

## Base genética de suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2, hipótese de abordagem por CGAS

*Genetic basis of susceptibility to SARS-CoV-2 infection, the hypothesis of a CGAS approach*

Susana David<sup>1,2</sup>, Guillermo Dorado<sup>1,3</sup>, Stephanie Bosne<sup>4</sup>

suzana.david@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Instituto de Investigação do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal

(3) Atlántida Centro de Investigación y Desarrollo de Estudios Profesionales, Granada, Espanha

(4) Université Claude Bernard Lyon, Lyon, França

### \_Resumo

Uma característica importante da pandemia da COVID-19 é a grande variabilidade interindividual na manifestação clínica da infeção, entre doença assintomática, formas graves de doença e morte. Como até à data, as mutações identificadas no SARS-CoV-2 não explicam esta amplitude de manifestações clínicas, a genética do hospedeiro humano ganha aqui uma importância crucial.

### \_Abstract

*An important characteristic of the COVID-19 pandemic is the large inter-individual variability in the clinical manifestation of the infection, ranging from asymptomatic disease to severe forms of illness and possibly death. As to date, the mutations identified in the SARS-CoV-2 do not explain the important range observed in the clinical presentations, the genetics of the human host gains crucial relevance.*

### \_Introdução

Na perspectiva da genética humana da infeção, os investigadores estão interessados em identificar as vias moleculares que governam a extensa variação fenotípica nas formas clínicas da COVID-19. Uma característica importante desta pandemia é a grande variabilidade interindividual na manifestação clínica da infeção, entre doença assintomática, formas graves de doença e morte. Até ao momento, não foram evidenciadas mutações no SARS-CoV-2 que possam explicar esta variabilidade nas formas clínicas ou as diferenças observadas na distribuição geográfica da COVID-19 (9). Estas observações sugerem que a genética do hospedeiro pode ser uma das principais causas das diferenças observadas na relação entre o vírus e o hospedeiro humano.

Na teoria genética das doenças infecciosas, uma ideia importante é que a maioria das infeções têm uma base monogénica (gene único), caracterizada por uma penetrância incompleta (não Mendeliana) e heterogeneidade genética (múltiplos genes e alelos), mas homogeneidade fisiológica (a base molecular apontando para um mecanismo celular e imunológico) (2,3). Aplicado à pandemia da COVID-19, uma homogeneidade fisiológica nas vias moleculares que regem a genética da suscetibilidade a formas graves de COVID-19 seria esperada. As grandes concertações internacionais que se desbruçam sobre a genética da COVID-19 utilizam uma abordagem com base em estudos de associação do genoma completo (*Whole Genome Association Studies – WGAS*).

Podemo-nos perguntar se também uma abordagem por estudos populacionais de associação genótipo-fenótipo com base em genes candidatos (*Candidate Gene Association Studies – CGAS*) estaria à altura de um tal empreendimento.

### Suscetibilidade genética à COVID-19, hipótese de abordagem por CGAS

O objetivo dos CGAS, tais como dos WGAS, é detetar a base molecular de uma doença por meio de análises de associação genótipo-fenótipo (7).

Ao contrário dos WGAS, que examinam o genoma sem hipóteses prévias sobre a função dos genes nos mecanismos fisiopatológicos da doença, para a nova COVID-19, da qual esses mecanismos são ainda em grande parte desconhecidos, uma abordagem racional baseada em hipóteses



*a priori* por CGAS representa um desafio considerável. No caso desta doença, ainda não estamos armados com um conhecimento sobre os determinantes genéticos da suscetibilidade humana que poderiam ser aplicados em CGAS.

Para nos guiar, no entanto, podemos contar com os dados da nossa compreensão atual da infecção por SARS-CoV-2, o conhecimento adquirido em surtos epidêmicos anteriores por outros coronavírus (CoVs), e de modo significativo com o nosso já amplo conhecimento da base genética das formas graves de outras infecções virais.

Em particular, a expressão da enzima conversora da angiotensina 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2) parece impactar o advento da infecção por SARS-CoV-2. As variações geográficas na distribuição de SNPs do ACE2, foram sugeridas como evidência de que uma base genética poderia estar na origem das diferenças observadas no impacto da COVID-19 em diferentes populações (1,8).

O papel proeminente das proteases durante as fases iniciais da entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro, implicam as vias proteolíticas endossômicas e não- endossômicas. Com base no nosso entendimento atual, estas proteases incluem a catepsina L (cathepsin L – CTSL), a serina protease 2 transmembranar (Transmembrane Serine Protease 2 – TMPRSS2) e histona acetiltransferase (histone acetyltransferase – HAT).

A resposta mediada pelo interferão de tipo I (Type I interferon – IFN-I) é fundamental no processo infeccioso viral. As cascatas de sinalização envolvidas desde o reconhecimento pelos receptores de reconhecimento de padrões (pattern recognition receptors – PRR) que detetam as partículas virais até a transcrição de genes estimulados por interferão (IFN-inducible genes – ISG), contêm uma abundância de genes candidatos para CGAS. Partindo da premissa de que a infecção pelo vírus *influenza* é um possível cofator para a COVID-19, e que uma resposta do IFN-I deficiente parece estar associada a formas graves de doença em ambas as infecções virais (4-6), será relevante observar as semelhanças na resposta imune aos vírus e explorar a possibilidade de determinantes genéticos no *cross-talk* de sinalização.

## **\_Conclusão**

Numa nova doença como a COVID-19, para a qual os mecanismos fisiopatológicos são largamente desconhecidos, a abordagem CGAS representa um desafio óbvio. No entanto, existe base para a seleção de genes candidatos. A identificação de variantes associadas à infecção pode alertar para as principais vias moleculares implicadas, mesmo se as variantes forem comuns na população e a sua variabilidade alélica conferir apenas um efeito pequeno, mas detetável, no fenótipo da doença. Na perspectiva de identificar a base genética das formas graves desta nova doença, podemos ser tentados a procurar variantes com um impacto potencial na estrutura e estabilidade da proteína codificada.

## **Referências bibliográficas:**

- (1) Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020 Feb 24;6:11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- (2) Casanova JL, Abel L. The human genetic determinism of life-threatening infectious diseases: genetic heterogeneity and physiological homogeneity? *Hum Genet.* 2020 Jun;139(6-7):681-694. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02184-w>
- (3) Casanova JL, Abel L. Lethal infectious diseases as inborn errors of immunity: toward a synthesis of the germ and genetic theories. *Annu Rev Pathol.* 2020 Apr 14. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-031920-101429>
- (4) Casanova JL, Su HC; COVID Human Genetic Effort. A Global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020 Jun 11;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>
- (5) Chen X, Liu S, Goraya MU, et al. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol.* 2018 Mar 5;9:320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00320>
- (6) Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science.* 2015 Apr 24;348(6233):448-53. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1578>
- (7) David S. Métodos para estudos populacionais de associação genótipo-fenótipo com base em genes candidatos. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2020 maio-agosto;9(27):17-21. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/7236>
- (8) Delanghe JR, Speckaert MM, De Buyzere ML. COVID-19 infections are also affected by human ACE1 D/I polymorphism. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1125-26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0425>
- (9) Pan D, Sze S, Minhas JS, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 3;23:100404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>