doi: 10.5123/S2176-6223202602137

Seção Temática 90 anos do IEC

Alelos HLA e padrão molecular DPB1 associados à proteção contra COVID longa na Amazônia urbana

HLA alleles and DPB1 molecular pattern associated with protection against long COVID in an urban Amazonian population

Kevin Matheus Lima de Sarges[1], Flávia Póvoa da Costa[1], Erika Ferreira dos Santos[1], Marcos Henrique Damasceno Cantanhede[1], Rosilene da Silva[1], Andréa Luciana Soares da Silva[1], Giselle Maria Rachid Viana[2], Luiz Fábio Magno Falcão[3], Antonio Carlos Rosário Vallinoto[1], Eduardo José Melo dos Santos[1]

[1] *Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil*
[2] *Instituto Evandro Chagas, Ananindeua, Pará, Brasil*
[3] *Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil*

INTRODUÇÃO

A COVID longa é uma condição pós-aguda heterogênea, caracterizada por sintomas persistentes após a infecção pelo SARS-CoV-2 e por mecanismos ainda não esclarecidos. Como os genes HLA modulam a apresentação antigênica e a resposta imune adaptativa, variantes nesses loci podem influenciar a suscetibilidade ou a proteção. Este estudo investigou a associação de alelos HLA e variações aminoacídicas com a COVID longa.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo de caso-controle (CAAE: 33470020.1001.0018; protocolo nº 2.190.330), com 282 adultos de Belém (PA), não vacinados, com COVID-19 leve confirmada, classificados em NLC (n=79) e LC (n=203). As amostras foram genotipadas por SNP-array, seguidas de imputação dos loci *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DPA1*, *-DPB1*, *-DQA1*, *-DQB1* e *-DRB1* por HIBAG e painel multiétnico. As associações foram testadas no miDAS. Os alelos foram avaliados em modelo dominante por regressão logística ajustada por sexo, idade e comorbidades. A análise aminoacídica incluiu teste omnibus e fine-mapping, com ajuste por Benjamini-Hochberg e FDR de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dois alelos apresentaram associação protetora: *HLA-DPB1**04:01 (OR=0,33; IC95%=0,18-0,59; padj=0,0012) e *HLA-DRB1**15:01 (OR=0,28; IC95%=0,12-0,68; padj=0,0337). O principal sinal concentrou-se em HLA-DPB1. Na análise aminoacídica, as posições DPB1 36, 55 e 56, no sulco de ligação de HLA-DP, foram associadas ao desfecho. No fine-mapping, alanina nessas posições manteve efeito protetor: DPB1-36A (OR=0,28; IC95%=0,13-0,54; padj=0,0006), DPB1-55A (OR=0,29; IC95%=0,14-0,56; padj=0,0009) e DPB1-56A (OR=0,27; IC95%=0,13-0,55; padj=0,0010). Resíduos alternativos tiveram efeito oposto, sem significância após correção. Em análise agregada, alelos com o padrão DPB1 36A/55A/56A também se associaram à proteção (OR=0,28; IC95%=0,13-0,54; p=0,0003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados sugerem que a proteção contra COVID longa pode estar relacionada a uma assinatura funcional no eixo HLA-DP, marcada por *HLA-DPB1**04:01 e pelo padrão DPB1 36A/55A/56A. Esses resultados reforçam o papel da variação estrutural em HLA classe II na resposta pós-aguda ao SARS-CoV-2.

FINANCIAMENTO

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Educação Superior, Profissional e Tecnológica do Estado do Pará (SECTET) nº 09/2021, Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA) nº 006/2020 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) nº 401235/2020-3 e nº 140006/2023-0.

Palavras-chave: COVID Longa; Antígeno Leucocitário Humano; Imunogenética.

Eixo Temático: Virologia.

Correspondência / Correspondence:
Eduardo José Melo dos Santos
Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas
Rua Augusto Corrêa, 1, prédio principal, sala 337 (segundo andar). Bairro: Guamá – CEP: 66075-110 – Belém, Pará, Brasil
E-mail: ejmsantos@yahoo.com

REFERÊNCIAS

1 Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133-46.

2 Dobrijević Z, Gligorijević N, Šunderić M, Penezić A, Miljuš G, Tomić S, et al. The association of human leucocyte antigen (HLA) alleles with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2023;33(1):e2378.

3 Liu G, Antoun E, Fries A, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Long-persisting SARS-CoV-2 spike-specific CD4+ T cells associated with mild disease and increased cytotoxicity post COVID-19. Nat Commun. 2025;16(1):8743.