

Aspectos genéticos da patogênese e suscetibilidade à COVID-19

Samuel Goldenberg¹

-
- ¹ Tem doutorado em Biologia Molecular, é pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), membro da Academia Brasileira de Ciências (ABC), pesquisador 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e foi presidente da Sociedade Brasileira de Genética e da Sociedade Brasileira de Protozoologia.

GOLDENBERG, S. Aspectos genéticos da patogênese e suscetibilidade à COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.003>.

Introdução à COVID-19

Desde a descrição da doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 – a COVID-19 –, em dezembro de 2019 na China (LI, Q et al., 2020; ZHU et al., 2020), houve uma avalanche de publicações científicas abordando vários aspectos desta agora pandemia. (MENG et al., 2020) Um ponto instigante desde o início da pandemia do novo coronavírus, foi a prevalência de casos mais graves em idosos e portadores de comorbidades, sendo observada uma baixa taxa de infecção sintomática em crianças e uma menor taxa de mortalidade na população abaixo de 40 anos. (CHEN et al., 2020)

Outro aspecto curioso da COVID-19 é a plêiade de sintomas distintos que podem acometer os indivíduos infectados (JIANG et al., 2020), variando de tosse, perda de olfato e paladar, conjuntivite, diarreia e, nos casos mais graves, pneumonia aguda podendo haver um comprometimento sistêmico envolvendo outros órgãos como fígado, rim, intestinos e o cérebro.

Associado a esses fatores descritos, a doença apresenta uma distribuição heterogênea na população, havendo uma predominância de casos assintomáticos, um menor número de casos sintomáticos e entre estes uma pequena porcentagem que evolui

para uma sintomatologia grave, havendo necessidade de internação e cuidados intensivos, podendo resultar em óbito dos pacientes pelo comprometimento dos pulmões e/ou outros órgãos. (KOLIFARHOOD et al., 2020)

Mecanismo de infecção celular pelo SARS-CoV-2

O estudo do mecanismo de penetração nas células permitiu evidenciar que a proteína Spike (S) ancorada no envelope viral interage com o seu receptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE2) das células de humanos. (LUAN et al., 2020) Dessa maneira, mutações no gene da ACE2 poderiam modular a expressão do receptor ou a eficácia da interação com a proteína S e, conseqüentemente, a infecção viral. Um estudo realizado comparando a frequência alélica em amostras da China e de diferentes populações da Europa, África e Américas não permitiu identificar mutantes da ACE2 resistentes à ligação com a proteína S. (CAO et al., 2020)

Para que o vírus penetre na célula, deve haver um processamento do complexo proteína S-ACE-2, que consiste numa clivagem pela proteínase Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), de forma que o gene que codifica a TMPRSS2 também poderia ser um candidato envolvido na suscetibilidade à infecção. Um estudo feito com pacientes da Itália investigou a presença de variantes raras e a frequência de polimorfismo dos genes ACE2 e TMPRSS2, mas a comparação com dados de população asiática não permitiu associar o gene ACE2 com a severidade da doença. Todavia, os dados indicaram que o gene da proteinase TMPRSS2 poderia ser um modulador da infecção. Entretanto, resta ainda a comprovação experimental usando estudos com pacientes com diferentes formas clínicas da COVID-19. (ASSELTA et al., 2020)

Por outro lado, um estudo mais recente de variantes de ACE2 na Itália, com base em 7 mil exomas de cinco centros do Network of Italian Genomes (NIG), mostrou algumas mudanças inéditas na sequência de aminoácidos da proteína, que podem afetar a ligação proteica e a estabilidade e processamento do complexo com a ACE2, podendo afetar a internalização do vírus. Assim, poderia haver uma predisposição genética que explicaria as diferenças clínicas entre os indivíduos. (BENETTI et al., 2020)

Genética e suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2

Diante do quadro de espectros variáveis da COVID-19, surge o questionamento da existência de uma predisposição genética associada às diferentes manifestações clínicas da doença. (DARBEHESHTI; REZAEI, 2020) Perguntas como – por que apenas uma parte dos indivíduos infectados evolui para as formas graves, ou por que apenas algumas crianças evoluem para a forma grave, sendo a maioria delas assintomáticas, ou ainda, por que a evolução para quadros graves e óbitos são maiores em homens do que em mulheres –, apontam para a possibilidade de que fatores genéticos estejam envolvidas na suscetibilidade à COVID-19, seja conferindo resistência ou exacerbando a infecção, tal como descrito em outras viroses. Todavia, a despeito da grande quantidade de trabalhos focados na COVID-19, há poucos estudos sobre genes específicos envolvidos na suscetibilidade genética à doença. Sabemos que algumas comorbidades descritas, como diabetes e obesidade têm um componente genético.

O estudo da distribuição de pacientes infectados com o SARS-CoV-2 em função do grupo sanguíneo mostrou que indivíduos do grupo A apresentam um maior risco, enquanto indivíduos

do grupo O têm menor risco. (LI, J. et al., 2020) Essa é uma observação interessante pois a COVID-19 está associada com coagulopatia (TANG et al., 2020) e o risco de trombose é menor em pacientes do grupo sanguíneo O. Assim, indivíduos do grupo A devem ser alertados para uma maior predisposição a contrair a COVID-19 e ao maior risco de trombose se infectados.

A diferença de suscetibilidade de indivíduos a doenças infecciosas tem na resposta imune um componente importante. Os alelos do sistemas Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) são componentes importantes na apresentação de antígenos e, consequentemente, na resposta imune. Um estudo *in silico* mostrou a existência de alelos que poderiam ser associados a formas mais graves da COVID-19. (NGUYEN et al., 2020) Entretanto, por se tratar de um estudo unicamente computacional, há a necessidade de comprovação por dados experimentais, mas o mapeamento do sistema HLA poderia ser uma ferramenta útil na predição da gravidade de casos de COVID-19.

Um ponto que tem sido discutido é a influência da ancestralidade na pré-disposição à COVID-19. Em um editorial da *The BMJ*, é discutido que negros parecem ser mais afetados pela doença. (KHUNTI, 2020) Essa é uma questão importante, pois pode ser o reflexo de diferenças socioeconômicas. Determinar a base genética desse dado é importante, sobretudo para os países africanos. Um estudo com uma coorte de mais de 500 mil indivíduos do Biobanco do Reino Unido, com 669 pacientes positivos para de COVID-19, mostrou que descartados os eventuais fatores de interferência – *confounders* –, o risco da COVID-19 para negros é cerca de três vezes maior que para brancos, sendo observado que asiáticos também apresentavam maior risco que brancos. (KOLIN et al., 2020)

Uma observação geral da COVID-19 é que pacientes do sexo masculino são mais seriamente afetados, independentemente da prevalência ou da idade. (JIN et al., 2020; LA VIGNERA et al., 2020)

Indivíduos do sexo feminino mostram uma resposta imune, tanto inata quanto adaptativa, mais resistente a infecções virais do que indivíduos do sexo masculino, possivelmente pelo maior número de genes envolvidos na resposta imune nos dois cromossomos X que possuem. (KLEIN et al., 2020) Outro fator que pode estar envolvido é que o gene ACE2 está localizado nos cromossomos X. É interessante notar que o nível de ACE2 circulante, o receptor para o SARS-CoV-2, é maior em homens do que em mulheres e em pacientes diabéticos. (PATEL; VELKOSKA; BURRELL, 2020) Ainda mais, um estudo do perfil de expressão dos genes envolvidos na penetração do vírus – ACE2 e os genes da proteinase TMPRSS2 – mostrou que o gene ACE2 tem um grande número de variantes e que em machos as variantes são mais definidas e determinantes. Dessa forma, os machos, por serem hemizigotos, são mais suscetíveis que as fêmeas que são heterozigotas. (DARBANI, 2020) Um estudo dessas variantes e a busca de correlação com a severidade da COVID-19 poderá servir, no futuro, como um teste de prognóstico clínico.

Um aspecto da COVID-19, que chamou a atenção inicialmente na China e depois em outros países por onde a pandemia se alastrou, é que em crianças a doença raramente evolui para as formas mais graves, havendo uma maioria de casos assintomáticos ou formas brandas da virose. (LUDVIGSSON, 2020) O estudo da COVID-19 em crianças pode indicar caminhos para a melhor compreensão da patologia. Entretanto, há uma porcentagem das crianças que evolui para formas mais graves, apresentando um quadro de hiperinflamação, similar à síndrome de Kawasaki. (LOOMBA; VILLARREAL; FLORES, 2020) Na cidade de Bergamo, foi observado um aumento de mais de 30 vezes em casos da doença de Kawasaki, associados à COVID-19. (VERDONI et al., 2020) Essa doença ainda tem a sua etiologia não bem estabelecida, mas parece ter uma associação com o gene da Inositol-Tri-Fosfato-3-Quinase C

(ITPKC) que está envolvido em uma via de sinalização, dependente de cálcio, que limita a atividade de células T do sistema imune. Assim, seria importante investigar a expressão desse gene nos casos graves em crianças.

Estudos genômicos e COVID-19

Como relatado anteriormente, algumas evidências para uma pré-disposição genética para a COVID-19 podem ser inferidas intuitivamente pela amplitude de sintomas e respostas dos humanos ao vírus SARS-CoV-2. Novos fatores de risco deverão ser identificados com estudos mais amplos e abrangentes que estão sendo feitos em larga escala. Uma dessas iniciativas é o *Host Genetics Initiative*. (THE COVID-19..., 2020) Essa iniciativa aglutina pesquisadores das áreas de genética, bioinformática, epidemiologia, entre outras. Há várias instituições internacionais e bancos de dados genômicos associados nessa rede que conta com mais de 170 estudos em vários países e todos os continentes. O objetivo é promover a cooperação e o compartilhamento de dados para fortalecer a pesquisa em genética humana relacionada à COVID-19, estudando os determinantes da doença, suscetibilidade e severidade da mesma. Além disso, disponibilizam protocolos e oferecem uma plataforma para o compartilhamento de dados.²

Uma outra iniciativa global de compartilhamento e análise de dados em grande escala é a *Covid Human Genetic Effort*.³ Essa iniciativa tem um foco particular em erros inatos da imunidade e variações raras ou monogênicas que podem levar ao agravamento da COVID-19. O alvo principal é o estudo de pacientes com menos de 50 anos que apresentam manifestações graves da

² Ver em: <https://www.covid19hg.org/>.

³ Vide: <https://www.covidhge.com/>.

COVID-19. Há outras várias iniciativas regionais como: o estudo Genetics of Mortality in Critical Care (GenOMICC) em pacientes da COVID-19, no Reino Unido;⁴ o Regional Genomes Canada;⁵ ou ainda a plataforma europeia Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)⁶ para compartilhamento de dados sobre diversas viroses, incluindo a COVID-19, disponibilizando dados de sequência, dados clínicos, epidemiológicos, bem como geográficos e de vetores. No Brasil, foi criada a Corona-ômica-BR envolvendo várias instituições como o Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e a Universidade de São Paulo (USP).

Conclusão e perspectivas

Percebe-se que os avanços na pesquisa com a COVID-19 são notados diariamente pelo grande volume de publicações em periódicos ou em repositórios de pré-publicação, como o *BioRxiv*,⁷ ou o *MedRxiv*.⁸ Os estudos voltados para a compreensão dos fatores genéticos ainda são poucos, explicado pelo pouco tempo em que a COVID-19 está estabelecida entre nós, mas os estudos com coortes de pacientes e os estudos dos grandes bancos de dados permitirão avanços importantes, podendo levar à identificação de novos alvos para o combate a essa grave pandemia.

4 Ver em: <https://www.genomicsengland.co.uk/covid-19/>.

5 Ver: <https://www.genomecanada.ca/en/programs/covid-19-regional-genomics>.

6 www.gisaid.org.

7 www.biorxiv.org.

8 www.medrxiv.org.

Referências

ASSELTA, R. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047878v2>. Acesso em: 1 jun. 2020.

BENETTI, E. *et al.* ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population, *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20047977>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.20047977v3>. Acesso em: 10 jun. 2020.

CAO, Y. *et al.* Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*, London, v. 6, n. 11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0147-1>. Acesso em: 10 jun. 2020.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930211-7>. Acesso em: 10 jun. 2020

(THE) COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *European Journal of Human Genetics*, London, v. 28, p. 715-718, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41431-020-0636-6.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2020.

DARBANI, B. The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Different Tissues. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 17, n. 10, 2020.

DARBEHESHTI, F.; REZAEI, N. Genetic Predisposition Models to COVID-19 Infection. *Medical Hypotheses*, Penrith, v. 142, p. 1-2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109818>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0306987720307726?token=2BE1737EFC30FC75D1679B0BFB24B24C3F07D1FAB15B57E6BF71424619887D4B83353A460CACF40DB40196CAC90D8619>. Acesso em: 10 jun. 2020.

JIANG, F. *et al.* Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, [Philadelphia], v. 35, n. 5, p. 1545-1549, 2020. DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-020-05762-w>. Acesso em: 10 jun. 2020.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*, Lausanne, v. 8, p. 1-6, 2020. DOI: 0.3389/fpubh.2020.00152. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201103/pdf/fpubh-08-00152.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2020.

KHUNTI, K. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ*, London, n. 369, p. 1-2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1548>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1548.full.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2020.

KLEIN, S. L.; FLANAGAN, K. L. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 16, n. 10, p. 626-638, 2016. DOI: 10.1038/nri.2016.90. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.90.pdf?origin=ppub>. Acesso em: 10 jun. 2020.

KOLIFARHOOD, G. *et al.* Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, [Tehran], v. 8, n. 1, 2020.

KOLIN, D. A.; KULM, S.; ELEMENTO, O. Clinical and Genetic Characteristics of COVID-19 Patients from UK Biobank. *MedRxiv*, [s. l.], 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20075507>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.05.20075507v1.full.pdf+html>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LA VIGNERA, S. *et al.* Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *International journal of molecular Sciences*, v. 21, n. 8, 2020. DOI: 10.3390/ijms21082948. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2948>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LI, J. *et al.* Association between ABO blood groups and risk of SARS-Cov-2 pneumonia. *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 190, n. 1, p. 24-27, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.16797>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16797>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001316>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LOOMBA, R.; VILLARREAL, E.; FLORES, S. COVID-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? *Cardiology in the Young*, Cambridge, v. 30, n. 7, p. 1059-1060, 2020. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/covid19-and-kawasaki-syndrome-should-we-really-be-surprised/2AD153D73A34F46B580097685BD403D2>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LUAN, J. *et al.* Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 526, n. 1, p. 165-169, 2020. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.03.047. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X2030526X>. Acesso em: 10 jun. 2020.

LUDVIGSSON, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 109, n. 6, p. 1088-1095, 2020.

MENG, L. V. *et al.* Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Euro Surveillance*; Stockholm, v. 25, n. 15, Apr. 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125>. Acesso em: 10 jun. 2020.

NGUYEN, A. *et al.* Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *Journal of Virology*, [s. l.], v. 94, n. 13, p. 1-12, July 2020. DOI: 10.1128/JVI.00510-20. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/94/13/e00510-20>. Acesso em: 10 jun. 2020.

PATEL, S. K; VELKOSKA, E.; BURRELL, L. M. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, Oxford, v. 40, n. 8, p. 551-559, Aug. 2013. DOI: 10.1111/1440-1681.12069. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.12069>. Acesso em: 10 jun. 2020.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

VERDONI, L. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study [published online ahead of print, 2020 May 13]. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext). Acesso em: 10 jun. 2020.

ZHAO, J. *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv*, [s. l.], Mar. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.11.20031096. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2>. Acesso em: 10 jun. 2020.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>. Acesso em: 10 jun. 2020.