resposta imune adaptativa (ALBERTS et al., 2017). Por conta dessa enorme variedade de alelos, cada pessoa apresenta antígenos de maneira um pouco diferente, o que ajuda a compreender por que algumas controlam infecções com mais facilidade do que outras (TROWSDALE e KNIGHT, 2013).

Revisões amplas da literatura reforçam que polimorfismos nos genes de classe I, especialmente no locus B, influenciam profundamente o curso da infecção. Alguns alelos estão repetidamente ligados a desfechos mais favoráveis, enquanto outros costumam se associar a uma progressão mais rápida da doença. Em conjunto, essas evidências mostram que a diversidade alélica do *HLA* não é apenas um detalhe genético: ela molda a forma como cada indivíduo responde a patógenos e precisa ser considerada no desenvolvimento de vacinas, na medicina personalizada e até no entendimento da evolução das doenças infecciosas (MCLAREN e CARRINGTON, 2015).

Outro pilar essencial da imunidade inata são os Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs). Eles funcionam como sensores celulares, capazes de identificar componentes estruturais típicos de vírus, bactérias e fungos, conhecidos como Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs). Quando esse reconhecimento ocorre, inicia-se rapidamente uma cascata de sinalização que envolve moléculas adaptadoras, como MyD88 (*Myeloid Differentiation Primary Response 88*), e culmina na ativação de fatores de transcrição, como o NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). O resultado é a produção de interferons dos tipos I e III e de um conjunto de citocinas pró-inflamatórias que coordenam as primeiras linhas de defesa do organismo (FITZGERALD e KAGAN, 2020).

O terceiro pilar dessa arquitetura imunológica envolve a rede de citocinas, quimiocinas e seus receptores. Essas moléculas atuam como mensageiras químicas,

permitindo que as células do sistema imune "conversem" entre si e ajustem onde, quando e com que intensidade a inflamação deve acontecer. Pequenas variações genéticas nesses componentes podem desorganizar esse processo, levando tanto a respostas fracas, incapazes de controlar o patógeno, quanto a inflamações exageradas, que acabam prejudicando o próprio organismo. Diversas variantes em genes de quimiocinas e de seus receptores vêm sendo estudadas por seu papel em infecções virais, demonstrando como alterações nessa rede de sinalização podem influenciar a susceptibilidade e a progressão de doenças. No conjunto, esses dados mostram que a genética das citocinas e quimiocinas desempenha um papel central na manutenção do equilíbrio entre proteção e dano. Quando esse equilíbrio é perdido, o organismo pode deixar de controlar a infecção ou, ao contrário, desencadear uma inflamação intensa que acaba gerando lesão tecidual (ALBERTS et al., 2017).

A arquitetura genética da resposta imune forma um mosaico complexo de variações que controla desde os primeiros sinais de alerta até a defesa mais especializada contra os patógenos. Os polimorfismos nos genes de *HLA*, *PRRs* e citocinas não são apenas detalhes genéticos. Eles influenciam diretamente o desfecho das infecções e explicam por que diferentes pessoas respondem de maneiras tão distintas ao mesmo microrganismo. É importante lembrar que esses sistemas não atuam separadamente. As variações na imunidade inata, como nos *PRRs* e na rede de citocinas, definem o ambiente imunológico inicial e influenciam a ativação das células dendríticas. Isso, por sua vez, impacta a forma como os alelos de *HLA* conseguem apresentar antígenos e iniciar uma resposta adaptativa eficiente. Entender essa interação dinâmica é essencial não só para explicar diferenças individuais na imunidade, mas também para orientar o desenvolvimento de terapias personalizadas, vacinas mais eficazes e estratégias de saúde pública que realmente considerem a diversidade genética humana (BRODIN e DAVIS, 2017).

Para tornar essa discussão mais prática, a próxima seção apresentará alguns estudos de caso emblemáticos, como HIV/AIDS, malária, COVID-19 e tuberculose. Esses exemplos mostram como a interação entre a genética do hospedeiro e as características do patógeno pode determinar desfechos clínicos e epidemiológicos muito diferentes.

CASOS DE ESTUDO PARADIGMÁTICOS

A arquitetura genética da resposta imune se torna muito mais clara quando

observamos exemplos concretos de como determinadas variantes influenciam o curso das infecções. Por isso, esta seção apresenta quatro doenças amplamente estudadas: HIV/AIDS, malária, COVID-19 e tuberculose. Esses casos ajudam a entender, na prática, como a genética do hospedeiro e as características dos patógenos interagem para produzir desfechos clínicos e epidemiológicos diferentes (BRODIN; DAVIS, 2017).

1 HIV/AIDS: Resistência e controle viral mediados por variantes genéticas

No caso do HIV/AIDS, vemos exemplos claros de como a genética humana pode alterar tanto o risco de infecção quanto a capacidade de controlar o vírus. Um dos casos clássicos é a deleção chamada $\Delta 32$ no gene *CCR5*. Pessoas que possuem essa variante em homozigose não produzem o receptor funcional na superfície dos linfócitos $CD4^+$. Como o HIV-1 depende desse receptor para se ligar e entrar nas células, essas pessoas acabam apresentando resistência natural à infecção, evidenciando como uma alteração molecular específica pode impedir o ciclo de vida viral (SAMSON et al., 1996; SOLLOCH et al., 2017).

Outro exemplo importante é o alelo HLA-B*57:01, associado ao controle mais eficiente da replicação viral. Este alelo codifica uma molécula de HLA de classe I que apresenta epítomos virais conservados às células T $CD8^+$. Indivíduos portadores deste alelo geralmente desenvolvem respostas citotóxicas mais eficazes, destruindo rapidamente as células infectadas e mantendo a carga viral baixa, retardando a progressão para AIDS. Esse mecanismo molecular é especialmente evidente nos chamados controladores de elite, que conseguem manter o vírus sob controle sem terapia antirretroviral (INTERNATIONAL HIV CONTROLLERS STUDY et al., 2010). Estudos posteriores confirmam que o HLA-B*57 continua sendo um dos alelos mais relacionados ao controle funcional do HIV-1, reforçando sua relevância clínica e evolutiva (MCLAREN e CARRINGTON, 2015).

2 Malária: Pressão seletiva e adaptação evolutiva

A malária é um dos melhores exemplos de como um patógeno pode moldar o genoma humano ao longo de gerações. Causada pelo parasita *Plasmodium falciparum*, ela exerceu uma pressão seletiva intensa, especialmente em populações africanas (HEDRICK, 2011). Um dos casos mais conhecidos dessa seleção é a

hemoglobina S. Pessoas que herdam uma cópia normal e uma cópia mutada apresentam o traço falciforme e, curiosamente, ganham uma vantagem evolutiva importante. As hemácias desses indivíduos apresentam uma alteração na forma da molécula de hemoglobina, tornando as células mais rígidas e menos favoráveis à multiplicação do parasita. Além disso, essas hemácias são destruídas mais rapidamente pelo baço, reduzindo a sobrevivência do parasita e prevenindo formas graves da doença (PIEL et al., 2013).

A defesa contra a malária não depende apenas da hemoglobina. O sistema de apresentação de antígenos também desempenha um papel central. O alelo HLA-B*53, comum em populações africanas, codifica uma molécula de classe I que apresenta epítopos do *Plasmodium spp.* às células T CD8⁺. Isso provoca uma ativação mais rápida e eficiente das células imunes, facilitando a destruição das células infectadas pelo parasita e contribuindo para um controle mais eficaz da infecção (HILL et al., 1991).

3 COVID-19: Suscetibilidade genética a formas graves

A pandemia de COVID-19 trouxe um novo conjunto de lições sobre genética e imunidade. Durante a investigação dos casos mais graves, vários estudos identificaram mutações que afetam genes essenciais para a produção imediata de interferon tipo I, o principal alarme antiviral do organismo. Quando genes como de receptores celulares TLR3, TLR7 ou IFNAR2 apresentam mutações ou falhas funcionais, a sinalização de interferon é comprometida. Isso significa que as células infectadas não conseguem enviar o sinal de alerta adequado, permitindo que o vírus se multiplique sem controle logo no início da infecção, o que aumenta muito o risco de evoluir para formas críticas da doença (ZHANG et al., 2020).

Pesquisas posteriores do mesmo grupo sugerem que essas deficiências genéticas explicam aproximadamente entre 3 e 5% de todos os casos graves de COVID-19, demonstrando como uma alteração molecular específica pode ter impacto direto sobre a gravidade da doença (ZHANG et al., 2022).

4 Tuberculose: Genética e controle intracelular do patógeno

A tuberculose também mostra de forma clara como o desfecho de uma infecção

não depende apenas da presença do microrganismo, mas de processos complexos que ocorrem no interior das próprias células de defesa do hospedeiro. Entre esses processos, fatores genéticos do indivíduo exercem papel fundamental na determinação da resistência ou susceptibilidade à doença. O gene *SLC11A1*, anteriormente conhecido como *NRAMP1*, é um dos principais fatores genéticos associados à susceptibilidade à tuberculose em diferentes populações ao redor do mundo (LI et al., 2011).

A proteína codificada por esse gene é expressa principalmente em macrófagos e outras células do sistema imune inato, atuando diretamente no controle de patógenos intracelulares. Sua função está relacionada ao transporte de íons divalentes através da membrana do fagossomo, o que influencia o equilíbrio químico desse compartimento e contribui para a ativação de mecanismos antimicrobianos (LI et al., 2011). Quando o macrófago reconhece o *Mycobacterium tuberculosis* e o engloba por fagocitose, a bactéria fica confinada em uma vesícula denominada fagossomo. Em condições normais, esse fagossomo passa por um processo de maturação e se funde com lisossomos, originando o fagolisossomo (ALBERTS et al., 2017).

No fagolisossomo, ocorre a acidificação do ambiente interno e a liberação de enzimas hidrolíticas e espécies reativas, criando condições hostis que dificultam a sobrevivência do patógeno (ALBERTS et al., 2017). O *SLC11A1* desempenha um papel importante nesse processo ao favorecer a acidificação adequada e limitar a disponibilidade de nutrientes essenciais para a bactéria. Dessa forma, ele contribui para a contenção da infecção logo nas fases iniciais da resposta imune.

Entretanto, variantes genéticas do *SLC11A1* que comprometem sua função podem interferir nesse mecanismo de defesa. Quando a acidificação do fagolisossomo é inadequada ou incompleta, o *M. tuberculosis* consegue resistir ao ambiente intracelular, evitando sua destruição (LI et al., 2011). Isso permite que a bactéria sobreviva, se multiplique e utilize o próprio macrófago como um nicho protegido, favorecendo a progressão da infecção e o estabelecimento da doença. Assim, a tuberculose exemplifica como a interação entre o patógeno e a genética do hospedeiro é determinante para o controle ou agravamento da infecção, reforçando a importância dos fatores celulares e moleculares na imunidade contra doenças infecciosas.

GENÉTICA E RESPOSTA IMUNE: LIÇÕES DOS CASOS ESTUDADOS

Os casos de HIV, malária, COVID-19 e tuberculose mostram de forma clara que

a variabilidade genética humana é um dos fatores centrais que determinam como cada pessoa responde a uma infecção, um princípio bem estabelecido na imunogenética moderna. Os próprios exemplos ilustram isso. A variante *CCR5-Δ32* impede a entrada do HIV nas células. O alelo *HLA-B53* melhora o reconhecimento do parasita da malária ainda nas fases iniciais da infecção. As vias de interferon ajudam a explicar por que algumas pessoas evoluem para quadros graves de COVID-19, enquanto outras apresentam sintomas leves. E o gene *SLC11A1* influencia a capacidade do macrófago de controlar o *Mycobacterium tuberculosis*. Esses casos reforçam que a genética do hospedeiro não é um detalhe secundário, mas um elemento decisivo na evolução das doenças infecciosas (BRODIN e DAVIS, 2017).

Entender como os genes influenciam as infecções tem importância prática e não apenas teórica. Esse conhecimento é a base para avanços reais na área da saúde. Ele orienta o desenvolvimento de terapias mais personalizadas, contribui para a criação de vacinas que levem em conta diferenças genéticas entre populações e apoia estratégias de saúde pública mais precisas. A próxima seção discute como esses achados podem ser aplicados de forma prática, mostrando como mutações naturalmente protetoras servem de inspiração para novas terapias, como o conhecimento dos alelos de *HLA* contribui para o desenho racional de vacinas e de que maneira a farmacogenômica vem transformando o tratamento das doenças infecciosas.

APLICAÇÕES TRANSLACIONAIS

A medicina de precisão vem transformando a forma como lidamos com doenças infecciosas, especialmente ao usar informações genéticas para identificar quem tem maior risco de desenvolver formas graves dessas doenças. Isso permite, por exemplo, reconhecer precocemente indivíduos com variantes associadas a quadros mais severos de COVID-19 ou tuberculose e direcioná-los para um acompanhamento mais atento (LADNER et al., 2019).

Além dessas variantes mais conhecidas, também é possível usar os scores poligênicos de risco (PRS), que combinam milhares de pequenas variações genéticas para estimar o risco geral de uma pessoa desenvolver determinada doença. Essa estratégia pode ajudar a planejar políticas de saúde pública mais eficientes, priorizando grupos mais vulneráveis. No entanto, ainda existem desafios importantes. Muitos PRS foram desenvolvidos em populações majoritariamente europeias, o que significa que,

se aplicados sem cautela em populações com diferentes ancestrais, podem acabar ampliando desigualdades em saúde (MARTIN et al., 2019).

Outro obstáculo relevante está no desenvolvimento de vacinas eficazes para populações geneticamente diversas. Os alelos do sistema dos antígenos leucocitários humanos (*HLA*) variam bastante entre os indivíduos, e cada alelo reconhece um conjunto diferente de peptídeos. Por isso, uma vacina que funciona muito bem em um grupo pode não ter o mesmo efeito em outro. Para tentar superar essa barreira, surgiu a chamada vacinologia reversa, que utiliza ferramentas de bioinformática para identificar partes do patógeno que mudam pouco e que podem ser reconhecidas por muitos tipos de *HLA* (RAPPUOLI, 2000). Atualmente, softwares como o ImmuneApp tornam esse processo ainda mais preciso, facilitando a previsão desses epítomos e contribuindo para o desenvolvimento de vacinas mais amplas e eficazes (XU et al., 2024).

Por fim, a farmacogenômica também é importante para tornar os tratamentos mais seguros e personalizados. O exemplo mais clássico é o do alelo *HLA-B*57:01*, conhecido por aumentar o risco de reações graves ao antirretroviral *Abacavir*. Esse achado, inicialmente demonstrado por MALLAL e colaboradores (2002), foi tão impactante que levou à adoção do teste genético prévio como parte da rotina clínica. Hoje, diretrizes internacionais recomendam evitar o uso de *Abacavir* em pacientes que apresentam esse alelo, o que reduziu drasticamente as reações adversas graves e tornou o tratamento da infecção pelo HIV muito mais seguro (CAUDLE et al., 2017).

Em resumo, essas aplicações da genética imunológica já estão mudando a forma como tratamos as doenças infecciosas. A medicina de precisão permite intervenções mais direcionadas, a vacinologia avança no desenvolvimento de imunizantes capazes de atender populações geneticamente diversas e a farmacogenômica torna os tratamentos mais seguros e individualizados. No entanto, a incorporação ampla e justa dessas ferramentas ainda enfrenta obstáculos importantes. Entre esses desafios está o fato de que muitos bancos genômicos têm dados principalmente de pessoas de origem europeia, o acesso limitado às tecnologias de sequenciamento em países de baixa renda e questões éticas complexas relacionadas a consentimento e privacidade genética (FATUMO et al., 2022).

Para que a saúde personalizada chegue de verdade a todas as populações, é fundamental enfrentar essas limitações. A próxima seção discutirá de forma mais aprofundada os principais desafios éticos e estruturais envolvidos nesse processo.

DESAFIOS E PERSPECTIVAS ÉTICAS

A incorporação da genômica no manejo das doenças infecciosas é um avanço importante para a medicina personalizada, mas também traz desafios. Entretanto, transformar esse conhecimento em prática clínica não é um processo simples. Surge, então, um debate essencial sobre como implementar essas inovações de maneira justa, garantindo que os benefícios cheguem a diferentes populações e não apenas a grupos historicamente favorecidos (MILLS; RAHAL, 2019; FATUMO et al., 2022).

Um dos grandes desafios é o viés populacional presente nos principais bancos de dados genômicos. A maioria das pesquisas ainda é baseada em indivíduos de ancestralidade europeia, o que limita a compreensão real da diversidade genética humana e reduz a aplicabilidade dos resultados em diversos contextos (POPEJOY; FULLERTON, 2016). Esse desequilíbrio cria um verdadeiro “fosso genômico”, no qual ferramentas de predição de risco, diagnóstico e tratamento, desenvolvidas para uma parcela da população, podem ser imprecisas ou até inadequadas para outras (BENTLEY et al., 2020). No caso das doenças infecciosas, variantes associadas à resposta ao HIV, à tuberculose ou ao SARS- CoV-2 podem apresentar frequências e efeitos diferentes entre populações, afetando a precisão das ferramentas usadas para prever riscos. Sem uma abordagem cuidadosa, a medicina de precisão pode, inadvertidamente, ampliar desigualdades já existentes (MARTIN et al., 2019; BUSTAMANTE et al., 2011).

Superar esse cenário exige uma mudança real na forma como fazemos genômica em direção a uma genômica mais inclusiva. A necessidade de ampliar a diversidade genética em pesquisas tem motivado iniciativas para incluir populações historicamente sub-representadas, um passo essencial para reduzir disparidades em saúde (BENTLEY; CALLIER; ROTIMI, 2020). Ao mesmo tempo, modelos de governança participativa ganham relevância ao defender que as comunidades não sejam apenas fornecedoras de dados, mas parceiras ativas ao longo de todo o processo científico. Dentro desse contexto, surge o consentimento dinâmico, que permite que os participantes decidam continuamente como seus dados podem ser usados, pois permite que os participantes mantenham controle contínuo sobre o uso de suas informações genéticas, fortalecendo a confiança e a transparência (KAYE et al., 2015).

A expansão da genômica também traz outros dilemas éticos. O risco de

discriminação genética, em que dados genéticos podem ser utilizados de forma inadequada por empregadores ou seguradoras, é uma preocupação crescente e demanda legislações claras e protetivas (JOLY et al., 2021). Além disso, o acesso desigual às tecnologias continua sendo um desafio real. Testes de sequenciamento e análises farmacogenômicas ainda possuem custos elevados, o que concentra os benefícios da medicina personalizada em regiões e instituições com maiores recursos econômicos (FATUMO et al., 2022).

Dessa forma, para que o potencial transformador da genômica realmente se concretize no campo das doenças infecciosas, é fundamental enfrentar esses desafios éticos, estruturais e sociais no dia a dia da prática. Isso inclui diversificar bancos de dados genômicos, garantir transparência no uso das informações, ampliar o acesso às tecnologias e investir na capacitação de profissionais em regiões sub-representadas. Somente assim será possível assegurar que os avanços da genômica beneficiem toda a diversidade humana, e não apenas uma fração dela.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida ao longo deste trabalho mostra que a diversidade genética nos genes do sistema imune é fundamental para entender por que cada pessoa reage de forma diferente aos mesmos patógenos. Genes como os do sistema HLA, os receptores de reconhecimento de padrões e as citocinas atuam de maneira integrada, influenciando desde os primeiros sinais de alerta do organismo até a modulação da resposta inflamatória. Pequenas variações no DNA, muitas vezes imperceptíveis, podem determinar se alguém controla melhor uma infecção, se apresenta maior risco de agravamento ou se evolui para formas clínicas mais severas.

Os exemplos analisados em HIV/AIDS, malária, COVID-19 e tuberculose reforçam essa ideia de forma concreta. Nessas doenças, diferentes variantes genéticas mostraram impacto direto na entrada de vírus nas células, no reconhecimento de antígenos, na força da resposta imune e até na capacidade dos macrófagos de destruir bactérias. Esses casos evidenciam que a relação entre genótipo e desfecho clínico não é teórica: ela se manifesta como diferenças reais no risco, na progressão e na gravidade das infecções.

Os avanços da imunogenética já começam a chegar à prática clínica. A medicina de precisão tem contribuído para identificar grupos de risco e orientar

intervenções mais individualizadas. A vacinologia reversa, por sua vez, utiliza ferramentas bioinformáticas para prever alvos vacinais eficazes em populações geneticamente diversas. A farmacogenômica também vem tornando os tratamentos mais seguros ao reduzir reações adversas por meio da análise prévia do perfil genético dos pacientes.

Mesmo assim, persistem desafios importantes. A predominância de dados de indivíduos de ancestralidade europeia nos bancos genômicos limita a aplicação dos achados em escala global. Além disso, questões éticas relacionadas à privacidade, ao consentimento e ao acesso desigual às tecnologias precisam ser enfrentadas para evitar que a medicina personalizada aprofunde desigualdades já existentes.

Diante disso, conclui-se que a diversidade genética desempenha um papel profundo e determinante na resposta às infecções. Esse conhecimento abre caminho para intervenções mais precisas e para uma medicina translacional que considere as particularidades de cada indivíduo e de cada população. No entanto, para que esses avanços beneficiem a todos, será essencial ampliar a diversidade em pesquisas, adotar modelos éticos de uso de dados e promover políticas que garantam acesso equitativo às tecnologias. Só assim o potencial da genômica poderá, de fato, alcançar toda a diversidade humana que busca compreender.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714232/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

BENTLEY, A. R.; CALLIER, S. L.; ROTIMI, C. N. **Evaluating the promise of inclusion of African ancestry populations in genomics**. *npj Genomic Medicine*, v. 5, n. 1, p. 5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0111-x>. Acesso em: 10 nov. 2025.

BRODIN, P.; DAVIS, M. M. **Human immune system variation**. *Nature Reviews Immunology*, v. 17, n. 1, p. 21-29, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.125>. Acesso em: 12 nov. 2025.

BUSTAMANTE, C. D. et al. **Genomics for the world**. *Nature*, v. 475, p. 163-165, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/475163a>. Acesso em: 10 nov. 2025.

CASANOVA, J. L.; ABEL, L. **The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity?** *Human Genetics*, v. 139, n. 6, p. 681-694, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02184-w>. Acesso em: 09 nov. 2025.

CAUDLE, K. E. et al. **Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results:**

consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*, v. 19, n. 2, p. 215-223, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>. Acesso em: 08 nov. 2025.

FATUMO, S. et al. **A roadmap to increase diversity in genomic studies.** *Nature Medicine*, v. 28, p. 243–250, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01672-4>. Acesso em: 14 nov. 2025.

FITZGERALD, K. A.; KAGAN, J. C. **Toll-like Receptors and the Control of Immunity.** *Cell*, v. 180, n. 6, p. 1044-1066, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>. Acesso em: 14 nov. 2025.

HEDRICK, P. W. **Population genetics of malaria resistance in humans.** *Heredity*, v. 107, n. 4, p. 283–304, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.16>. Acesso em: 14 nov. 2025.

HILL, A. V. S. et al. **Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria.** *Nature*, v. 352, n. 6336, p. 595–600, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/352595a0>. Acesso em: 10 nov. 2025.

INTERNATIONAL HIV CONTROLLERS STUDY. **The Major Genetic Determinants of HIV-1 Control Affect HLA Class I Peptide Presentation.** *Science*, v. 330, n. 6010, p. 1551-1557, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1195271>. Acesso em: 08 nov. 2025.

JOLY, Y. et al. **The Genetic Discrimination Observatory: confronting novel issues in genetic discrimination.** *Trends in Genetics*, v. 37, n. 11, p. 951-954, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.08.004>. Acesso em: 14 nov. 2025.

KAYE, J. et al. **Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks.** *European Journal of Human Genetics*, v. 23, n. 2, p. 141–146, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.71>. Acesso em: 08 nov. 2025.

LADNER, J. T. et al. **Precision epidemiology for infectious disease control.** *Nature Medicine*, v. 25, p. 206–211, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0345-2>. Acesso em: 14 nov. 2025.

LI, X. et al. **SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: updated systematic review and meta-analysis.** *PLoS One*, v. 6, n. 1, e15831, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015831>. Acesso em: 14 nov. 2025.

MALLAL, S. et al. **Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir.** *The Lancet*, v. 359, n. 9308, p. 727–732, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07873-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07873-X). Acesso em: 14 nov. 2025.

MARTIN, A. R. et al. **Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities.** *Nature Genetics*, v. 51, n. 4, p. 584-591, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>. Acesso em: 09 nov. 2025.

MCLAREN, P. J.; CARRINGTON, M. **The impact of host genetic variation on infection with HIV-1.** *Nature Immunology*, v. 16, n. 6, p. 577-583, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ni.3147>. Acesso em: 14 nov. 2025.

MILLS, M. C.; RAHAL, C. **A scientometric review of genome-wide association studies.**

Communications Biology, v. 2, n. 1, p. 9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0261-x>. Acesso em: 14 nov. 2025.

PIEL, F. B. et al. **Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010– 2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions.** PLoS Medicine, v. 10, n. 7, e1001484, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001484>. Acesso em: 14 nov. 2025.

POPEJOY, A. B.; FULLERTON, S. M. **Genomics is failing on diversity.** Nature, v. 538, p. 161-164, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/538161a>. Acesso em: 10 nov. 2025.

QUINTANA-MURCI, L.; CLARK, A. G. **Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans.** Nature Reviews Immunology, v. 13, n. 4, p. 280-293, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri3421>. Acesso em: 11 nov. 2025.

RAPPUOLI, R. **Reverse vaccinology.** Current Opinion in Microbiology, v. 3, n. 5, p. 445–450, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00119-3](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00119-3). Acesso em: 10 nov. 2025.

SAMSON, M. et al. **Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene.** Nature, v. 382, n. 6593, p. 722- 725, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/382722a0>. Acesso em: 14 nov. 2025.

SOLLOCH, U. V. et al. **Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers.** Human Immunology, v. 78, n. 11-12, p. 710-717, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.10.001>. Acesso em: 11 nov. 2025.

TROWSDALE, J.; KNIGHT, J. C. **Major histocompatibility complex genomics and human disease.** Annual Review of Genomics and Human Genetics, v. 14, p. 301-323, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153455>. Acesso em: 10 nov. 2025.

XU, H. et al. **ImmuneApp for HLA-I epitope prediction and immunopeptidome analysis.** Nature Communications, v. 15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53296-0>. Acesso em: 14 nov. 2025.

ZHANG, Q. et al. **Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life- threatening COVID-19.** Science, v. 370, n. 6515, p. eabd4570, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>. Acesso em: 14 nov. 2025.

ZHANG, S. et al. **Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia.** Nature, v. 603, p. 587–598, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0>. Acesso em: 14 nov. 2025.