



Associação de aspectos genéticos com a evolução e severidade de pacientes com COVID-19

**Paulo Vitor Perminio Carvalho¹; Paula Carraro Eduardo de Castro¹;
Rafael Angelo Pinto de Souza¹; Guilherme Maciel da Cunha Lopes¹;
Eduardo Fernandes Portes¹; Caio Miranda Oliveira¹;
Júlia Camões Diógenes Gadelha¹; Daniel Escorsim Machado¹**

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

daniel.machado@foa.org.br

<https://orcid.org/0000-0001-6492-0269>

<https://orcid.org/0000-0002-9447-5992>

<https://orcid.org/0000-0003-3955-3449>

<https://orcid.org/0000-0002-5654-3579>

<https://orcid.org/0000-0002-8445-0345>

<https://orcid.org/0000-0003-3495-389X>

<https://orcid.org/0000-0002-8079-5047>

<https://orcid.org/0000-0002-2640-8579>

Resumo: A COVID-19 foi responsável por uma das maiores pandemias da humanidade causando diversos óbitos. Neste artigo, analisamos a possibilidade de alguns genes terem associação com a severidade da doença e com a evolução clínica de pacientes infectados. Foi realizada uma revisão de literatura por meio de pesquisa minuciosa em artigos científicos de bancos de dados Pubmed e Scielo, utilizando-se os descritores “ABO Blood-Group System” and “COVID-19”, “HLA-G Antigens” and “COVID-19”, “Angiotensin-Converting Enzyme 2” and “COVID-19”, “Cathepsin B” and “COVID-19”, “Cathepsin L” and “COVID-19” e o Conceito Suplementar “TMPRSS2 protein, human” and “COVID-19” (6 buscas), todos com “Mesh Term” e filtrados por “Clinical Trial”; “Randomized Controlled Trial”; “Case Reports”; “Observational Study” dos últimos 5 anos. Foram obtidos 119 resultados no Pubmed e nenhum na Scielo, sendo selecionados 17 artigos. Os critérios de seleção dos artigos foram: artigos que apresentavam ligação de genes com agravamento ou melhora do quadro clínico, artigos que continham a evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 associada a fatores genéticos, artigos que não abordassem tratamentos. Nestes artigos, destacaram-se 6 genes (ACE2, TMPRSS2, CTSL, CTSB, HLA-DRB1, ABO) com forte associação aos agravos da doença. Em suma, concluiu-se que há evidência de associação entre os genes pesquisados e a virulência da COVID-19, entretanto é necessário que mais estudos sejam feitos para elucidar a interferência da expressão destes genes no processo fisiopatológico da doença, a fim de auxiliar na prevenção e terapêutica de possíveis populações geneticamente vulneráveis aos desfechos graves.

Palavras-chave: COVID-19. ABO Blood-Group System. Angiotensina 2. HLA-DRB1 Chains. Cathepsin.



INTRODUÇÃO

Os aspectos genéticos relacionados aos princípios de hereditariedade são de suma importância para o processo evolutivo das espécies. Nesse viés, a genética é uma ciência que tem como objetivo expor, a partir do sequenciamento do genoma humano, a forma como o princípio da hereditariedade pode interferir na etiologia das doenças humanas. (BORGES-OSÓRIO,2013)

A COVID-19 é uma doença causada por um coronavírus causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) que surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e desde então vêm sendo responsável por diversos óbitos e pelo desenvolvimento de infecções respiratórias que podem evoluir com diferentes intensidades e gravidades de acordo com as particularidades de cada paciente, que inclui as particularidades genéticas. Dessa forma, o objetivo deste artigo é compreender as variabilidades de genes específicos que são causadores de mecanismos fisiopatogênicos incomuns na evolução do quadro de pacientes contaminados com o vírus SARS-CoV-2. Deste modo, a partir do estudo e mapeamento de quais genes são os mais relevantes no quadro clínico da COVID-19, é possível que sejam identificados padrões que possam ser utilizados para o entendimento individualizado do tratamento e prevenção da doença em indivíduos que possam ter predisposição genética para o desenvolvimento de quadros graves de SARS-CoV-2. (FRICKE-GALINDO, 2021)

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura utilizando dados extraídos a partir de pesquisas nos bancos de dados Pubmed e Scielo, os quais somente o Pubmed apresentou resultados. Neste trabalho, foram encontrados artigos por meio dos descritores “ABO Blood-Group System” and “COVID-19”, “HLA-G Antigens” and “COVID-19”, “Angiotensin-Converting Enzyme 2” and “COVID-19”, “Cathepsin B” and “COVID-19”, “Cathepsin L” and “COVID-19” e o Conceito Suplementar “TMPRSS2 protein, human” and “COVID-19” (6 buscas), todos com “Mesh Terms” e filtrados por “Clinical Trial”; “Randomized Controlled Trial”; “Case Reports”; “Observational Study” dos últimos 5 anos. De um universo de 119 artigos, foram selecionados 17 artigos. Os critérios de



seleção dos artigos foram: artigos que apresentavam ligação de genes com agravamento ou melhora do quadro clínico, artigos que continham a evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 associada a fatores genéticos, artigos que não abordassem tratamentos. Dos 17 encontrados, 3 foram do descritor "Angiotensin-Converting Enzyme 2" (17,6%), 4 do descritor "ABO Blood-Group System" (23,5%), 3 correspondentes do "HLA-G Antigens" (17,6%), e 7 compartilhados dos descritores "Cathepsin B" e "Cathepsin L" (41,1%).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento explosivo do número de casos durante a pandemia fez com que houvesse uma busca por desvendar os padrões de desenvolvimento da doença e agravamento dos casos de COVID. Em um estudo de coorte realizado em 799 pacientes no Hospital Tongji em Wuhan foi constatado, que dos 113 pacientes que vieram a óbito em casos graves, 100% deles apresentaram complicações como Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, 77% apresentaram lesões cardíacas agudas e 49% insuficiência cardíaca, 25 % evoluíram com lesão renal aguda e 20% para encefalopatia hipóxica (Chen et al., 2021). Com isso, o campo da genética iniciou uma busca por conexões entre a COVID-19 e a sua progressão nos pacientes de forma a investigar quais genes seriam os responsáveis pela maior suscetibilidade a complicações.

Inicialmente o principal foco das buscas foi nos genes responsáveis pela expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), visto que essa enzima ligada a receptores celulares forma o complexo de ligação do SARS-CoV-2 pela ação em conjunto com a protease ativadora Serina Protease Transmembrana Tipo II (TMPRSS2). Deste modo, a associação primária seria de que: "maior expressão de ACE2, maior multiplicação viral", entretanto, contrariando a lógica de adesão viral, os dados agregados não detectaram nenhuma relação padronizada lógica que poderia ser notada como possível método de tratamento ou identificação de potenciais novos grupos de risco. Eventualmente os estudos demonstraram uma correlação entre um aumento da gravidade em pacientes que apresentavam em seu genoma polimorfismos dos genes ACE2 e de TMPRSS2 (quadro 1), principalmente um aumento da propensão de complicações cardíacas e pulmonares, corroborando com



a ideia inicial de que esses genes estariam ligados com a severidade da doença, mas não de uma forma padronizada e sim em grupos específicos.

Os mecanismos de adesão viral identificados também foram foco das tentativas de compreensão da fisiopatologia da COVID. As proteases TMPRSS2 foram alvo para entender e explicar a maior predisposição e fatores de risco em pacientes com câncer e do sexo masculino, entretanto, mesmo em células chamadas de TMPRSS2 negativas, que não possuem essa protease, e em células com menor expressão de TMPRSS2 como os cardiomiócitos, ainda houve infecção por SARS-CoV-2 e até mesmo aumento na susceptibilidade dessas células. Ao analisar os dados principalmente dos cardiomiócitos infectados, foi averiguado que a diminuição da sensibilidade da protease TMPRSS2 foi de certa forma compensada pela presença aumentada de Catepsinas B e L em cardiomiócitos, que irão cumprir a mesma função da TMPRSS2 como protease celular agindo como ativadoras e serão parte do processo de infecção inicial pelo SARS-CoV-2. Todavia, não existem dados os suficientes para comprovar que esse mecanismo de mobilização das catepsinas pelos cardiomiócitos seja algo fisiológico e natural de todo os indivíduos, apenas pode-se especular que as catepsinas B e L (Quadro 1) estejam mais presentes em indivíduos que apresentam polimorfismos únicos em TMPRSS2 do que em indivíduos que expressam esse gene de forma natural. Sob esse ponto de vista é possível estabelecer uma relação entre a expressão de catepsinas e o desenvolvimento de complicações, principalmente cardíacas, isso se dá devido a sua presença aumentada em cardiomiócitos de pacientes susceptíveis, criando assim um possível alvo terapêutico para esses pacientes.



Quadro 1 – Quadro de informações genéticas de ACE2, TMPRSS2 e CATEPSINAS

GENES (SÍMBOLO)	LOCUS GÊNICO	FUNÇÃO	RELAÇÃO COM A COVID-19	AUTORES (ARTIGOS ENCONTRADOS NOS BANCOS DE DADOS)
ACE2	Xp22.2	A codificação desse gene gera as proteínas da família das enzimas conversoras de angiotensina 2.	Os receptores ACE2 codificados por esse gene são os responsáveis pela adesão do vírus nas células através da ligação com a proteína viral SPIKE.	Yuan Hou et al, 2020
TMPRSS2	21q22.3	Este gene codifica uma protease transmembrana da família das serinas (TMPRSS2).	A TMPRSS2 é responsável pela ativação da proteína SPIKE junto do receptor ACE2, favorecendo os processos de adesão e fusão do vírus na célula.	Yuan Hou et al, 2020 Yang et al, 2021
CTSB	8p23.1	Gene responsável por codificar uma pré proteína da família das proteases, a Catepsina B, que é uma enzima lisossomal expressa na membrana principalmente de cardiomiócitos.	A Catepsina B exerce na infecção pelo SARS-CoV-2 uma função bem semelhante a TMPRSS2 como protease transativadora do complexo ACE2-Proteína SPIKE Viral, com maior importância na infecção de cardiomiócitos em comparação as outras células que apresentam o receptor ACE2.	Yang et al, 2021 Navaratnarajah et al, 2021
CTSL	9q21.33	A Catepsina L é uma cisteína proteinase lisossomal codificada pelo Gene CTSL.	Exerce função de protease transativadora nos processos de fusão viral na COVID-19.	Yang et al, 2021 Navaratnarajah et al, 2021 Zhao et al, 2021

FONTE: Autores.

Assim como era pensado acerca da função do ACE 2 nos processos patológicos da doença, também foi averiguado uma possível correlação entre os Genes do Sistema ABO (Quadro 2) e as complicações no processo infeccioso pelo SARS-CoV-2. Inicialmente acreditava-se que os pacientes pertencentes ao grupo sanguíneo “A” eram mais propensos a desenvolver sintomas graves, enquanto os pacientes do grupo “O” teriam mais efeito protetivos em comparação. Contudo, o que inicialmente era uma hipótese do envolvimento do Sistema ABO com o prognóstico da COVID-19 foi



refutado por outros estudos que averiguaram que não se pode estabelecer nenhuma relação entre as taxas de mortalidade e morbidade e o tipo sanguíneo do paciente. Os genes responsáveis pela codificação do tipo sanguíneo, portanto, não teriam nenhuma influência na sintomatologia da COVID-19. No entanto, durante um estudo que buscava entender a possibilidade dessa relação, foi detectado um outro dado interessante sobre mutações nos alelos do Antígeno Leucocitário Humano e o prognóstico da COVID. O Gene HLA-DRB1 (Quadro 2) é responsável por codificar uma subunidade do complexo de histocompatibilidade classe 2 no ser humano (MHC-2), que está expresso em células do sistema imune em específico as células apresentadoras de antígenos (APC), que são de suma importância para os processos infecciosos do SARS-CoV-2.

No que tange as alterações genéticas e o avanço da doença dentro do corpo humano, em um dos estudos foram verificadas as funções de alguns alelos diferenciais presentes no gene HLA. Os portadores dos alelos HLA classe II DRB1*01:01 e HLA classe I B*35:01; DRB1 *03:01, quando comparados aos não portadores desses alelos, possuem uma duração da doença menor, o que caracteriza esses alelos como protetores independentes da idade ou outros fatores de risco. Além disso, o estudo também mapeia outros alelos do mesmo gene HLA que funcionariam de forma contrária aos alelos protetores supracitados. Os pacientes analisados que são portadores de alelos de classe 2 DQB1 *03:02 e classe I B*15:01 tendem a ter a duração da doença aumentada. Essas diferenças na duração ocorrem devido ao número de ligações peptídicas entre o complexo de histocompatibilidade e as proteínas virais, sendo que cada alelo codifica uma quantidade diferente desses peptídeos, desta forma, os alelos denominados protetores codificam mais peptídeos que possuem afinidade com as proteínas virais do SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, a resposta imune do indivíduo portador será mais efetiva, o que corrobora com um menor curso da doença.



Quadro 2 – Quadro de informações genéticas de HLA-DRB1 e ABO

GENES (SÍMBOLO)	LOCUS GÊNICO	FUNÇÃO	RELAÇÃO COM A COVID-19	AUTORES (ARTIGOS ENCONTRADOS NOS BANCOS DE DADOS)
HLA-DRB1	6p21.32	Gene Antígeno Leucocitário Humano, responsável por codificar parte do complexo de histocompatibilidade de classe 2 (MHC-2) presente nas células apresentadoras de antígenos.	Certos alelos desse gene podem apresentar características diferentes quanto ao curso da doença no indivíduo que os possua. Esses alelos codificam peptídeos do MHC-2 que podem ter maior ou menor afinidade na ligação com as proteínas virais do SARS-CoV-2.	Fischer et al, 2021
ABO	9q34.2	Codifica as proteínas responsáveis pela classificação da tipagem sanguínea no Sistema ABO.	Não apresenta dados suficientes que comprovem uma relação do tipo sanguíneo com a gravidade da COVID-19.	Ali Almadhi et al, 2021 Kander et al, 2022

FONTE: Autores.

CONCLUSÕES

É possível inferir que existe uma relação da genética individual e a evolução da doença, destacando os genes ACE2, TMPRSS2, CTSB, CTSL, HLA-DRB1 e ABO. Além disso, podem existir outros genes responsáveis por interferir diretamente no prognóstico da COVID-19, sendo de suma importância que sejam identificados e estudados. Com isso, novas medidas de prevenção e terapêutica podem ser desenvolvidas para uma melhora do quadro clínico das populações geneticamente vulneráveis aos desfechos graves.

REFERÊNCIAS

1. BORGES-OSÓRIO, Maria Regina L.; ROBINSON, Wanyce M. **Genética Humana**. 3. Ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013. Bibliografia: p. 8-12 ISBN 9788565852906



2. CHEN, T. et al. “Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.” **BMJ (Clinical research ed.)** Inglaterra v. 368 p.1. 26 Mar. 2020, doi:10.1136/bmj.m1091 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091> Acesso em: 22 de abril de 2022.

3. FRICKIE-GALINDO, I. Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. **Frontiers**, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.622176/full>. Acesso em 23 abril de 2022