

# PERFIS GENÉTICOS PODEM DETERMINAR SUSCETIBILIDADE À COVID-19

e a outras novas doenças, apontam pesquisadores

Por/By: Guilherme Profeta

# GENETIC PROFILING MAY DETERMINE SUSCEPTIBILITY TO COVID-19

and other new diseases, researchers point out

Foto/Photo: bivadone (Adobe Stock)

*O texto a seguir é uma publicação da revista bilíngue Uniso Ciência, da Universidade de Sorocaba, para fins de divulgação científica.*

*The following story is part of the bilingual magazine Science @ Uniso, published by the University of Sorocaba, for the purpose of scientific outreach.*

*Acesse aqui a edição completa/  
Follow the link to access  
the full magazine:*



**W**uhan, China, dezembro de 2019. A Covid-19, até então compreendida como uma doença puramente respiratória, era registrada oficialmente pela primeira vez. Ainda não se sabia, mas estava começando uma corrida em escala mundial para compreender os mecanismos de funcionamento de seu causador, um novo coronavírus chamado SARS-CoV-2, bem como para desenvolver tratamentos e vacinas. Ainda hoje, muitas perguntas seguem sem resposta.

O que faz, por exemplo, que uma pessoa tenha sintomas brandos, ou mesmo nenhum sintoma, enquanto outras desenvolvem sintomas gravíssimos, até mesmo fatais? Responder definitivamente essa pergunta, que ainda intriga os especialistas, pode gerar novos protocolos de tratamento, mais eficientes do que os atuais — e não só para a Covid-19 especificamente (que já conta com várias opções eficientes de vacinas), mas potencialmente para outras pandemias que ainda podem estar por vir.

No caso da Covid-19, o vírus causador conta, em seu arsenal, com uma proteína de superfície conhecida como *spike*, que serve de interface entre o vírus e as células humanas a serem “atacadas”. Esses *spikes* têm afinidade com uma determinada proteína (chamada ACE2) presente em vários tipos de células humanas, como as pulmonares e as intestinais, e, ao se ligar a essas células, o vírus causa uma superprodução de citocinas e, conseqüentemente, uma inflamação generalizada, que nada mais é do que o corpo respondendo à infecção. Até aí, tudo está mais ou menos bem. O problema é que, em alguns indivíduos — especialmente aqueles cujos quadros clínicos evoluem para formas graves da doença — o sistema imunológico fica desregulado, e é daí que se originam as falências respiratórias e as mortes (e não diretamente devido ao aumento da carga viral). Em outras palavras, para alguns indivíduos mais suscetíveis, a resposta do sistema imunológico é mais perigosa do que o próprio vírus. O porquê de isso não acontecer com todos na mesma intensidade é justamente um dos grandes mistérios a se resolver.

**W**uhan, China, December 2019. Covid-19, still perceived as no more than a novel respiratory disease, was officially registered for the first time. No one could tell back then, but that event would kick off a major race of global proportions to properly understand what was causing all the trouble, a new coronavirus named SARS-CoV-2, as well as to develop treatments and vaccines. To this day, many questions remain unanswered.

Why do some people have mild symptoms, or even no symptoms at all, and others end up developing very serious, even fatal symptoms? Answering this question, which still intrigues specialists, could potentially generate new treatment protocols, that could be more efficient than the current ones—and not only for Covid-19 specifically (for which there are several efficient vaccine options already), but for others pandemics that may be yet to come.

Regarding Covid-19, the liable virus relies on a particular weapon in its arsenal: a surface protein known as spike, which serves as an interface between the virus and the human being that is “under attack.” These spikes have an affinity with a certain protein (called ACE2) that occurs in many types of human cells, such as lung and intestinal cells. By binding to these cells, the virus causes an overproduction of cytokines and, as a result, a widespread inflammation, which means the body is actively responding to the infection. So far, things are not that bad. The problem is that the immune system of some individuals—especially those whose clinical conditions evolve to severe forms of the disease—end up deregulated in the process, which is what actually causes respiratory failure and death (and not an increased viral load). In other words, for some individuals that happen to be more susceptible, the immune system’s response is more dangerous than the virus itself. The reason why the same thing does not happen as intensely to different people is one of the great mysteries yet to be solved.

Existem muitos fatores de risco para a Covid-19 — estudos indicam, por exemplo, o sexo biológico (homens são mais suscetíveis a casos graves da doença do que mulheres), uma série de comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade etc.), o tipo sanguíneo (indivíduos com sangue tipo A parecem ser mais suscetíveis do que aqueles com sangue tipo O, embora os estudos ainda sejam inconclusivos) e até a composição da microbiota intestinal. Entre esses fatores, há um especial, que não necessariamente está desassociado dos demais, e que os especialistas ainda não compreendem totalmente: o perfil genético.

**Para alguns indivíduos mais suscetíveis, a resposta do sistema imunológico é mais perigosa do que o próprio vírus**

É isso o que explica um time de pesquisadores da Universidade de Sorocaba (Uniso), composto por estudantes de Pós-Graduação e Iniciação Científica, sob a orientação da professora doutora Renata Lima, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade, num artigo intitulado “*Perspectives and challenges in the fight against Covid-19: The role of genetic*

There are many risk factors when it comes to Covid-19—studies mention the biological sex (men are more susceptible to severe cases of the disease than women), a series of different comorbidities (diabetes, hypertension, obesity, etc.), the blood type (individuals with type A appear to be more susceptible than those with type O, although research on this topic is still inconclusive), and even the composition of the intestinal microbiota. Among these factors, there is a special one, which is not necessarily dissociated from the others, which specialists still do not understand completely: the genetic profile.

**For some individuals that happen to be more susceptible, the immune system’s response is more dangerous than the virus itself**

This is what a team of researchers from Uniso explained in a paper titled “Perspectives and challenges in the fight against Covid-19: The role of genetic variability,” published in March 2021 in the journal *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. The team, advised by professor Renata Lima, a member of the faculty at Uniso’s

*variability*” (“Perspectivas e desafios na luta contra a Covid-19: O papel desempenhado pela variabilidade genética”), publicado em março de 2021 no periódico *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. No artigo, os pesquisadores reúnem evidências compiladas a partir de uma série de outros estudos desenvolvidos em todo o mundo, tentando associar a ocorrência de sintomas graves a variações específicas em determinados genes.

Os autores explicam, no artigo, que é quase certo que o sucesso do organismo no embate contra a Covid-19 esteja relacionado à ocorrência de polimorfismos — um dos tipos de variações que podem ocorrer nos genes, resultando em características observáveis que distinguem os indivíduos dos demais numa determinada população, e que são suficientemente “comuns” para atingir pelo menos 2% desses indivíduos. “No entanto”, eles alertam, “ainda não existem parâmetros para avaliar marcadores genéticos em indivíduos.”

De acordo com os pesquisadores, amparados por vários estudos, tanto brasileiros quanto internacionais, é muito provável que existam “genes de risco” e “genes protetores”, que poderiam explicar, no fim das contas, o porquê de existirem pacientes jovens, sem nenhuma comorbidade conhecida, que desenvolvem casos graves da doença e até acabam não resistindo, enquanto outros pacientes, idosos e até mesmo portadores de determinadas comorbidades, têm um bom prognóstico, sem grandes problemas. No Brasil, no Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (USP), também há pesquisadores tratando dessa questão, estudando tanto indivíduos super-resistentes à Covid-19 quanto jovens que faleceram mesmo sem apresentar comorbidades, de modo a identificar o que eles têm de diferente.

Por enquanto, as pesquisas já apontam que existem três genes cujas variações parecem levar a casos graves da doença, causando respostas imunológicas descontroladas: o ACE2 (relacionado à produção daquela proteína que faz com que os *spikes* possam se ligar às células

graduate program in Pharmaceutical Sciences, is composed of graduate and undergraduate students. In the article, the researchers compiled evidence from many other studies developed around the world, in order to establish a link between the occurrence of severe symptoms and specific variations in certain genes.

In the article, the authors explain that an organism’s success in fighting Covid-19 is most likely related to the occurrence of polymorphisms—which is one of the types of variations that take place in genes, resulting in observable characteristics that distinguish individuals from others of the same species within a given population, and that are “common” enough to affect at least 2% of these individuals. “However,” they say, “there are still no parameters to assess genetic markers in individuals.”

According to the researchers, supported by several studies conducted both in Brazil and abroad, it is very likely that there are “risk genes” and “protective genes,” which could explain why there are young patients that do not have any comorbidities who develop severe cases of the disease, and even end up dying, while other patients, who are old and do have comorbidities, end up with a good prognosis and no major trouble. In Brazil, at the Center for Human Genome and Stem Cell Studies at the University of São Paulo (USP), there are researchers who are also addressing this issue by studying individuals who are superresistant to Covid-19, and young people who passed away despite having no preexisting comorbidities, in order to find out what makes them so different.

For now, studies already point out that there are three genes whose variations seem to lead to severe cases of the disease, causing uncontrolled immune responses: ACE2 (related to the production of that same protein that causes spikes to bind to human cells), ADAM17, and TMPRSS2. If this

humanas), o ADAM17 e o TMPRSS2. Se isso for comprovado definitivamente, e se mais genes forem identificados, a descoberta pode significar um avanço na medicina diagnóstica, permitindo identificar, a partir de padrões genéticos verificáveis e de uma pontuação de risco baseada nesses perfis, os pacientes que têm mais risco de desenvolver casos graves da doença.

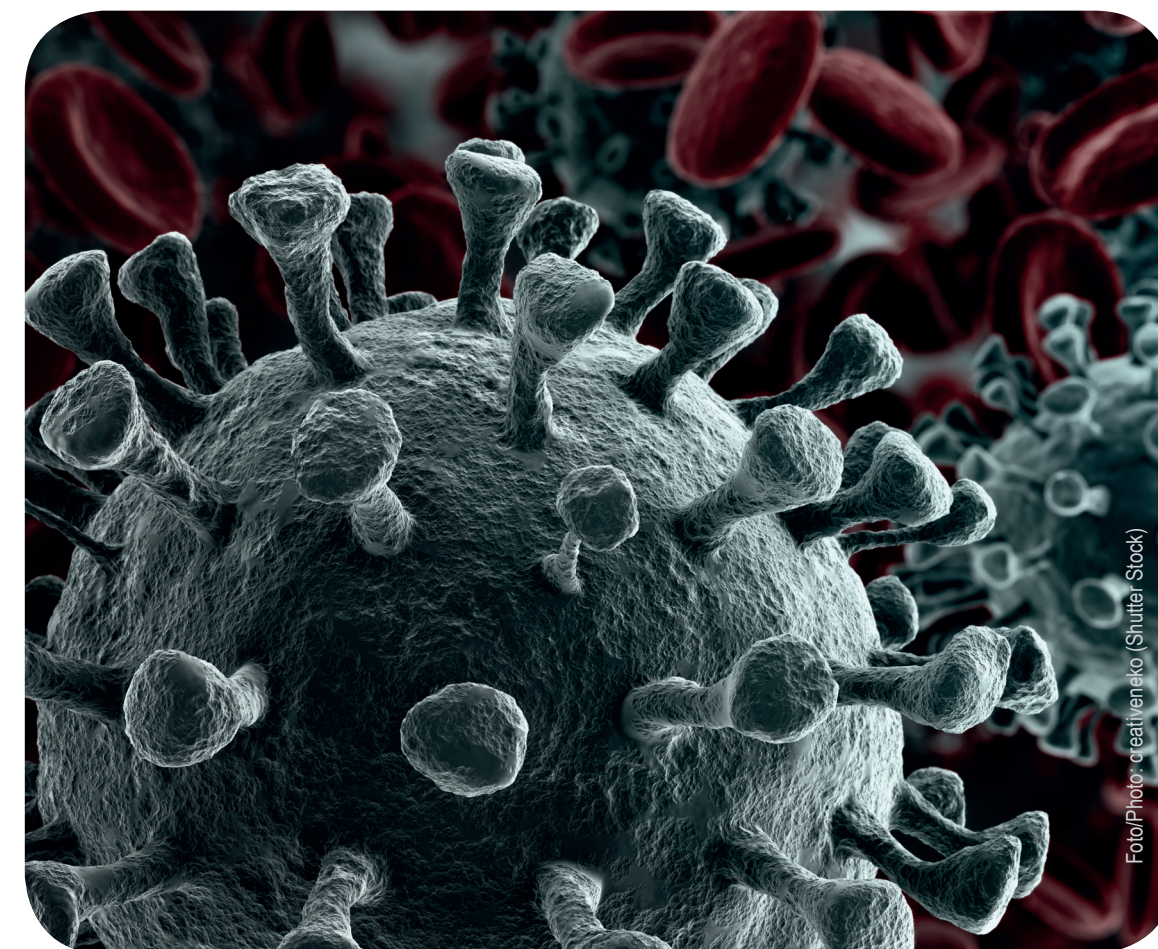
### IMPLICAÇÕES PARA A MEDICINA DO FUTURO

Estamos, de fato, numa nova era genômica de triagem genética? Essa é uma questão que os autores propõem no artigo, mas, segundo Lima, não existe uma resposta fácil para tal pergunta. “Primeiro

is definitively proven, and if more genes are identified, these discoveries could represent an advance in diagnostic medicine, allowing one to identify, from verifiable genetic patterns and a risk score based on these profiles, the patients who are most at risk of developing severe cases of the disease.

### IMPLICATIONS FOR THE FUTURE OF MEDICINE

Are we in a new era of genetic screening? This is a question that the authors propose in the article, but, according to Lima, there is not an easy answer to it. “Firstly, due to the fact that Covid-19 presents a very different characteristic



Foto/Photo: creativeneko (Shutterstock)

As proteínas de superfície do SARS-CoV-2, que tornam possível que o vírus se ligue às células humanas, são chamadas de *spike*

SARS-CoV-2's surface proteins, the ones that make possible for the virus to bond with human cells, are called spike



Foto/Photo: arquivo pessoal/personal archive

Professora doutora Renata Lima (PPGCF/Uniso)  
Professor Renata Lima (PPGCF/Uniso)

porque a Covid-19 tem uma característica bem diferenciada em relação a outras doenças: além da contaminação viral em si e dos efeitos desses vírus no organismo, existe outro fator, que é a resposta exacerbada do sistema imunológico, a qual acaba levando a uma cascata de acontecimentos. Em geral, os polimorfismos existem em genes que regulam essa resposta.”

Isso explica, por exemplo, a diferença na forma como os organismos de homens e mulheres reagem à doença. “A proporção entre mulheres e homens infectados é a mesma, porém os homens acabam apresentando maiores complicações do que as mulheres. Os homens são mais suscetíveis porque muitos dos genes envolvidos com a resposta do sistema imunológico à contaminação pelo SARS-

in comparison to other diseases: in addition to the viral contamination itself, and also the effects of these viruses on the body, there is another factor, which is the exacerbated response of the immune system, which ends up leading to a cascade of events. In general, the polymorphisms occur in the genes that regulate this response.”

This explains, for example, the different ways the bodies of some men and women react to the disease. “The proportion between infected women and men is the same, but men end up with greater complications than women. Men are more susceptible because many of the genes involved in the immune system’s response to the contamination by SARS-CoV-2 come from

CoV-2 estão no cromossomo X. Como homens apresentam apenas um cromossomo X (enquanto as mulheres apresentam dois), o gene que eles tiverem será necessariamente o gene funcional. Mas, no caso das mulheres, elas ainda podem apresentar heterozigose — ou seja, variações no mesmo gene, vindas do outro cromossomo X —, o que, de certa forma, pode salvá-las das respostas indesejáveis.”

“E não são somente três genes que regulam essas respostas”, Lima continua, “existem outros; a cada dia que passa, novos genes são avaliados e estudados quanto ao potencial de contaminação e desenvolvimento da doença. Não sabemos exatamente o que nos aguarda daqui para frente, mas esse tipo de abordagem genética é, sim, algo a se pensar para futuras doenças que apresentem características semelhantes.”

Tendo essas informações — quais são os genes responsáveis por determinada consequência na interação com um patógeno e quais as variações nesses genes que levam a um aumento no nível de suscetibilidade —, seria possível, hipoteticamente, fazer uma varredura genética de cada indivíduo. “Na verdade, isso já é realizado para algumas doenças. Para que isso seja possível, no entanto, existe a necessidade de uma definição exata tanto dos genes quanto das alterações específicas que levam às desvantagens em relação a cada doença, para então desenvolver um teste que seja rápido o suficiente, de modo a gerar respostas ainda em tempo de agir”, conclui a pesquisadora.

the X chromosome. As men have only one X chromosome (while women have two), the gene they have will be necessarily the functional gene. But, when it comes to women, they still have the chance of presenting heterozygosity—namely, variations in the same gene, coming from the other X chromosome—, which can protect them from undesirable responses.”

“And there are more than just three genes that regulate these responses,” Lima goes on, “every day, new genes are studied regarding their potential for affecting the contamination and the progression of the disease. We do not know exactly what awaits us in the future, but this kind of genetic approach is indeed something to keep in mind when it comes to future diseases that could have similar characteristics.”

By having this information—knowing what genes are actually responsible for an impaired interaction with a pathogen, and what are the variations in these genes that lead to an increase in the level of susceptibility—, one could hypothetically conduct a genetic screening of every individual. “In fact, we already do that for some diseases. However, for this to be possible, we need an exact definition of both the genes and the specific changes that lead to disadvantages regarding each disease. Only then we can develop a test that is fast enough, in order to provide us with answers when we still have time to do something about it,” the researcher concludes.

Com base no artigo “*Perspectives and challenges in the fight against Covid-19: The role of genetic variability*”, publicado no periódico *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, em 15 de março de 2021, de autoria dos seguintes pesquisadores: Mariana Guilger-Casagrande, Cecília T. de Barros, Vitória A. N. Antunes, Daniele R. de Araujo, Renata Lima.

**Siga o link para ler o artigo original (em inglês):**

**Follow the link to access the original paper (in English):**

