



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BACHARELADO EM BIOMEDICINA



ANDRESSA EVANGELISTA DE SOUZA

**ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Goiânia
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Andressa Evangelista de Souza

Título do trabalho: "Antígeno leucocitário humano (HLA) e a leucemia mieloide aguda: uma revisão integrativa"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Keila Correia De Alcantara, Professora do Magistério Superior**, em 26/11/2025, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andressa Evangelista De Souza, Discente**, em 27/11/2025, às 13:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5814441** e o código CRC **36810C94**.

ANDRESSA EVANGELISTA DE SOUZA

**ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel (a) em Biomedicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Keila Correia de Alcântara

Goiânia
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Souza, Andressa Evangelista de
Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e a Leucemia Mieloide Aguda [manuscrito] : uma revisão integrativa / Andressa Evangelista de Souza. - 2025.
XXXVII, 37 f.

Orientador: Profa. Dra. Keila Correia de Alcântara .
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina, Goiânia, 2025.

Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, tabelas.

1. frequência alélica. 2. HLA. 3. Leucemia Mieloide Aguda. 4. prognóstico. 5. suscetibilidade.. I. Alcântara , Keila Correia de, orient. II. Título.

CDU 616.15



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e cinco dias do mês de novembro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Antígeno leucocitário humano (HLA) e a leucemia mieloide aguda: uma revisão integrativa” de autoria de Andressa Evangelista de Souza, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dra. Keila Correia de Alcântara - Faculdade de Farmácia/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Maryana dos Santos Negreiros - Faculdade de Farmácia/UFG e Daniella Alves Silva - Faculdade de Farmácia/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 9,0, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Keila Correia De Alcantara, Professora do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniella Alves Silva, Usuário Externo**, em 26/11/2025, às 13:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maryana Dos Santos Negreiros, Discente**, em 27/11/2025, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5797394** e o código CRC **5C31E820**.

Aos meus pais, por serem o alicerce de
todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.” (Provérbios 16:3). Tive a certeza de que tudo o que entrego a Deus floresce no tempo certo. Só o Senhor sabe o quanto sonhei com este momento e conquistá-lo não tem preço. Por isso, acima de tudo, agradeço a Ele por guiar meus passos, conceder-me força e sabedoria e por estar presente em cada detalhe dessa conquista. Obrigada, meu Senhor, por me sustentar até aqui. Sinto que minhas orações foram atendidas e entrego a Ti minha profissão e meu futuro.

Aos meus queridos pais, Nelson e Sandra, minha base, meus primeiros amores e meu porto seguro, que desde sempre me ensinaram a colocar os estudos em primeiro lugar. Obrigada pelo amor incondicional, pela paciência nos momentos de ausência, pelo incentivo constante e por acreditarem em mim até quando eu mesma duvidava. Dedico meu diploma a vocês, que sempre sonharam com este momento junto comigo e me mantiveram forte e rodeada de amor.

Aos meus irmãos, Rebecca e Davi, meus eternos companheiros, que estiveram comigo em todas as fases e me trouxeram leveza nos dias mais difíceis. Obrigada por tornarem minha caminhada mais doce, por me arrancarem sorrisos quando eu mais precisava e por serem uma parte tão especial da minha vida.

Aos meus amigos incríveis que a UFG me proporcionou: Yamim, Amanda, Jordanna, José e Marcos, que estão comigo desde o primeiro dia da faculdade, obrigada por tornarem essa caminhada mais leve e significativa. Por cada sorriso, palavra de conforto, risada e conselho compartilhado. Vocês estiveram presentes nos choros, nos cafés desesperados e nas vitórias comemoradas. Foram meu apoio, minha diversão e parte essencial dessa jornada. É sobre ter com quem dividir o peso do processo e a alegria da conquista, e isso diz tudo sobre vocês. É um privilégio encerrar este ciclo com vocês e levar essas amizades para a vida.

À minha orientadora, Keila, que admiro pela dedicação e pelo compromisso com o ensino, agradeço pelo apoio, paciência e por acreditar no meu potencial. Sua orientação constante e seu suporte foram essenciais durante a escrita do meu TCC. Aos membros da banca examinadora, agradeço pela atenção, pelas contribuições e pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho.

E, por fim, agradeço a mim mesma por não desistir e por acreditar que seria capaz de chegar até aqui. Este trabalho é fruto de muito esforço, dedicação e fé. A todos, minha eterna gratidão.

RESUMO

O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) é um conjunto de genes altamente polimórficos, fundamentais para o reconhecimento imunológico e para a distinção entre o próprio e o não próprio. Devido ao seu papel central na apresentação de antígenos, o HLA tem sido amplamente investigado por sua influência na suscetibilidade a diversas doenças, incluindo as neoplasias hematológicas. Dentre essas, destaca-se a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), caracterizada pela proliferação de células mieloides imaturas que comprometem a produção normal do sangue e está associada a altas taxas de recaída e mortalidade. Nesse sentido, a identificação de marcadores genéticos, como os alelos HLA, tem adquirido crescente relevância para o prognóstico e a medicina personalizada. Assim, essa revisão tem como objetivo analisar a frequência dos alelos HLA em pacientes com LMA e sua possível associação com o desenvolvimento e o prognóstico da doença. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, considerando publicações em língua inglesa entre 2015 e 2025. Inicialmente, foram identificados 383 artigos, dos quais 23 atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para este estudo. Os resultados evidenciaram que diferentes alelos do sistema HLA influenciam a suscetibilidade à LMA, atuando como fatores de predisposição ou de proteção. Por exemplo, alelos como HLA-B*40 e HLA-C*01 apresentaram efeito protetor, enquanto HLA-A*32 e HLA-B*27 foram associados a maior risco. Observou-se ainda que a influência dos alelos varia conforme a origem populacional, o contexto genético e as combinações haplotípicas. Além disso, blocos de haplótipos HLA e interações funcionais com receptores imunológicos, como as combinações KIR/HLA-I, mostraram-se importantes para explicar a variabilidade genética associada à doença, complementando a análise de alelos isolados. Contudo, ainda há lacunas na literatura relacionadas à padronização metodológica, ao tamanho amostral e à diversidade populacional dos estudos. Portanto, são necessários estudos mais amplos e integrados para compreender melhor o papel do HLA na LMA e aplicá-lo na imunogenética e no desenvolvimento de abordagens clínicas personalizadas.

Palavras-chave: frequência alélica; HLA; Leucemia Mieloide Aguda; prognóstico; suscetibilidade.

ABSTRACT

The human leukocyte antigen (HLA) system is a set of highly polymorphic genes, fundamental for immunological recognition and for distinguishing between self and non-self. Due to its central role in antigen presentation, HLA has been extensively investigated for its influence on susceptibility to various diseases, including hematological malignancies. Among these, Acute Myeloid Leukemia (AML) stands out, characterized by the proliferation of immature myeloid cells that compromise normal blood production and is associated with high relapse and mortality rates. In this sense, the identification of genetic markers, such as HLA alleles, has gained increasing relevance for prognosis and personalized medicine. Thus, this review aims to analyze the frequency of HLA alleles in patients with AML and their possible association with the development and prognosis of the disease. The research was conducted using the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, considering publications in English between 2015 and 2025. Initially, 383 articles were identified, of which 23 met the inclusion criteria established for this study. The results showed that different alleles of the HLA system influence susceptibility to AML, acting as predisposing or protective factors. For example, alleles such as HLA-B*40 and HLA-C*01 showed a protective effect, while HLA-A*32 and HLA-B*27 were associated with a higher risk. It was also observed that the influence of alleles varies according to population origin, genetic context, and haplotype combinations. Furthermore, HLA haplotype blocks and functional interactions with immune receptors, such as KIR/HLA-I combinations, proved important in explaining the genetic variability associated with the disease, complementing the analysis of isolated alleles. However, there are still gaps in the literature related to methodological standardization, sample size, and population diversity in studies. Therefore, broader and more integrated studies are needed to better understand the role of HLA in AML and apply it to immunogenetics and the development of personalized clinical approaches.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia; allelic frequency; HLA; prognosis; susceptibility.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	17
3.1	Objetivo Geral.....	17
3.2	Objetivos Específicos.....	17
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	18
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
6	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26
	ANEXO A - CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	31

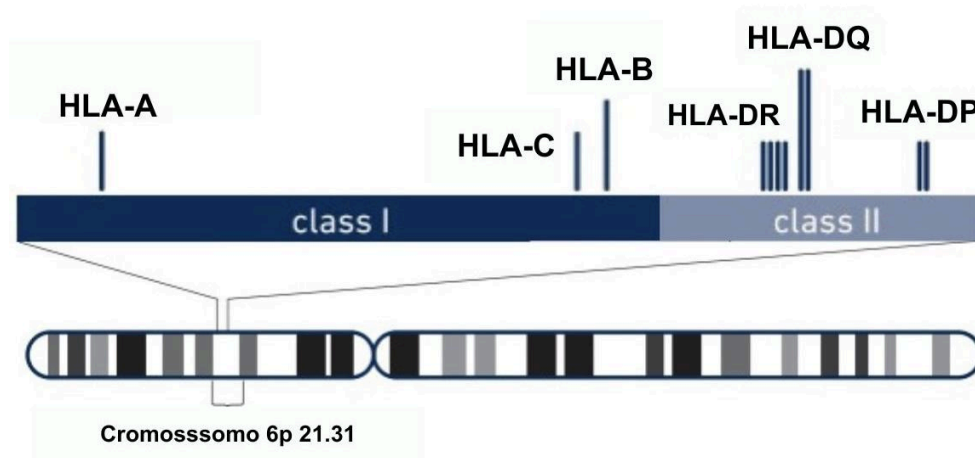
1 INTRODUÇÃO

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) foi inicialmente descrito em 1935 por Peter Gorer, que identificou em camundongos antígenos relacionados à rejeição de enxertos, estabelecendo as bases do sistema H-2, posteriormente consolidado por George Snell, que definiu o conceito genético do MHC. Em humanos, o sistema denominado Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), foi caracterizado nas décadas seguintes, quando Jean Dausset e Jon van Rood observaram aloanticorpos em pacientes transfundidos e em mulheres com múltiplas gestações. A partir dessas descobertas, o HLA passou a ser reconhecido não apenas como marcador de compatibilidade tecidual, mas também como um elemento-chave da resposta imune, com papel relevante no reconhecimento tumoral e na predisposição a diversas doenças (Garrido, 2024).

Os genes do sistema HLA estão localizados no braço curto do cromossomo 6. Os termos “leucocitários” e “antígenos” são utilizados, respectivamente, porque os anticorpos foram inicialmente analisados quanto à sua capacidade de se ligar aos leucócitos de diferentes indivíduos, e as moléculas foram denominadas antígenos por serem reconhecidas por esses anticorpos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2022).

Esse sistema é dividido em duas classes: os antígenos de classe I, como HLA-A, HLA-B e HLA-C, que estão presentes na membrana de praticamente todas as células nucleadas, apresentam antígenos de origem intracelular às células T CD8⁺ e interagem com receptores do tipo imunoglobulina (KIR) das células natural killer (NK), participando da vigilância imunológica. Já os antígenos de classe II, como HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ, são expressos principalmente por células apresentadoras de antígenos (APCs), como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B, e atuam na exposição de antígenos extracelulares às células T CD4⁺ (Dendrou *et al.*, 2018; Shiina; Kulski, 2024) (Figura 1).

Figura 1 - Localização dos genes HLA no cromossomo 6



Fonte: Adaptado de Clark, 2016

Além disso, a região HLA é altamente polimórfica, apresentando uma grande diversidade de loci e alelos, o que influencia diretamente a variabilidade da resposta imune. As moléculas codificadas por esses genes desempenham um papel essencial na apresentação de antígenos e na diferenciação entre o próprio e o não próprio. Essa elevada diversidade, favorecida pela heterozigotidade dos loci HLA, aumenta a variedade de antígenos que podem ser reconhecidos e apresentados às células T, tornando as respostas imunes adaptativas mais amplas e eficazes (Kalampokis *et al.*, 2025).

A variabilidade das moléculas HLA faz com que cada alelo apresente preferências distintas na ligação e apresentação de antígenos. Quando herdados em conjunto, esses alelos formam haplótipos compostos por alelos complementares, ampliando o repertório de antígenos apresentados e contribuindo para que a resposta imune varie entre os indivíduos (Karnaukhov *et al.*, 2022). Conseqüentemente, as frequências dos alelos e haplótipos HLA diferem entre populações, influenciadas por fatores geográficos, históricos e genéticos (Arrieta-Bolaños; Hernández-Zaragoza; Barquera, 2023).

Dessa forma, o HLA tem sido amplamente investigado quanto à sua associação com diversas condições clínicas, como doenças autoimunes, infecciosas e neoplásicas, sendo sua diversidade genética um fator determinante na suscetibilidade ou proteção frente a essas doenças (Dendrou *et al.*, 2018; Rong *et al.*, 2024; Shiina; Kulski, 2024). No contexto das neoplasias hematológicas,

destaca-se a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), uma doença agressiva caracterizada pela proliferação descontrolada de células mieloides imaturas, que se acumulam na medula óssea e no sangue, prejudicando a formação normal das células sanguíneas e levando a um prognóstico geralmente desfavorável (Han; Choi; Suh, 2024).

Estudos recentes têm reforçado essa relação entre o sistema HLA e as neoplasias hematológicas, demonstrando que determinados alelos podem atuar como fatores de risco ou de proteção para o desenvolvimento dessas doenças. Li *et al.* (2024) analisaram mais de 120 mil amostras de pacientes com doenças hematológicas da população Han chinesa e observaram associações significativas com a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), destacando os alelos HLA-A*11:01, B*13:11, C*03:04 e DQB1*05:02 como potenciais fatores protetores, enquanto HLA-A*03:01 e DQB1*03:01 estiveram associados a um maior risco para a doença.

Essas associações podem estar relacionadas à capacidade diferencial das moléculas HLA de apresentar peptídeos leucêmicos às células T, influenciando a ativação imune e o reconhecimento tumoral. Nelde *et al.* (2023) identificaram antígenos específicos da LMA apresentados por moléculas HLA de classe I e II, e demonstraram que a diversidade antigênica e a intensidade da resposta imune se correlacionam com melhor prognóstico clínico. Tais evidências indicam que a variabilidade alélica do sistema HLA pode influenciar a eficácia da resposta imune antileucêmica, justificando a investigação de alelos associados a risco ou proteção.

2 JUSTIFICATIVA

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica de elevada heterogeneidade genética e imunológica, representando um desafio clínico e científico. A identificação de marcadores moleculares e imunogenéticos pode aprimorar o diagnóstico, o prognóstico e o direcionamento terapêutico, promovendo uma abordagem mais precisa da doença. Nesse contexto, o sistema HLA destaca-se pela alta variabilidade alélica e pelo papel central na modulação da resposta imune, sendo um importante alvo de investigação na LMA.

Estudos recentes demonstram que alelos específicos do locus HLA-DRB1 influenciam a resposta terapêutica em pacientes com LMA. Morsi *et al.* (2022) associaram o alelo HLA-DRB1*04:04 a melhor resposta e o HLA-DRB1*07:15 a pior prognóstico, sugerindo que o perfil HLA pode modular a apresentação de antígenos leucêmicos e a eficácia das respostas imunomediadas. De forma semelhante, El-Meligui *et al.* (2021) observaram que a expressão de HLA-DR se relaciona com subtipos específicos da LMA e grupos citogenéticos de risco intermediário, reforçando seu valor prognóstico.

Além disso, a distribuição alélica do HLA varia entre populações. D'Silva *et al.* (2023) e Mishra *et al.* (2021), em populações indianas, relataram associações distintas de alelos de risco e proteção, mostrando que perfis imunogenéticos observados em uma população podem não se repetir em outras, devido às particularidades genéticas e geográficas de cada região.

Entretanto, as evidências disponíveis ainda são limitadas por amostras reduzidas, metodologias heterogêneas e pela ausência de padronização nas análises. Além disso, as variações genéticas regionais dificultam o estabelecimento de consenso sobre os alelos HLA associados ao risco ou à proteção na LMA. Diante disso, a realização de uma revisão da literatura mostra-se essencial para sistematizar os achados existentes, identificar padrões de associação entre alelos HLA e a LMA e apontar lacunas de conhecimento que possam orientar futuras pesquisas.

Dessa forma, consolidar o conhecimento sobre o sistema HLA na LMA e analisar a frequência de seus alelos é essencial para compreender sua influência imunogenética na predisposição e evolução da doença. Os resultados dessa análise podem contribuir para o estabelecimento de novas perspectivas prognósticas, para o

desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais personalizadas e para ampliar o conhecimento sobre a distribuição populacional dos alelos HLA em pacientes com LMA.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a frequência dos alelos HLA em pacientes diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

3.2 Objetivos Específicos

Identificar os principais alelos HLA investigados em estudos envolvendo pacientes com Leucemia Mieloide Aguda.

Analisar associações relatadas na literatura entre alelos específicos de HLA e o risco aumentado ou reduzido de desenvolvimento da LMA.

Investigar lacunas na literatura científica.

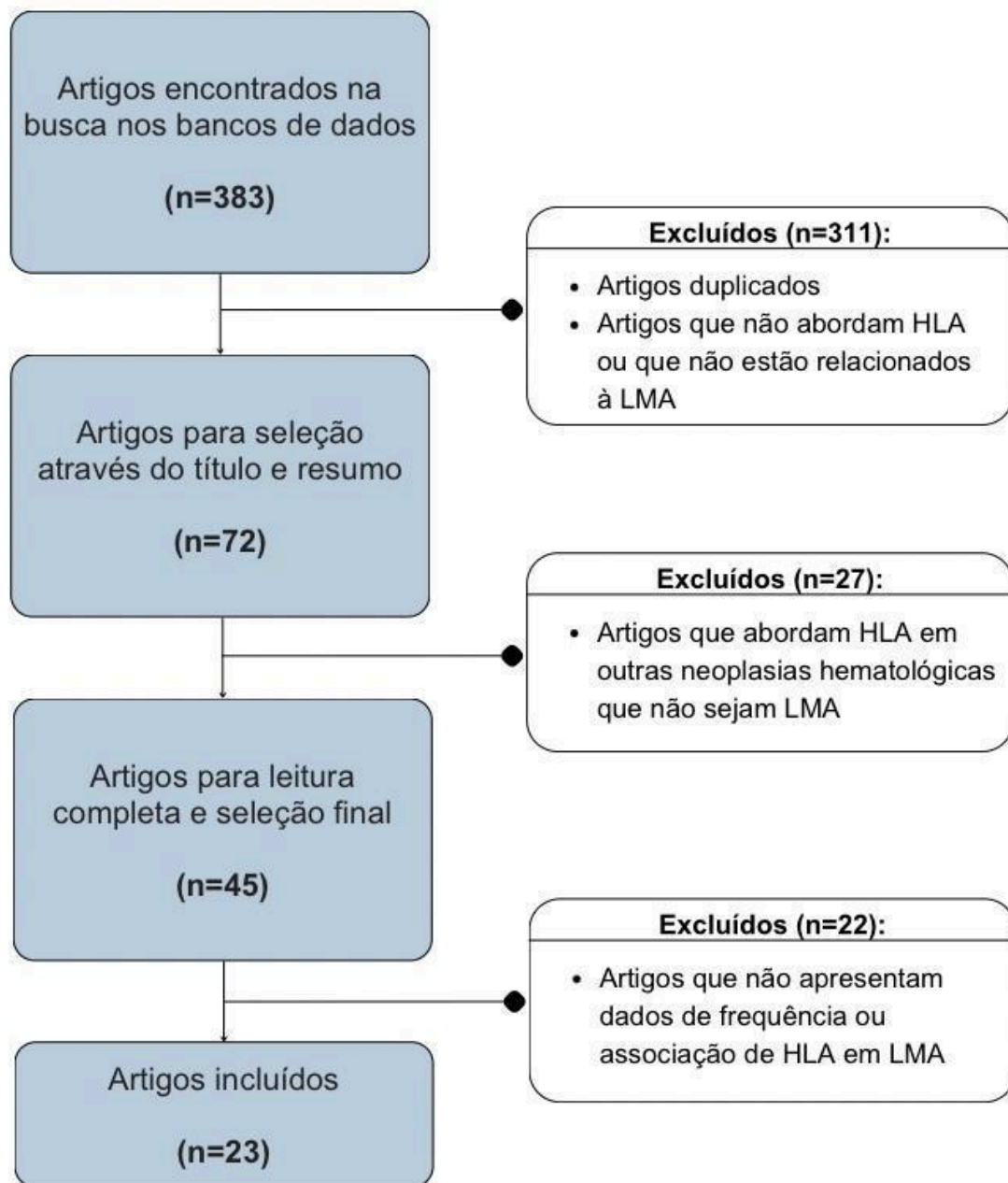
4 MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi fundamentada por meio da pesquisa de artigos científicos em três bases de dados eletrônicas: PubMed (Public Medline), Web of Science e Scopus. Foram selecionados estudos publicados no período de 2015 a 2025, em língua inglesa, que abordassem a frequência e o papel dos alelos HLA em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA).

Para a condução desta revisão, foram utilizados os seguintes descritores (palavras-chaves): “HLA”, “acute myeloid leukemia”, “AML”, “frequency”, “susceptibility”, “allele”, “prognosis” e “risk”. Todos eles foram verificados no vocabulário controlado MeSH (Medical Subject Headings) para confirmar que eram palavras-chaves oficiais e assegurar a padronização e a abrangência da pesquisa. Para obter melhores resultados, as palavras-chaves também foram combinadas utilizando os operadores booleanos AND e OR. Por fim, a seleção inicial dos artigos foi feita pela leitura de títulos e resumos de cada um, e as listas de referências dos estudos considerados relevantes também foram verificadas para encontrar artigos adicionais potencialmente elegíveis.

Como critério de inclusão, foram selecionados artigos dos tipos caso-controle, transversal e de coorte, totalizando 383 estudos. Conforme detalhado na Figura 2, também foram aplicados critérios de exclusão ao longo das etapas de triagem. Inicialmente, foram removidos artigos duplicados e trabalhos que não abordavam o sistema HLA ou que não apresentavam relação com Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Na etapa seguinte, excluíram-se os estudos que analisavam HLA em outras neoplasias hematológicas que não fossem LMA. Por fim, na leitura completa, foram descartados os artigos que não apresentavam dados de frequência ou informações de associação entre HLA e LMA. Após todo o processo, foram considerados 23 artigos para a confecção do trabalho.

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos artigos para o estudo



Fonte: Elaboração própria, 2025.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As evidências reunidas na literatura indicam que os alelos do sistema HLA influenciam de forma significativa a susceptibilidade à Leucemia Mieloide Aguda (LMA), podendo atuar tanto como fatores de predisposição quanto de proteção imunológica. Nesse contexto, diferentes estudos têm demonstrado padrões de associação que variam conforme a população, o perfil molecular da doença e a metodologia empregada.

O Anexo A traz as principais características e resultados dos artigos científicos analisados. Entre os achados mais consistentes, pesquisas realizadas em populações europeias por Kuželová *et al.* (2018) e Rücker-Braun *et al.* (2025) observaram que os alelos HLA-B*40/B*40:01 e HLA-A*02:01 encontravam-se significativamente sub-representados em pacientes com LMA NPM1-mutada, sugerindo um possível efeito protetor mediado pela resposta imune citotóxica. Essa associação simultânea entre ambos os alelos reforça a hipótese de que a apresentação de peptídeos derivados da mutação NPM1 por moléculas específicas de HLA possa contribuir para o controle imunológico da doença (Kuželová *et al.*, 2018; Rücker-Braun *et al.*, 2025).

Ademais, o HLA-B*40 também foi identificado como menos frequente em pacientes com LMA na população turca, o que confirma seu potencial papel protetor em diferentes contextos genéticos e étnicos (Patiroglu; Akar, 2015). Entretanto, análises conduzidas em populações asiáticas e do Oriente Médio apontaram efeito oposto para alelos do grupo HLA-A*02, incluindo o subtipo A*02:01, os quais têm sido identificados com maior frequência entre pacientes com LMA, configurando um alelo de risco (Mirfakhraie *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021). Essas divergências sugerem que fatores populacionais e genéticos podem modular a influência desses alelos sobre a susceptibilidade à doença.

Além disso, diversos alelos de classe I e II foram associados à LMA, conforme sintetizado na Tabela 1. Entre os alelos de classe I, destacam-se populações em que apenas alelos de risco foram identificados, como na Argélia, onde HLA-B*27 e HLA-B*58 apresentaram frequências aumentadas (Habour Nouar *et al.*, 2024). E em uma população coreana, o antígeno HLA-C*03 e o haplótipo HLA-C03/B62 foram relacionados não apenas à presença da LMA, mas também a desfechos clínicos desfavoráveis, como remissão incompleta e recidiva (Yoon, 2015). Já em outras

populações, observaram-se tanto alelos predisponentes quanto protetores. Na Índia, HLA-B*39 e HLA-C*07 estiveram associados a risco aumentado, enquanto HLA-C*01 apresentou efeito protetor (Solanki *et al.*, 2020). De forma semelhante, na Turquia, HLA-B*55 e HLA-B*14 mostraram frequências reduzidas, enquanto HLA-A*32 apresentou frequência aumentada em pacientes com LMA (Güleç; Arslan, 2023).

Do mesmo modo, alelos de classe II também apresentaram padrões de associação divergentes. Por exemplo, variantes nos loci HLA-DP/DQ mostraram-se associadas ao aumento da suscetibilidade à LMA em indivíduos chineses (Cao *et al.*, 2020). Em uma população egípcia, HLA-DRB1*07:01 esteve mais frequente entre pacientes, sendo considerado um alelo de risco aumentado, enquanto HLA-DRB1*01:02 demonstrou efeito protetor (EINahass *et al.*, 2024). Já em populações iranianas, alguns subtipos de HLA-DQB1 foram identificados como fatores de risco, como DQB1*04, enquanto DQB1*02 esteve associado à proteção (Kazemi *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Alelos HLA de risco e proteção associados à LMA nos estudos analisados

CLASSE I			
Autor (ano)	Alelo / Haplótipo	População	Associação
(Habour Nouar <i>et al.</i> , 2024)	HLA-B*27 HLA-B*58	Argélia Argélia	risco risco
(Yoon, 2015)	HLA-C*03 HLA-C03/B62	Coreia Coreia	risco risco
(Solanki <i>et al.</i> , 2020)	HLA-B*39 HLA-C*07 HLA-C*01	Índia Índia Índia	risco risco proteção
(Güleç; Arslan, 2023)	HLA-B*55 HLA-B*14 HLA-A*32	Turquia Turquia Turquia	proteção proteção risco
CLASSE II			
Autor (ano)	Alelo / Haplótipo	População	Associação
(Cao <i>et al.</i> , 2020)	HLA-DP/DQ	China	risco
(EINahass <i>et al.</i> , 2024)	HLA-DRB1*07:01 HLA-DRB1*01:02	Egito Egito	risco proteção
(Kazemi <i>et al.</i> , 2021)	HLA-DQB1*04 HLA-DQB1*02	Irã Irã	risco proteção

Fonte: Elaboração própria, 2025.

No entanto, diferentemente de estudos que identificaram alelos específicos associados à LMA, Sayad *et al.* (2020) observaram diferenças significativas apenas na distribuição de haplótipos HLA-A-B-DRB1, sugerindo que combinações alélicas podem exercer papel mais relevante na predisposição à doença do que alelos isolados. Reforçando essa ideia, Gong *et al.* (2025) demonstraram que blocos e haplótipos de HLA explicam melhor a variabilidade genética associada à LMA, com implicações diretas para risco, prognóstico e transplantes. O alelo HLA-DRB1*03 exemplifica bem essa influência combinatória, cujo efeito varia conforme o contexto populacional e haplotípico. Embora tenha sido descrito como protetor em populações asiáticas e mediterrâneas (El Achkar *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2021), no contexto de haplótipos foi associado a maior risco em uma coorte turca (Patiroglu; Akar, 2015).

Logo, esses resultados evidenciam que a influência dos alelos HLA na LMA é multifatorial, envolvendo não apenas variações populacionais e haplotípicas, mas também interações funcionais com receptores imunológicos. Nesse sentido, Albalawi *et al.* (2023) e Mirzazadeh *et al.* (2023) demonstraram que combinações inibitórias KIR/HLA-I estão associadas à proteção contra a LMA, enquanto combinações ativadoras aumentam o risco. Complementando isso, Varbanova *et al.* (2019) observaram que alterações nessas combinações, que reduzem a sinalização inibitória ou desregulam a ativação das células NK, podem influenciar a suscetibilidade à doença.

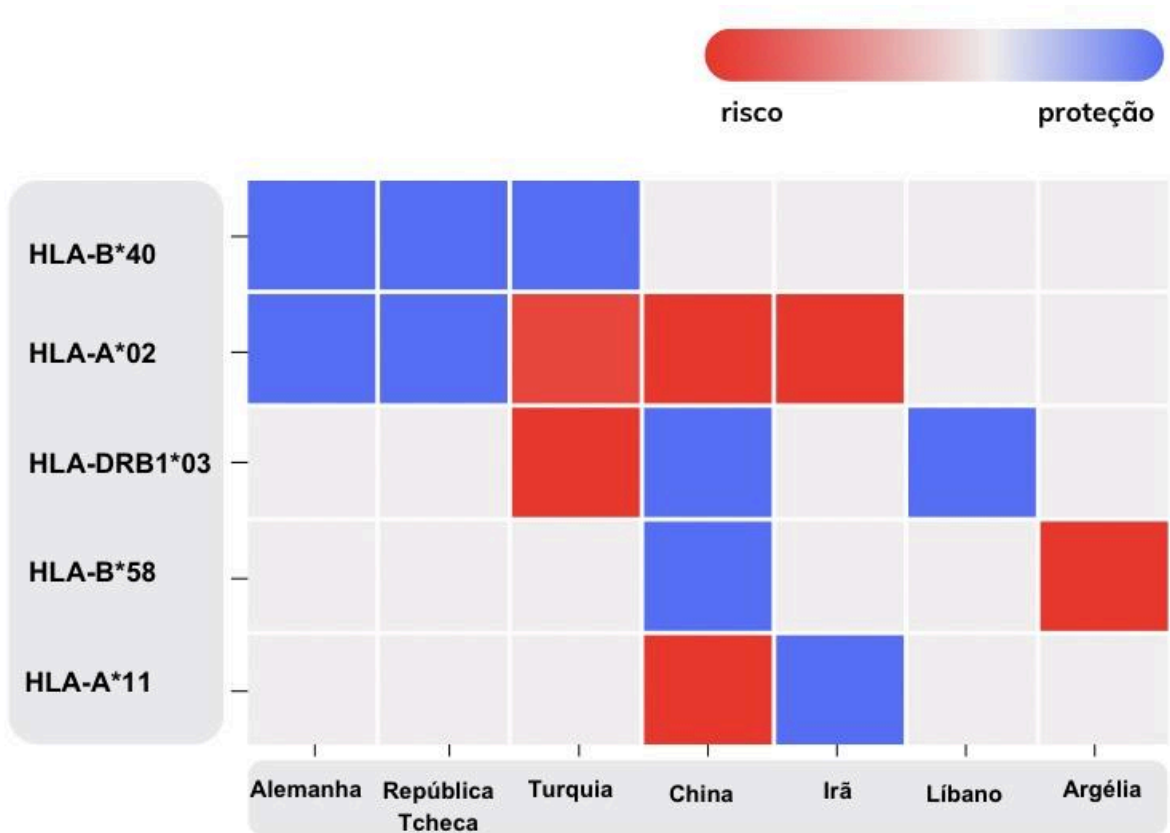
Contudo, o papel das interações KIR/HLA parece depender do contexto imunológico. O estudo de Van der Ploeg *et al.* (2020) evidenciou que, no cenário pós-transplante alogênico, determinadas combinações inibitórias podem exercer efeito oposto: a presença do alelo HLA-A*24 em interação com o receptor KIR3DL1 no doador associou-se a maior risco de recaída. Semelhantemente, estudos genéticos e funcionais indicam que combinações envolvendo haplótipos KIR predominantemente inibitórios e ligantes como HLA-C2 e HLA-Bw4-80I estão associadas à redução da atividade citotóxica das células NK e a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com LMA (Cianga *et al.*, 2023; Shen; Linn; Ren, 2016). Assim, a integração entre a análise dos genes KIR e dos alelos HLA-I surge como abordagem promissora para compreender a variabilidade imunogenética associada à LMA e seu impacto no prognóstico e resposta terapêutica, reforçando a

importância do equilíbrio funcional entre os mecanismos inibitórios e ativadores do sistema imune.

Além do mais, estudos genômicos em larga escala têm evidenciado o papel do HLA como um locus de risco para a LMA. Laflamme *et al.* (2025) e Lin *et al.* (2021) demonstraram que polimorfismos localizados próximos ao gene HLA-DQA2 influenciam significativamente a suscetibilidade à doença, destacando o papel do HLA tanto para o reconhecimento imunológico quanto para a predisposição genética. Esses resultados sugerem que a variabilidade no locus HLA pode afetar múltiplos níveis de regulação imunológica, desde a ativação das células T e NK até a modulação da expressão de genes HLA, integrando aspectos genéticos e funcionais na patogênese da LMA.

Dessa forma, a análise dos estudos reunidos sobre a associação entre os alelos do sistema HLA e a leucemia mieloide aguda demonstra que, embora existam avanços significativos na compreensão da influência imunogenética sobre a doença, ainda existem lacunas importantes que precisam ser investigadas. A maioria dos estudos apresenta tamanho amostral limitado, foco em populações específicas e metodologias heterogêneas de tipagem do HLA, o que dificulta a comparação direta entre os resultados. Além disso, poucos trabalhos integram a análise funcional das moléculas HLA com o perfil clínico e molecular da doença, o que poderia esclarecer como determinadas variantes modulam a resposta imune antileucêmica. Esses achados são sintetizados na Figura 3, que ilustra a variação do efeito dos alelos HLA entre diferentes populações, evidenciando situações em que um mesmo alelo atua como fator protetor em determinado lugar e de risco em outro.

Figura 3 - Mapa de calor dos alelos HLA associados à LMA em diferentes populações



Fonte: Elaboração própria, 2025.

Diante dessas lacunas, torna-se necessário a realização de estudos multicêntricos e de validação em coortes independentes, com amostras amplas e diversidade étnica. Bem como, o uso de abordagens de sequenciamento de alta resolução, com integração de dados clínicos, moleculares e funcionais, é fundamental para confirmar as associações descritas e identificar novas variantes de relevância clínica. Pesquisas que relacionem o HLA com receptores KIR, mutações somáticas e resposta terapêutica podem contribuir para compreender melhor o papel do sistema HLA na LMA, além de abrir caminhos para sua aplicação no prognóstico, no transplante e no desenvolvimento de estratégias de imunoterapia personalizadas.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, foi possível observar que diversos alelos do sistema HLA foram associados à Leucemia Mieloide Aguda. Alguns apresentam efeito protetor, como HLA-B*40, enquanto outros estão ligados a maior risco, como HLA-A*32 e HLA-B*27. Já alelos como HLA-A*02, HLA-A*11, HLA-B*58 e HLA-DRB1*03 mostraram resultados contraditórios entre os estudos analisados.

As associações observadas indicam que determinados alelos podem influenciar a suscetibilidade à LMA, apresentando padrões distintos de risco e proteção, o que pode estar relacionado a fatores genéticos, populacionais e metodológicos.

Por fim, ainda existem lacunas na literatura científica, principalmente quanto à padronização das metodologias, à diversidade amostral e à ausência de estudos multicêntricos que integrem dados genéticos, clínicos e funcionais. Conclui-se, portanto, que novas pesquisas com maior abrangência populacional e integração genômica são essenciais para aprofundar o conhecimento sobre o papel do HLA na LMA. A ampliação desse entendimento pode gerar importantes aplicações clínicas, incluindo a melhoria da estratificação prognóstica, a otimização do processo de seleção de doadores para transplante alogênico e o avanço de estratégias de imunoterapia personalizada, contribuindo para abordagens terapêuticas mais precisas e eficazes.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Antigen Presentation to T Lymphocytes and the Function of Major Histocompatibility Complex Molecules. **Cellular and Molecular Immunology**. 10. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2022. p. 359–445.
- ALBALAWI, F.; ALKHULAIFI, F. M.; AL-TAMIMI, J.; MANSOUR, L.; TASHKANDY, Y.; YOUSEF ALOMAR, S. Killer immunoglobulin-like receptors and HLA C1/C2 genes diversities and susceptibility to acute myeloid leukemia in Saudi Arabian patients. **Journal of King Saud University - Science**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 102723, ago. 2023. DOI 10.1016/j.jksus.2023.102723.
- ARRIETA-BOLAÑOS, E.; HERNÁNDEZ-ZARAGOZA, D. I.; BARQUERA, R. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 14, p. 866407, 23 mar. 2023. DOI 10.3389/fgene.2023.866407.
- CAO, S.; WU, Y.; QIAN, X.; MA, H. Genetic variants in HLA-DP/DQ contribute to risk of acute myeloid leukemia: A case-control study in Chinese. **Pathology - Research and Practice**, [s. l.], v. 216, n. 3, p. 152829, mar. 2020. DOI 10.1016/j.prp.2020.152829.
- CIANGA, V. A.; RUSU, C.; PAVEL-TANASA, M.; DASCALESCU, A.; DANAILA, C.; HARNAU, S.; AANEI, C.-M.; CIANGA, P. Combined flow cytometry natural killer immunophenotyping and KIR/HLA-C genotyping reveal remarkable differences in acute myeloid leukemia patients, but suggest an overall impairment of the natural killer response. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 10, p. 1148748, 7 mar. 2023. DOI 10.3389/fmed.2023.1148748.
- CLARK, S. More Complete HLA Analysis. 2016. **10x Genomics**. Disponível em: <https://www.10xgenomics.com/blog/more-complete-hla-analysis>. Acesso em: 5 set. 2025.
- D'SILVA, S. Z.; BODADE, A.; KADAM, S.; TAMBE, M.; DHANDA, S.; BAGAL, B.; SENGAR, M.; JAIN, H.; NAYAK, L.; BONDA, A.; PUNATAR, S.; GOKARN, A.; KHATTRY, N.; SINGH, M. Frequency of HLA alleles and KIR Ligands in Acute Myeloid Leukemia in Indian Cohort. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 50–56, jan. 2023. DOI 10.1007/s12288-022-01550-0.
- DENDROU, C. A.; PETERSEN, J.; ROSSJOHN, J.; FUGGER, L. HLA variation and disease. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 325–339, maio 2018. DOI 10.1038/nri.2017.143.
- EL ACHKAR, H.; TAMIM, H.; EL KARAAOUI, A.; FERMANIAN, P.; KELESHIAN, S.; ABBAS, F.; MAHFOUZ, R. Human leukocyte antigens and adult acute myeloid leukemia: A first report from Lebanon. **Human Gene**, [s. l.], v. 36, p. 201159, maio 2023. DOI 10.1016/j.humgen.2023.201159.
- EL-MELIGUI, Y. M.; ABD ELRHMAN, H. E.; SALAHUDDIN, A.; HAMOUDA, M. A.; KASSEM, A. B. Correlation Study on HLA-DR and CD117 (c-Kit) Expressions: Its

Prognosis and Treatment Response in Acute Myeloid Leukemia Patients. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, [s. l.], v. Volume 14, p. 381–393, mar. 2021. DOI 10.2147/PGPM.S268986.

ELNAHASS, Y.; MEKKY, N.; ABDELFATTAH, N. M.; ABDELFATTAH, R.; SAMRA, M.; FAHMY, O. A.; FATHY, G.; ELMETNAWY, W.; SABET, S.; BASSIOUNY, H.; NADER, H.; ELHADDAD, A.; MAHMOUD, H. K. HLA alleles, haplotypes frequencies, and their association with hematological disorders: a report from 1550 families whose patients underwent allogeneic bone marrow transplantation in Egypt. **Immunogenetics**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 243–260, ago. 2024. DOI 10.1007/s00251-024-01343-x.

GARRIDO, F. The Discovery of the Major Histocompatibility Complex (MHC): The H-2 in Mice and the HLA in Man. In: GARRIDO, F. **The Major Histocompatibility Complex (MHC/ HLA) in Medicine**. Cham: Springer International Publishing, 2024. p. 1–13. DOI 10.1007/978-3-031-59866-1_1.

GONG, Y.; JIANG, X.; ZHENG, Y.; LI, Y.; BAO, X.; ZHU, W.; LI, Y.; WU, X.; LIANG, B.; ZHANG, T.; HE, J. HLA alleles, blocks, and haplotypes associated with the hematological diseases of AML, ALL, MDS, and AA in the Han population of Southeastern China. **Chinese Medical Journal**, [s. l.], v. 138, n. 7, p. 877–879, 5 abr. 2025. DOI 10.1097/CM9.0000000000003521.

GÜLEÇ, R. D.; ARSLAN, F. D. Frequencies of HLA Alleles in Patients with Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemia. **Medical Science and Discovery**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 539–545, 17 ago. 2023. DOI 10.36472/msd.v10i8.994.

HABOUR NOUAR, N.; YAFOUR, N.; YUCEF, B. Y.; BOUHASS, R.; CHEKKAL, M.; BRAHIMI, M.; BEKADJA, M.-A.; SAHRAOUI, T. HLA-B*58 and HLA-B*27 Play a Role in the Development of Acute Leukemia: A Case Control Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 169–173, 1 jan. 2024. DOI 10.31557/APJCP.2024.25.1.169.

HAN, H. J.; CHOI, K.; SUH, H. S. Impact of aging on acute myeloid leukemia epidemiology and survival outcomes: A real-world, population-based longitudinal cohort study. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. e0300637, 21 maio 2024. DOI 10.1371/journal.pone.0300637.

KALAMPOKIS, I.; WONG, C. S.; MA, J.; SMITH, L. M.; MASTEN, B. J.; CHABOT-RICHARDS, D.; PISETSKY, D. S. The Limitation of HLA Diversity as a Risk Factor for Pediatric-Onset Autoimmune Rheumatic Disease. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 916, 30 jan. 2025. DOI 10.3390/jcm14030916.

KARNAUKHOV, V.; PAES, W.; WOODHOUSE, I. B.; PARTRIDGE, T.; NICASTRI, A.; BRACKENRIDGE, S.; SHCHERBININ, D.; CHUDAKOV, D. M.; ZVYAGIN, I. V.; TERNETTE, N.; KOOHY, H.; BORROW, P.; SHUGAY, M. HLA variants have different preferences to present proteins with specific molecular functions which are complemented in frequent haplotypes. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 1067463, 20 dez. 2022. DOI 10.3389/fimmu.2022.1067463.

KAZEMI, M. H.; MOMENI-VARPOSHTI, Z.; ROSHANDEL, E.; SANKANIAN, G.; HOSSEINI ROUZBAHANI, N.; GHORBAN, K.; RAJAEINEJAD, M.; HAJIFATHALI, A. Association of HLA alleles with hematologic malignancies. **Gene Reports**, [s. l.], v. 25, p. 101346, dez. 2021. DOI 10.1016/j.genrep.2021.101346.

KUŽELOVÁ, K.; BRODSKÁ, B.; SCHETELIG, J.; RÖLLIG, C.; RÁČIL, Z.; WALZ, J. S.; HELBIG, G.; FUCHS, O.; VRANÁ, M.; PECHERKOVÁ, P.; ŠÁLEK, C.; MAYER, J. Association of HLA class I type with prevalence and outcome of patients with acute myeloid leukemia and mutated nucleophosmin. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. e0204290, 17 dez. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0204290.

LAFLAMME, R.; LISI, V.; HÉBERT, J.; SAUVAGEAU, G.; LEMIEUX, S.; LAVALLÉE, V.-P.; LETTRE, G. Replication of a GWAS signal near HLA-DQA2 with AML using a disease-only cohort and external population-based controls. **Blood Neoplasia**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 100118, ago. 2025. DOI 10.1016/j.bneo.2025.100118.

LI, Y.-M.; LI, Y.-X.; LI, D.-Y.; ZHOU, Y.; AN, L.; YUAN, Z.-Y.; DU, K.-M.; ZHENG, Z.-Z. Investigation of HLA susceptibility alleles and genotypes with hematological disease among Chinese Han population. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. e0281698, 9 abr. 2024. DOI 10.1371/journal.pone.0281698.

LIN, W.-Y.; FORDHAM, S. E.; HUNGATE, E.; SUNTER, N. J.; ELSTOB, C.; XU, Y.; PARK, C.; QUANTE, A.; STRAUCH, K.; GIEGER, C.; SKOL, A.; RAHMAN, T.; SUCHESTON-CAMPBELL, L.; WANG, J.; HAHN, T.; CLAY-GILMOUR, A. I.; JONES, G. L.; MARR, H. J.; JACKSON, G. H.; MENNE, T.; COLLIN, M.; IVEY, A.; HILLS, R. K.; BURNETT, A. K.; RUSSELL, N. H.; FITZGIBBON, J.; LARSON, R. A.; LE BEAU, M. M.; STOCK, W.; HEIDENREICH, O.; ALHARBI, A.; ALLSUP, D. J.; HOULSTON, R. S.; NORDEN, J.; DICKINSON, A. M.; DOUGLAS, E.; LENDREM, C.; DALY, A. K.; PALM, L.; PIECHOCKI, K.; JEFFRIES, S.; BORNHÄUSER, M.; RÖLLIG, C.; ALTMANN, H.; RUHNKE, L.; KUNADT, D.; WAGENFÜHR, L.; CORDELL, H. J.; DARLAY, R.; ANDERSEN, M. K.; FONTANA, M. C.; MARTINELLI, G.; MARCONI, G.; SANZ, M. A.; CERVERA, J.; GÓMEZ-SEGUÍ, I.; CLUZEAU, T.; MOREILHON, C.; RAYNAUD, S.; SILL, H.; VOSO, M. T.; LO-COCO, F.; DOMBRET, H.; CHEOK, M.; PREUDHOMME, C.; GALE, R. E.; LINCH, D.; GAAL-WESINGER, J.; MASSZI, A.; NOWAK, D.; HOFMANN, W.-K.; GILKES, A.; PORKKA, K.; MILOSEVIC FEENSTRA, J. D.; KRALOVICS, R.; GRIMWADE, D.; MEGGENDORFER, M.; HAFERLACH, T.; KRIZSÁN, S.; BÖDÖR, C.; STÖLZEL, F.; ONEL, K.; ALLAN, J. M. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for acute myeloid leukemia. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 6233, 29 out. 2021. DOI 10.1038/s41467-021-26551-x.

MIRFAKHRAIE, R.; HAJIFATHALI, A.; NAZARI, H. G.; SANKANIAN, G.; BONAKCHI, H.; SALIMI, M.; ROSHANDEL, E. Relation human leukocyte antigen-A, B, DRB1 alleles and haplotypes with acute leukemia in the Iranian population. **Gene Reports**, [s. l.], v. 23, p. 101112, jun. 2021. DOI 10.1016/j.genrep.2021.101112.

MIRZAZADEH, S.; BEMANI, P.; HALIMI, H.; SANAEI, M. N.; KARAMI, N.; RAMZI, M.; FARJADIAN, S. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors and their cognate HLA class I ligands with susceptibility to acute myeloid leukemia in Iranian patients. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 11456, 15 jul. 2023. DOI 10.1038/s41598-023-38479-x.

MISHRA, V. C.; DESHPANDE, T.; GUPTA, N.; DORWAL, P.; CHANDRA, D.; RAINA, V.; SHARMA, G. Frequency analysis of HLA-B allele in leukemia patients from a North Indian population: A case-control study. **Meta Gene**, [s. l.], v. 27, p. 100842, fev. 2021. DOI 10.1016/j.mgene.2020.100842.

MORSI, M.; ELGHARBAWY, M.; HAMED, N.; MAMDOUH, H.; ARAFA, S. HLA DRB1 alleles in association with acute and chronic myeloid leukemia and evaluation of their role as markers for selection of the line of treatment. **Egyptian Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 37–42, 1 jul. 2022. DOI 10.21608/ejmm.2022.247182.

NELDE, A.; SCHUSTER, H.; HEITMANN, J. S.; BAUER, J.; MARINGER, Y.; ZWICK, M.; VOLKMER, J.-P.; CHEN, J. Y.; STANGER, A. M. P.; LEHMANN, A.; APPIAH, B.; MÄRKLIN, M.; RÜCKER-BRAUN, E.; SALIH, H. R.; ROERDEN, M.; SCHROEDER, S. M.; HÄRING, M.-F.; SCHLOSSER, A.; SCHETELIG, J.; SCHMITZ, M.; BOERRIES, M.; KÖHLER, N.; LENGERKE, C.; MAJETI, R.; WEISSMAN, I. L.; RAMMENSEE, H.-G.; WALZ, J. S. Immune Surveillance of Acute Myeloid Leukemia Is Mediated by HLA-Presented Antigens on Leukemia Progenitor Cells. **Blood Cancer Discovery**, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 468–489, 1 nov. 2023. DOI 10.1158/2643-3230.BCD-23-0020.

PATIROGLU, T.; AKAR, H. H. Relationships of Human Leukocyte Antigen-A, -B, -DRB1 Alleles, and Haplotypes in 129 Ethnic Turkish Patients With Acute Myeloblastic Leukemia. **Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 195–199, 1 ago. 2015. DOI 10.1309/LML8DSRKTFUO27RM.

RONG, Z.-X.; WEI, W.; ZENG, Q.; CAI, X.-T.; WANG, Y.-Y.; WANG, J.; LUO, H.-S.; XIAO, L.-S.; LIN, J.-R.; BAI, X.; ZHANG, Y.-P.; HAN, D.-D.; DONG, Z.-Y.; WANG, W.; WU, D.-H.; MA, S.-C. HLA diversity unveils susceptibility and organ-specific occurrence of second primary cancers: a prospective cohort study. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 443, 8 out. 2024. DOI 10.1186/s12916-024-03676-6.

RÜCKER-BRAUN, E.; FALK, B.; BALDAUF, H.; MASSALSKI, C.; SCHÄFER, G.; ALTMANN, H.; SAUTER, J.; SOLLOCH, U. V.; LANGE, V.; EGGER-HEIDRICH, K.; KUNADT, D.; STÖLZEL, F.; RÖLLIG, C.; MIDDEKE, J. M.; VON BONIN, M.; THIEDE, C.; SCHMIDT, A. H.; BORNHÄUSER, M.; SCHETELIG, J.; HEIDENREICH, F. Protective effects for HLA-B*40:01 and C*03:04 in NPM1-mutated AML: result of a large HLA association study. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 16, p. 1571508, 10 jun. 2025. DOI 10.3389/fimmu.2025.1571508.

SAYAD, A.; AKBARI, M. T.; OSTADALI, M.; HAMIDIEH, A. A.; ARSANG-JANG, S.; HAJIFATHALI, A.; GHAFOURI-FARD, S.; TAHERI, M. Comprehensive assessment of association between HLA polymorphisms and acute leukemia in Iranian population. **Gene Reports**, [s. l.], v. 19, p. 100674, jun. 2020. DOI 10.1016/j.genrep.2020.100674.

SHEN, M.; LINN, Y.-C.; REN, E.-C. KIR-HLA profiling shows presence of higher frequencies of strong inhibitory KIR-ligands among prognostically poor risk AML patients. **Immunogenetics**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 133–144, fev. 2016. DOI 10.1007/s00251-015-0888-4.

SHIINA, T.; KULSKI, J. K. HLA Genetics for the Human Diseases. *In*: MATSUMOTO, M. (org.). **Basic Immunology and Its Clinical Application**. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024. v. 1444, p. 237–258. DOI 10.1007/978-981-99-9781-7_16.

SOLANKI, H.; MISHRA, V. C.; TIWARI, A. K.; KAKKAR, N.; VASHISHT, N.; RAINA, V.; SHARMA, G. Human leukocyte antigen associations with acute leukemia: An indian perspective. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, [s. l.], v. 41, n. 06, p. 850–858, nov. 2020. DOI 10.4103/ijmpo.ijmpo_195_20.

VAN DER PLOEG, K.; LE LUDUEC, J.-B.; STEVENSON, P. A.; PARK, S.; GOOLEY, T. A.; PETERSDORF, E. W.; SHAFFER, B. C.; HSU, K. C. HLA-A alleles influencing NK cell function impact AML relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood Advances**, [s. l.], v. 4, n. 19, p. 4955–4964, 13 out. 2020. DOI 10.1182/bloodadvances.2020002086.

VARBANOVA, V. P.; MIHAILOVA, S.; NAUMOVA, E.; MIHAYLOVA, A. P. Certain Killer immunoglobulin like receptor (KIR)/ KIR HLA class I ligand genotypes influence NK antitumor activity in acute myelogenous leukemia but not in acute lymphoblastic leukemia. A case control leukemia association study. **Turkish Journal of Hematology**, [s. l.], 23 jul. 2019. DOI 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0079.

WANG, L.; LI, D.; WANG, J.; JING, Y.; WANG, Z.; JIA, Y.; DEPARTMENT OF HLA, BEIJING RED CROSS BLOOD CENTER, BEIJING 100088, CHINA. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles associated with different hematological diseases in Chinese population. **Blood&Genomics**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 113–120, 2021. DOI 10.46701/BG.2021022021116.

YOON, J. Acute Myeloid Leukemia Is a Disease Associated with HLA-C3. **Acta Haematologica**, [s. l.], v. 133, n. 2, p. 164–167, 2015. DOI 10.1159/000365436.

ANEXO A - Caracterização dos estudos incluídos

Quadro 1 - Síntese das principais características dos artigos analisados

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Rücker-Braun <i>et al.</i> , 2025)	Alemanha	Investigar a associação entre alelos HLA classe I e mutações em NPM1/DNMT3A na LMA	Caso-controle; N = 1.689 (LMA) + 51.890 (controles); Genotipagem de alta resolução (Illumina, amplicon-based)	B40:01 e C03:04 ↓ em LMA NPM1-mutada (efeito protetor); A02:01 e B15:01 ↓; B18:01 ↑ (risco)	Alelos HLA-B40:01 e HLA-C03:04 podem atuar como protetores; potenciais alvos em imunoterapia	Sem validação funcional; ausência de correlação clínica; subgrupos reduzidos; necessidade de confirmação em outras populações
(Gong <i>et al.</i> , 2025)	China	Analisar se blocos e haplótipos HLA explicam melhor a associação com LMA do que alelos isolados	Caso-controle; N = 1623 (LMA) + controles; Sequenciamento de Nova Geração (NGS)	Alelos ↑: A11:01, C01:02, DRB1*09:01, DQA1*03:01; blocos significativos HLA-B15:02, C08:01 e DRB1*12:02, DQB1*03:01	Blocos e haplótipos explicam melhor as diferenças de HLA em AML do que alelos isolados, com implicações para risco, prognóstico e transplante	Divergências entre populações: heterogeneidade e tamanho amostral; necessidade de integrar dados genéticos e imunológicos
(Laflamme <i>et al.</i> , 2025)	Canadá	Replicar a associação entre variantes no locus HLA-DQA2 e risco de LMA, em subgrupos com citogenética normal e mutação em NPM1	Caso-controle; N = 567 (LMA) 1.865 (controles); Imputação genotípica a partir de WGS	Alelo G de rs3916765 (HLA-DQA2) ↑ risco de LMA-CN e tem efeito maior em mutação NPM1; também associado à HLA-DOB e HLA-DQA2	Variantes comuns no locus HLA são fatores de risco confirmados para LMA, com efeito ampliado em NPM1-mutada	Mecanismos biológicos exatos desconhecidos; limitação metodológica; função imune pouco explorada; relação com resposta ao tratamento incerta
(EINahass <i>et al.</i> , 2024)	Egito	Estimar frequências de alelos e haplótipos HLA e investigar possíveis associações entre esses alelos e distúrbios hematológicos	Caso controle; N = 466 (LMA) + 4450 (controles); PCR-SSO	DRB1*07:01 ↑ risco de LMA; DRB1*01:02 e DR1 ↓ (proteção)	Distribuição dos alelos HLA influencia predisposição genética; estratégias de transplante e criação de registro nacional de doadores	PCR-SSO em vez de sequenciamento; desproporção entre loci tipados, alta consanguinidade; ausência de dados longitudinais sobre evolução clínica

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Habour Nouar <i>et al.</i> , 2024)	Argélia	Avaliar a associação entre alelos HLA-B e o risco de leucemia aguda	Caso-controle; N = 111 (LMA) + 293 (controles); PCR-SSP	HLA-B27 e HLA-B58 ↑ em LMA; resposta à quimioterapia semelhante entre grupos	HLA-B27 e HLA-B58 podem ser fatores de predisposição à leucemia aguda	Amostras maiores e populações diversas são necessárias para confirmar e ampliar os achados
(Güleç; Arslan, 2023)	Turquia	Investigar a correlação entre alelos HLA em leucemias agudas, para identificar possíveis marcadores de risco ou proteção	Caso-controle; N = 431(LMA) + 564 (controles); Genotipagem por PCR-SSOP, Sanger e NGS	HLA-A32 ↑ em LMA (predisposição); HLA-B55 e B14 ↓ (proteção); nenhuma associação relevante com HLA classe II	HLA pode atuar como marcador genético de risco ou proteção em leucemias agudas.	Não há consistência em um alelo específico; necessidade de coortes maiores, com subgrupos e alta resolução molecular
(El Achkar <i>et al.</i> , 2023)	Líbano	Avaliar a frequência de alelos HLA I e II em LMA e compará-los à população saudável	Caso-controle; N = 121 (LMA) + controles; SSO-Luminex	A03, A25 e A74 associados à predisposição; HLA-B15 e DRB1*03 com efeito protetor; DRB1*12 associado a maior risco	Alelos HLA influenciam risco ou proteção à LMA, evidenciando a importância da diversidade genética na doença	Amostra reduzida, falta de análise alélica detalhada (NGS), necessidade de integrar HLA com receptores KIR
(Mirzazadeh <i>et al.</i> , 2023)	Irã	Verificar a associação entre genes/receptores KIR e alelos HLA-I com a suscetibilidade à LMA	Caso-controle; N = 181 (LMA) + 181 (controles); PCR-SSP	Alelos/genótipos protetores: HLA-A Bw4, HLA-A*11 e C1/C2; iKIR/HLA-I (protetor) aKIR/HLA-I (risco)	Combinações inibitórias protegem contra LMA, enquanto ativadoras aumentam o risco;	Escassez de estudos regionais; necessidade de pesquisas funcionais para aplicação clínica (seleção de doadores NK)
(Albalawi <i>et al.</i> , 2023)	Arábia Saudita	Averiguar a associação entre genes KIR, alelos HLA-C1/C2 e a susceptibilidade à LMA	Caso-controle; N = 100 (LMA) + 114 (controles); PCR-SSP	C1/C2 isolados: sem associação com LMA; KIR + C1/C2: combinações protetoras (KIR2DL3 + C1+), e de risco (2DL2+/2DS2+/C1+)	Certos genótipos KIR e suas combinações com HLA-C1/C2 podem influenciar o risco ou a proteção contra LMA, com potencial papel preditivo	Ausência de associação direta de HLA-C1/C2 isoladamente; não foram analisados outros alelos HLA nem impacto clínico

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Cianga <i>et al.</i> , 2023)	Romênia	Investigar o perfil imunofenotípico de células NK e a distribuição de haplótipos KIR/HLA-C em LMA	Transversal/ Caso-controle; N = 20 (LMA) + controles; PCR-SSP	KIR AA ↑, além de maior presença do HLA-C2 ; a combinação HLA-C2 + KIR AA associou-se a cariótipos complexos	A associação de HLA-C2 com KIR AA pode contribuir para predisposição à LMA e para um perfil imunológico menos eficiente contra o tumor	Amostra pequena; ausência estatística isolada para HLA-C; estudo restrito ao sangue periférico, sem correlação direta com prognóstico ou resposta terapêutica
(Wang <i>et al.</i> , 2021)	China	Explorar a associação entre polimorfismos dos alelos HLA-A, -B, -C, -DRB1 e -DQB1 e diferentes doenças hematológicas	Caso-controle; N = 766 (LMA) + 6.0000 (controles); Genotipagem de alta resolução por SBT e confirmação por PCR-SSO	Alelos ↑ (risco): A02:01, B44:02, C07:01, DRB1*12:01, DRB1*14:01 e DQB1*06:02; Alelos ↓ (proteção): A11:01, A33:03, B58:01, C03:02, DRB1*03:01, DQB1*02:01 e DQB1*05:02	HLA influencia a suscetibilidade e proteção em LMA, oferecendo pistas para compreender a patogênese e apoiar pesquisas futuras em imunogenética e transplante	Falta de estudos funcionais dos alelos; limitação de trabalhos prévios com baixa resolução; necessidade de coortes multicêntricas/ étnicas para validação
(Kazemi <i>et al.</i> , 2021)	Irã	Investigar as frequências dos alelos HLA classe I e II em neoplasias hematológicas e compará-las com controles saudáveis	Caso-controle; N = 179 (LMA) + 500 (controles); PCR-SSP	LMA: DQB1*04 ↑ (risco); DQB1*02 ↓ (proteção)	Alelos HLA podem atuar como fatores de risco ou de proteção em diferentes neoplasias hematológicas	Necessidade de estudos multicêntricos e meta-análises em diferentes populações para confirmar os achados
(Mirfakhraie <i>et al.</i> , 2021)	Irã	Avaliar a frequência de alelos e haplótipos HLA (A, B, DRB1) em leucemias agudas	Caso-controle; N = 69 (LMA) + 230 (controles); SSP-PCR	A02, B13, B50, DRB1*07 e haplótipo A02/B52/DRB1*15 ↑ em LMA (risco); A11, A24, A33, DRB1*16 e B35 ↓ (efeito protetor)	Alguns alelos e haplótipos HLA podem atuar como fatores de suscetibilidade ou proteção para LMA	Amostra limitada; restrição geográfica (população iraniana); necessidade de replicação em coortes maiores e diversas etnias

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Lin <i>et al.</i> , 2021)	Reino Unido, Alemanha, França, Espanha, Hungria, Áustria, Itália e Dinamarca	Identificar loci genômicos de suscetibilidade à LMA e avaliar o papel do HLA e de genes relacionados na etiologia da doença	Caso-controle; N = 4.018 (LMA) + 10.488 (controles); Imputação de alelos por SNP2HLA	Quatro loci de suscetibilidade; HLA-DQB1*03:02, HLA-DQA1*03:01 sub-representados em pacientes, sugerindo efeito protetor	Variações genéticas (região HLA-DQA2) influenciam a LMA, confirmando a heterogeneidade genética entre os subtipos	Necessidade de estudos funcionais; investigações em populações não europeias para aumentar a generalização dos achados
(Solanki <i>et al.</i> , 2020)	Índia	Analisar a frequência de alelos HLA em pacientes com leucemia aguda e compará-los com controles saudáveis	Caso-controle; N = 324 (LMA) + 1.000 (controles); PCR-SSOP	B39, C07 ↑ em LMA (risco); C01 ↓ (efeito protetor)	Associações tanto positivas quanto negativas, entre alelos HLA e o desenvolvimento de leucemia aguda e LMA	Não avaliou subtipos de alta resolução dos alelos; precisa de estudos multicêntricos e maiores
(Cao <i>et al.</i> , 2020)	China	Investigar a associação entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes HLA-DP/DQ e risco de LMA	Caso-controle; N = 545 (LMA) + 1.034 (controles); Genotipagem dos SNPs (TaqMan allelic discrimination assay)	HLA-DP (rs3077 e rs9277535) e HLA-DQ (rs7453920) com um risco aumentado de LMA; houve efeito dose-dependente	HLA-DP e HLA-DQ são regiões candidatas de suscetibilidade para LMA; SNPs nesses loci está ligada ao desenvolvimento da doença	Amostra limitada; necessidade de estudos funcionais adicionais para esclarecer mecanismos biológicos
(Sayad <i>et al.</i> , 2020)	Irã	Realizar uma avaliação abrangente da associação entre polimorfismos do HLA e leucemias agudas	Caso-controle; N = 76 (LMA) + 90 (controles); PCR-SSP	Alelos HLA-A, -B e -DRB1 (sem associação); Haplótipos exclusivos em LMA: A26-B38-DRB1*13	Haplótipos, mais que alelos isolados, parecem influenciar a suscetibilidade à leucemia aguda na população iraniana	Não identificou alelos isolados associados ao risco; necessidade de estudos maiores e multicêntricos para confirmação
(Van Der Ploeg <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos	Avaliar impacto dos alelos HLA-A (A24, A32) na função das células NK e risco de recaída da LMA após transplante alogênico	Coorte; N = 1.729 (LMA, 604 incluídos na análise principal); Genotipagem molecular	HLA-A24 + doador KIR3DL1* = risco aumentado de recaída; HLA-A32 com efeito inibitório	A24 e A32 modulam células NK e a interação HLA-KIR deve ser considerada na seleção de doadores	Frequência baixa de A32; necessidade de coortes maiores e melhor compreensão da expressão dos alelos HLA-A

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Varbanova <i>et al.</i> , 2019)	Bulgária	Identificar associação entre receptores KIR, ligantes HLA classe I e suas combinações na suscetibilidade a leucemias	Caso-controle; N: 17 (LMA) + 126 (controles); PCR-SSP	HLA-BBw4 homozigoto e HLA-Bw4Thr80 ↑ (risco) em LMA; o genótipo KIR3DL2(+)/HLA-A3/11(-) ↑ (risco)	Polimorfismos herdados de ligantes KIR/HLA influenciam a suscetibilidade à LMA	Amostra pequena; heterogeneidade do grupo; mecanismos funcionais da interação KIR/HLA ainda não elucidados
(Kuželová <i>et al.</i> , 2018)	República Tcheca, Alemanha e Polônia	Analisar a associação entre tipos de HLA classe I e a prevalência/prognóstico de pacientes com LMA mutada em NPM1	Coorte; N = 398 (LMA); métodos sorológicos (maioria) e moleculares	A02, B07, B40 e C07 menos frequentes em NPMc+ (protetores); B07 e C07:01 melhor sobrevivida (sem FLT3-ITD)	A resposta imune mediada por células T pode contribuir para o melhor prognóstico em LMA NPM1-mutada	Não está claro se o alvo imune é o NPM1 mutado ou proteínas associadas; replicar os achados em coortes independentes e homogêneas
(Shen; Linn; Ren, 2016)	China	Avaliar a associação entre o perfil KIR-HLA e o desenvolvimento, subtipos clínicos e prognóstico da LMA	Caso-controle; N = 206 (LMA) + 208 (controles); Tipagem baseada em sequência (SBT)	HLA-C2 e HLA-Bw4-80I ↑ (risco poor); HLA-Bw4-80T ↑ (risco favorável); subtipo M5 teve mais haplótipos B em comparação a M3	KIR-HLA influencia a suscetibilidade, o subtipo e o risco prognóstico da LMA, mostrando papel importante da imunogenética na doença	Ausência de validação funcional direta da interação KIR-HLA em células NK; coorte restrita limitando a generalização para outras populações
(Patiroglu; Akar, 2015)	Turquia	Determinar a frequência de alelos e haplótipos HLA (classe I e II) em pacientes com LMA	Caso-controle; N = 129 (LMA) + 126 (controles); PCR-SSOP	A23, A68, B13, B40, DRB1*01 ↓ (proteção); DRB1*15 ↑ (risco); A01/B08/DRB1*03 haplótipos ↑ (risco); homozigose: A01 e A02 ↑ (risco)	Alelos, haplótipos e homozigose específicos podem atuar como fatores de risco ou proteção na LMA	Ausência de marcador universal; inconsistências dos estudos; necessidade de coortes maiores e em diferentes populações

Autor (ano)	Origem da população	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão	Lacunas
(Yoon, 2015)	Coreia	Investigar a associação de alelos/haplótipos de HLA com a LMA e seus subtipos clínicos e biológicos	Caso-controle; N = 415 (LMA) + 2.000 (controles); Genotipagem por INNO-LiPA DNA typing kit	C3 associado à LMA e a remissão incompleta; Haplótipo HLA-C3/B62 associado a pior prognóstico	HLA-C3 pode atuar como marcador genético e prognóstico na LMA, nos subtipos AML-M4 e del(9) piores desfechos clínicos	Não avaliou diversidade populacional ou mecanismos funcionais do papel do HLA-C3 na patogênese da LMA

Fonte: Elaboração própria, 2025.