

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ
CURSO DE MEDICINA**

**HARIEL DOS SANTOS ANDRADE
RENATA TABALIPA**

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS E A RESPOSTA IMUNE AO
SARSCOV-2**

**CHAPECÓ
2022**

**HARIEL DOS SANTOS ANDRADE
RENATA TABALIPA**

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS E A RESPOSTA IMUNE AO
SARSCOV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Federal da
Fronteira Sul (UFFS), como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Médico(a).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gabriela Gonçalves de Oliveira

**CHAPECÓ
2022**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Tabalipa, Renata
REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS E A RESPOSTA IMUNE AO
SARSCOV-2 / Renata Tabalipa, Hariel dos Santos Andrade.
-- 2022.
35 f.:il.

Orientadora: Dr.^a Gabriela Gonçalves de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Chapecó, SC, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. Polimorfismos genéticos. 3.
Imunologia. I. Andrade, Hariel dos Santos II. Oliveira,
Gabriela Gonçalves de, orient. III. Universidade Federal
da Fronteira Sul. IV. Título.

Hariel dos Santos Andrade

Renata Tabalipa

acadêmicos(as)

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS E A RESPOSTA IMUNE AO
SARSCOV-2**

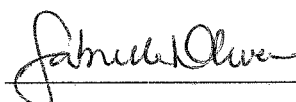
Título do trabalho

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

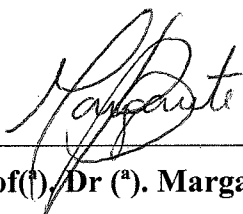
Orientador(a): **Prof^(a). Dr^(a). Gabriela Gonçalves de Oliveira**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 30/08/2022

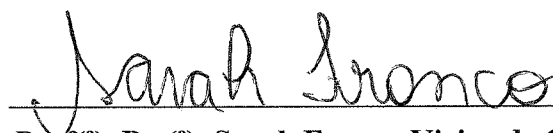
BANCA EXAMINADORA



Prof^(a). Dr^(a). Gabriela Gonçalves de Oliveira



Prof^(a). Dr^(a). Margarete Dulce Bagatini



Prof^(a). Dr^(a). Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A INTERAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS HUMANOS E A RESPOSTA IMUNE AO SARSCOV-2

Renata Tabalipa*
Haniel dos Santos Andrade**
Gabriela Gonçalves de Oliveira**

RESUMO

A pandemia causada pela doença COVID-9, com o novo coronavírus - SARS-COV-2, representou um dos maiores desafios da saúde pública mundial do último biênio. Certamente, os índices econômicos, sociais e de mortalidade foram afetados de forma negativa em termos de prospecção de morbimortalidade. Após a perda de cerca de 6,0 milhões de vidas humanas, ainda são objetos de questionamento: a fisiopatologia e o prognóstico desta desafiadora doença. O objetivo primordial desta revisão sistemática, realizada entre fevereiro e julho de 2022, foi sintetizar as evidências disponíveis sobre os polimorfismos genéticos que impactassem a resposta imune do hospedeiro, que não deixa de ser um dos principais, senão o principal fator prognóstico ao paciente. As bases de dados consultadas e utilizadas foram o MEDLINE, PUBMED e Scielo. Os resultados obtidos permitiram observar que os principais polimorfismos ou genes de expressão a seguir, tiveram impacto sobre o prognóstico, hospitalização e outros indicadores de saúde-doença dos pacientes acometidos, sendo sobretudo encontrados no gene relacionado a IL-6: rs2069837 (alelo GG) do gene IL-6; (rs12979860 CC, rs12980275 AA, rs8099917 TT e rs368234815 TT/TT de IL-6), rs2228145 e genótipos CC, GC e GG do polimorfismo rs1800795 de IL-6; diversos haplótipos HLA-1 e 2 provavelmente étnico-dependente, gene TLR7, com destaque para o polimorfismo rs179008, assim como a variante do TLR3 rs3775290, IFNL3 (rs12979860 TT, rs12980275 GG, rs8099917 GG) e IFNL4 (rs368234815 ΔG/ΔG), além de genes relacionados à família das lectinas e tipos sanguíneos. Conclui-se que estudos clínicos randomizados necessitam ser intensificados para a elucidação da gênese de polimorfismos e fatores potencialmente moduláveis por terapias farmacológicas e/ou gênicas que advirão.

Palavras-chave: Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection; Genetic Polymorphism; Immunology; Factors; Prognostic.

ABSTRACT

The pandemic caused by COVID-9, involving the new coronavirus - SARS-COV-2, represented one of the greatest challenges of global public health in the last biennium. Certainly, economic, social and mortality indices were negatively affected in terms of morbidity and mortality prospects. After the loss of about 6.0 million human lives, the pathophysiology and prognosis of this challenging disease are still objects of questioning. The primary objective of this systematic review, carried out between February and July 2022, was to focus on genetic

* Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: re.tabalipa@gmail.com.

** Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: haniel.a@outlook.com.

** Docente no curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: gabriela.oliveira@uffs.edu.br.

polymorphisms that impact the host's immune response, which is still one of the main, if not the main, prognostic factor for the patient. The databases consulted and used were PROSPERO, MEDLINE, PUBMED and Scielo. The results obtained allowed us to observe that the following main polymorphisms or expression genes had an impact on the prognosis, hospitalization and other health-disease indicators of affected patients, being mainly found in the gene related to IL-6: rs2069837 (GG allele) from the IL-6 gene; (rs12979860 CC, rs12980275 AA, rs8099917 TT and rs368234815 IL-6 TT/TT), rs2228145 and CC, GC and GG genotypes of the IL-6 rs1800795 polymorphism; several HLA-1 and 2 haplotypes, probably ethnic-dependent, TLR7 gene, with emphasis on the rs179008 polymorphism, as well as the TLR3 variant rs3775290, IFNL3 (rs12979860 TT, rs12980275 GG, rs8099917 GG) and IFNL4 (rs368234815 $\Delta G/\Delta G$), in addition to genes related to the lectin family and blood types. It is concluded that randomized clinical studies need to be intensified to elucidate the genesis of polymorphisms and factors potentially modifiable by pharmacological and/or genetic therapies that will follow.

Keywords: Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection; Genetic Polymorphism; Immunology; Factors; Prognostic.

1 INTRODUÇÃO

A recente pandemia de covid-19 (Coronavirus Disease 2019) causada pelo vírus SARS-CoV-2 vitimou milhões de pessoas ao redor do mundo e desafiou a comunidade científica, suscitando diversas questões relacionadas ao diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença, fatores ainda não bem compreendidos. O coronavírus ataca o sistema respiratório (superior e inferior) resultando em quadros clínicos variados que vão desde ausência de sintomas à doença grave, resultando em síndrome respiratório aguda, necessidade de hospitalização e altas taxas de mortalidade, sendo comum o acometimento extrapulmonar (LAI et al., 2020). A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias infectadas, por contato direto, indireto ou próximo a indivíduos infectados e contato com superfícies ou objetos (fômites) contaminados (WU et al., 2020). O vírus apresenta tropismo pelas células epiteliais respiratórias, e, após ser inalado, atinge as células epiteliais da cavidade nasal, conjuntiva e oral, onde inicia sua replicação, fase assintomática que dura aproximadamente 1 a 2 dias (SALAMANNA et al., 2020; SHAH et al., 2020). Num período de 2 a 14 dias do início da infecção inicia-se o período sintomático, que pode ou não ocorrer, dependendo da resposta imune individual, iniciando com sintomas prodrômicos inespecíficos como febre, tosse seca, mialgia, fadiga e mal-estar, evoluindo para faringite e dispneia (ABBASI-OSHAGHI et al., 2020; ZU et al., 2020). Movimentando-se em direção ao trato respiratório inferior, uma vez que o vírus atinge a célula-alvo, os receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs) presentes nas células imunes, principalmente os receptores Toll-like 3, 7 e 8, reconhecem os epítomos virais e identificam o vírus, culminando em uma produção aumentada de interferon (IFN) e

ativação da resposta imune antiviral (PALM; MEDZHITOV, 2009). Além disso, as células T também reconhecem os antígenos virais apresentados tanto pelo MHC classe I, promovendo a liberação de citocinas e a atividade citotóxica de células T CD8 +, quanto pelo MHC classe II, desencadeando a atividade de células T CD4 + (NING et al., 2022). Nessa fase há doença pulmonar estabelecida, com multiplicação viral localizada, levando muitos pacientes à necessidade de hospitalização devido à insuficiência respiratória; a pneumonia viral pode ser confirmada a partir de Radiografia de tórax ou Tomografia Computadorizada revelando infiltrados bilaterais e opacidades em vidro fosco, além de alterações laboratoriais como linfopenia e elevação de transaminases. Em uma minoria dos pacientes, um quadro grave marcado por hiper inflamação sistêmica pode se estabelecer, podendo causar síndrome do desconforto respiratório agudo, choque, colapso cardiopulmonar e até mesmo a morte em casos graves (SIDDIQI; MEHRA, 2020; ZU et al., 2020).

O processo inflamatório mediado pelo vírus é essencial para que o organismo combata efetivamente a infecção, no entanto, respostas imunes excessivas e prolongadas desencadeadas pela alta resposta de citocinas e quimiocinas, que levam à infiltração de monócitos/macrófagos, neutrófilos e várias outras células imunes adaptativas nos pulmões, órgão-alvo do vírus, podem desencadear o que se convencionou chamar de “tempestade de citocinas”, predispondo a um curso grave da doença (ABBASI-OSHAGHI et al., 2020; SHAH et al., 2020). Nessa fase podem surgir complicações relacionadas à resposta imune exacerbada, como a síndrome do desconforto respiratório agudo, além de manifestações em múltiplos órgãos e sistemas (GU et al., 2005; NING et al., 2022; ZAFAR, 2022). A heterogeneidade na apresentação clínica e na evolução da doença chama a atenção para aspectos relacionados à variabilidade individual na construção de uma resposta imune efetiva contra o vírus. Embora o papel relativo dos fatores de risco na determinação da gravidade da doença ainda não tenha sido esclarecido, idade avançada, gênero masculino e comorbidades pré-existentes (doenças cardiovasculares, pulmonares e renais, por exemplo) foram estabelecidos como predisponentes tanto à suscetibilidade à infecção quanto à evolução para um quadro mais grave de covid-19 (ELMORE et al., 2020; LI et al., 2020; ZHOU et al., 2020), no entanto, a alta taxa de hospitalização de indivíduos mais jovens e aparentemente saudáveis alerta para a necessidade de uma melhor compreensão das diferentes respostas imunológicas dos indivíduos à exposição ao vírus. A influência dos fatores genéticos do hospedeiro na suscetibilidade à doença, patogênese e desfecho clínico figurou entre os principais temas estudados nos últimos anos, e a ampla variação clínico-epidemiológica observada mundialmente justifica a importância do tema (LIANG et al., 2021). Essa discrepância entre populações poderia ser explicada pela

variabilidade de polimorfismos nos genes relacionados à resposta imune ao SARS-CoV-2, acarretando alterações na expressão de componentes moleculares que integram mecanismos fisiopatológicos de resposta ao vírus. Conforme demonstrado em pesquisas recentes, o estado hiper inflamatório observado em alguns pacientes que cursam com quadros clínicos graves de covid-19 apresenta estreita relação com o perfil genético individual (YILDIRIM et al., 2021). Alterações genéticas relacionadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) e seu produto, o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), aos receptores toll-like e aos interferons (IFN), entre outros componentes da resposta imune, podem predispor os pacientes a um pior desfecho clínico (SAGRIS et al., 2022; SHAH et al., 2020).

Em vista disso, aventa-se a hipótese de que padrões genéticos poderiam influenciar no risco de infecção por SARS-CoV-2, desfecho clínico e mortalidade por covid-19. Nessa revisão, objetivamos compreender as associações entre variantes genéticas humanas específicas das vias imunológicas implicadas na suscetibilidade à infecção e no desfecho clínico da doença. Reconhecer elementos gênicos que possam ser marcadores diagnósticos e prognósticos poderia auxiliar no manejo personalizado de pacientes com predisposição genética, bem como na inclusão de ferramentas de triagem para avaliação dos riscos e prevenção da progressão para formas graves da doença.

2 METODOLOGIA

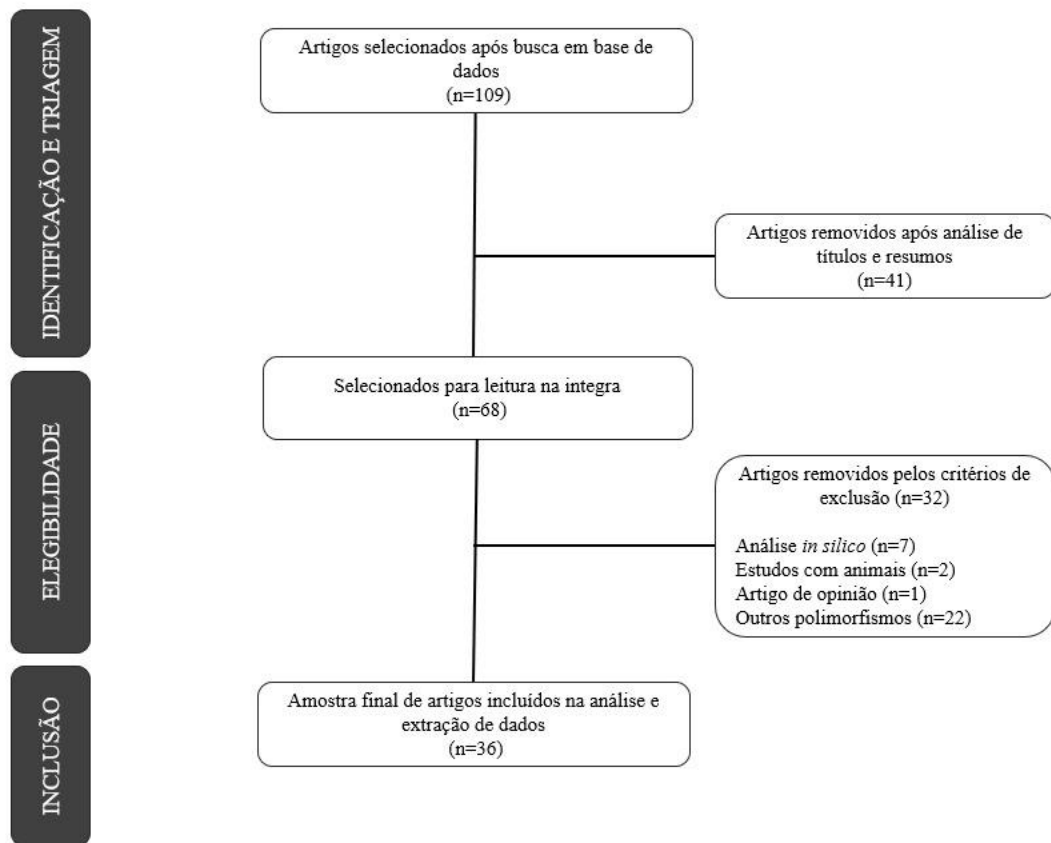
Esta pesquisa trata-se de uma revisão sistemática do tipo narrativa registrada na plataforma PROSPERO sob o nº CRD42022272122 e título: *Interplays of human genetic polymorphisms and immune response to SARSCov-2*. Foram pesquisados os descritores de saúde e sua aplicação no banco de dados PubMed, como: (((("Immunity"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Polymorphism, Genetic"[Mesh]) E "Humanos" [Mesh]). Além disso, foram incluídos como literatura adicional alguns artigos pesquisados manualmente. Quatro pesquisadores trabalharam independentemente, com a supervisão docente. Os artigos foram selecionados na forma de revisões, metanálises e trabalhos quantitativos no período de fevereiro a abril de 2022. Como critérios de inclusão foram considerados indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2, ou não infectados (grupo controle dos estudos), não houve restrição por etnia, sexo ou idade. Os critérios de exclusão utilizados foram: polimorfismos genéticos virais ou não relacionados ao sistema imune, coronavírus diferentes do SARS-CoV-2 ou outros. Nenhum software estatístico foi utilizado e as ferramentas de busca incluíram as bases de dados

mencionadas com os descritores citados. Os artigos foram baixados independentemente por cada pesquisador e mantidos em seus computadores pessoais. Cada pesquisador analisou os trabalhos relevantes associados a polimorfismos gênicos que se correlacionaram com a resposta imune do paciente. Os dados apresentados são oriundos de resultados observados ou estudos concluídos. Além disso, priorizou-se incluir o maior número de artigos originais que contemplassem o tema abordado neste trabalho, no entanto, alguns artigos não foram incluídos devido à impossibilidade de obter conclusões claras dos estudos. Além disso, as listas de referências dos artigos consultados também foram utilizadas para complementar a seleção dos artigos para esta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após pesquisa abrangente na literatura, foram identificados 109 artigos publicados entre o período de janeiro de 2020 e abril de 2022, abordando o tema covid-19 e polimorfismos genéticos. Após a leitura do título e resumo e exclusão dos artigos que não abordavam o tema de interesse (n=41), um total de 68 artigos foram selecionados para leitura integral do texto, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 32 artigos foram descartados por se tratar de estudos *in silico* (análise computacional) ou por demais critérios de elegibilidade. Por fim, foram considerados 36 artigos para análise aprofundada e extração dos dados que compuseram a presente revisão. O fluxo detalhado da busca sistemática encontra-se descrito na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Compreender os potenciais fatores genéticos do hospedeiro associados à suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e ao aumento da gravidade da covid-19 é fundamental para o desenvolvimento de ferramentas eficazes para previsão de prognóstico e de terapêuticas específicas baseadas em genótipo, especialmente para grupos de alto risco. Estudos recentes implicaram polimorfismos dos genes da resposta imune inata e adaptativa, especificamente HLA, TLR e IFN (Tabela 1), como coadjuvantes no processo de infecção, desenvolvimento da doença, progressão e coalescência em indivíduos expostos ao vírus SARS-CoV-2. Foram identificados polimorfismos variados em 11 genes que possivelmente estão envolvidos na resposta do hospedeiro à covid-19, os quais foram discutidos ao longo do trabalho. Um total de 16 estudos descreveram associações entre polimorfismos do gene HLA, o vírus SARS-CoV-2 e covid-19. Dentre os demais estudos foi encontrada uma abordagem mista dos polimorfismos genéticos relacionados ao sistema imune, como IL-6 (n=3), TLR (n=3), IFNL (n=3), CCR-5 (n=3), MBL-2 (n=2) e grupo ABO (n=4).

Tabela 1 – Polimorfismos genéticos associados à resposta imune

Gene	Função	Polimorfismo	Associação	Referência	País
HLA	Estimula a resposta antiviral mediada por células T	HLA-DQB1*06	Suscetibilidade à infecção	Poulton et al.	Reino Unido
		HLA-B*51 e HLA-DRB1*13	Curso grave e fatal da doença	Naemi et al.	Arábia Saudita
		HLA-B*35	Protetor contra curso grave		
		HLA-B*54:01 , B*56:01 e B*56:04	Suscetibilidade à infecção	Yung et al.	China
		HLA-B27	Resistência à infecção	Anzurez et al.	Japão
		HLA-DRB1*09:01	Curso grave da doença		
		HLA-C*07:29 e B*15:27			
		HLA-DRB1*15:01, -DQB1*06:02 e -B*27:07	Suscetibilidade à infecção	Novelli et al.	Itália
		HLA-DRB1*08:02 e HLA-A*30: 02		Schindler et al.	EUA
		HLA-A*11, HLA-C*01 e HLA-DQB1*04	Maior mortalidade	Lorente et al.	Espanha
		HLA-B*51:01 e HLA-A*26:01	Protetor contra curso grave	Alnaqbi et al.	EAU
		HLA-A*03:01, HLA-DRB1*15:01 e supertipo B44 (HLA-B*18:01, -B*40:02, -B*41:01, -B*44:02, -B*44 :03, B*45:01, -B*50:01)	Curso grave da doença		
		HLA-A*23:01, *29:02, *30:01, *30:02, *31:01, *32:01 e A*33:01	Resistência à infecção		
		HLA-DRB1*03: 01, DRB1*04:01 e DOB*01:02	Suscetibilidade à infecção sintomática		
Modula a atividade das células NK	MICB*004 e rs3131639/A MICA*008 e MICA*019				
		HLA-A*11:01:01:01, HLA-C*12:02:02:01 e HLA-B*52:01:01:02	Curso grave da doença	Khor et al.	Japão
		HLA-A*02:05, B*58:01, C*07:01, DRB1*03:01	Resistência à infecção	Littera et al.	Itália

		HLA-DRB1*08:01	Curso grave da doença		
		HLA-DRB1*04:01 e DRB1*01:01	Resistência à infecção	Langton et al.	Reino Unido
		HLA-A (homozigose)	Suscetibilidade à infecção	Marco et al.	Brasil
		HLA- DRB1*08	Suscetibilidade à infecção e mortalidade	Amoroso et al.	Alemanha
		DRB1*01:01, B*35:01	Curso breve da doença	Fischer et al.	Alemanha
		DQB1*03:02, B*15:01	Curso prolongado da doença		
	Regula o crescimento e a diferenciação celular e atua na progressão da resposta imune	rs2069837 – G	Menor expressão de IL-6	Gong et al.	China
		rs2228145			
IL-6		rs1800795 – 174 G/C	Maior expressão de IL-6	Smieszek et al.	EUA
		rs1800795 – 174 G/C	Maior expressão de IL-6 e Síndrome de Ativação Macrofágica	Kerget et al.	Turquia
IFITM3		rs34481144 e rs12252	Maior risco de hospitalização	Cuesta-Llavona et al.	Espanha
		Ser301Pro e Ala1032Thr [c.644A>G; p.(Asn215Ser)] e [c.2797T>C; p.(Trp933Arg)]		Fallerini et al.	Itália
TLR7		TLR3 rs3775290 e TLR7 rs179008	Curso grave da doença		
TLR3 e TLR7		rs12980275 AA, rs8099917 TT IIFNL3) e rs368234815 TT/TT, rs12979860 CC (IFNL4)	Risco de pneumonia	Solanich et al.	Itália
	Resposta antiviral	rs12979860 TT, rs12980275 GG, rs8099917 GG (IFNL3) e rs368234815 deltaG/deltaG (IFNL4)	Desfecho favorável da doença	Alseoudy et al.	Egito
IFNL3 e IFNL4			Curso grave da doença	Rahimi et al.	Irã
IFNL3		rs12979860 C (TC e CC)	Suscetibilidade à infecção e curso grave da doença	Agwa et al.	Egito

IFNL4		rs12979860 TT rs12979860 CC	Suscetibilidade à infecção Resistência à infecção	Saponi-Cortes et al.	Espanha
CCR 5	Comunicação intercelular e mecanismo de entrada de alguns vírus	CCR5-Δ32	Protetor contra curso grave	Hubacek et al.	República Tcheca
			Curso prolongado da doença	Cuesta-Llavona et al.	Espanha
TNFRSF13C	Codifica o receptor do fator de ativação do NF-κβ	p.His159Tyr (rs61756766)	Curso grave da doença	Fischer et al.	Alemanha
MBL2	Opsonização, ativação do sistema complemento	rs1800450	Suscetibilidade à infecção e comprometimento pulmonar	Pehlivan et al.	Turquia
			Suscetibilidade à infecção e curso grave da doença	Medetalibeyoglu et al.	Turquia
ABO	Grupo sanguíneo	O A	Resistência à infecção	Marco et al.	Brasil
			Suscetibilidade e curso grave da doença	Amoroso et al.	Alemanha
				Fischer et al.	Alemanha
				Cuesta-Llavona et al.	Espanha

3.1 MECANISMOS IMUNOPATOLÓGICOS DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Membro da família Betacoronavírus, o SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) cujo material genético é representado por uma única fita simples de RNA com polaridade positiva (RNA+). O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada fosfolipídica na qual estão ancoradas as quatro proteínas estruturais típicas da espécie: proteína Spike (S), proteína de Membrana (M), proteína de Envelope (E) e proteína de Nucleocapsídeo (N). A entrada viral na célula é mediada pela ligação da proteína Spike (S) ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Figura 2). Nos humanos, a distribuição desses receptores é individualmente variável, sendo amplamente expresso em células epiteliais do trato respiratório superior e inferior, rim, intestino e coração. A proteína S possui duas subunidades: subunidade 1 (S1) e subunidade 2 (S2). A ligação da subunidade S1 ao receptor ACE2 forma um complexo que é clivado pela protease transmembrana do tipo 2 (TMPRSS2), permitindo a ativação da S2 e a fusão do envelope viral com a membrana da célula, com consequente liberação do genoma viral para o citoplasma celular. Em seguida, o RNA viral é reconhecido pelos receptores endossomais do tipo Toll-Like (TLR) 3 e 7 e pelos sensores de RNA citosólicos RIG-1 e MDA5 (Figura 1, etapa 2.a), culminando na ativação e translocação nuclear de fatores de transcrição responsáveis por induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e interferons do tipo I (IFN-alfa e IFN-beta) (Figura 2, etapa 2.b). Os interferons são responsáveis por promoverem a expressão de genes envolvidos nas respostas imunes inata e adaptativa em diferentes células, bem como a regulação positiva da expressão do gene HLA (Figura 2, etapa 3) (AGUIAR et al., 2021; YANG et al., 2021).

Os receptores de antígenos das células dendríticas (CD), denominadas Apresentadoras de Antígenos (APC's), reconhecem o peptídeo antigênico processado e a molécula do HLA (classe I e classe II) por meio da ligação de seu receptor específico (TCR), essa ligação permite a endocitose da célula infectada (Figura 2, etapa 4). Em seguida, os antígenos do microrganismo infeccioso são transportados para o citosol e convertidos conforme a via de apresentação HLA (LANZAVECCHIA; SALLUSTO, 2001). A maioria dos antígenos são proteínas grandes, necessitando de vias de processamento para a sua conversão e funcionalidade, o que explica a permissividade do tráfego de proteínas antigênicas das vesículas endossomais para o citosol, onde serão processadas e apresentadas em associação às moléculas da classe I do HLA, ao passo que remanescentes vesiculares serão apresentados associados às moléculas da classe II (Figura 2, etapa 5) (AGUIAR et al., 2021; LANZAVECCHIA; SALLUSTO, 2001; YANG et al., 2021). Células dendríticas possuem a capacidade de processar antígenos apresentados por ambas as

classes de HLA, via apresentação cruzada. Em geral, a via de processamento do HLA irá determinar o subconjunto de células T que será responsivo aos antígenos encontrados (ADIKO et al., 2015; HEATH; CARBONE, 2001).

O linfócito T CD8⁺ é restrito ao reconhecimento do HLA-I, enquanto o linfócito T CD4⁺ é restrito ao HLA-II. A ativação dessas células promove a diferenciação em linfócitos efetores. A célula T CD8⁺ citotóxica efetora reconhece a célula alvo infectada pela ligação de seu receptor específico (TCR) com HLA-I/peptídeo e essa interação promove a lise celular (Figura 2, etapa 6). As células B se ligam a antígenos virais por meio de receptores específicos de imunoglobulina da membrana (BCR). Os antígenos internalizados passam pela via da classe II, assim, o HLA-II associado ao peptídeo viral exibido na membrana da célula B são reconhecidos pela célula T CD4⁺ auxiliar, previamente preparada para ativar as células B (Figura 2, etapa 7), que se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos. Os anticorpos específicos neutralizantes se ligam ao antígeno do vírus, bloqueando a entrada viral (Figura 2, etapa 8) (AGUIAR et al., 2021; LANZAVECCHIA; SALLUSTO, 2001; YANG et al., 2021). Ressalta-se que essas células secretam citocinas pró-inflamatórias, como IFN-gama e TNF-alfa. O IFN-gama, além de atuar estimulando a resposta TH1, possui papel crucial na resposta antiviral como ativador de macrófagos e produtor de IgG pelos linfócitos B. Dentre as várias interleucinas secretadas (IL-1, IL-6, IL-8), haverá o aumento da expressão celular de moléculas de adesão, quimiotaxia de células inflamatórias e estímulo à diferenciação celular e à produção de proteínas de fase aguda e lise celular (apoptose); todos esses processos amplificam a resposta inflamatória local e sistêmica, caracterizando a ‘tempestade de citocinas’ presente em pacientes graves na infecção por SARS-CoV-2 (AGUIAR et al., 2021; YANG et al., 2021).

Figura 2 – Mecanismos imunopatológicos da infecção por SARS-CoV-2

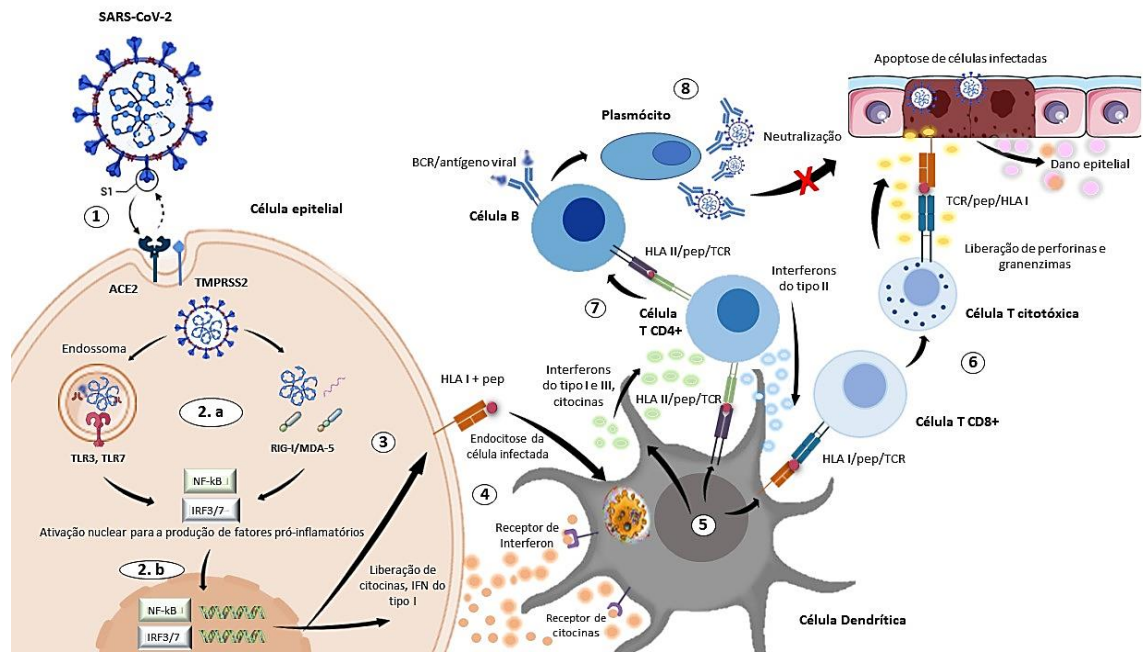


Figura 1. Representação dos mecanismos imunopatológicos da infecção por SARS-CoV-2. (1) Entrada do vírus mediada pela ligação da subunidade 1 ao receptor ACE2, clivagem pela protease transmembrana do tipo 2 (TMPRSS2), fusão do envelope antigênico à membrana da célula hospedeira e liberação do genoma viral para o citoplasma celular. (2. a) O RNA viral é reconhecido pelos receptores endossomiais do tipo Toll-Like (TLR) 3/7 e sensores de RNA citosólicos RIG-1 e MDA-5. (2. b) Ocorre fosforilação de NF- κ B e IRF3/7 e ativação nuclear da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon do tipo I (IFN I). (3) Os interferons promovem a regulação positiva da expressão do gene HLA e atuam em células dendríticas sentinelas. (4) Células dendríticas reconhecem estímulos bioquímicos e a molécula de HLA-I associada ao peptídeo viral na superfície da célula infectada, acionando o processo de endocitose. (5) O reconhecimento e o processamento de antígenos virais promovem a ativação e produção nuclear da expressão do gene HLA e da liberação de citocinas e interferons do tipo I e III. As células dendríticas apresentam os epítopos virais ligados às moléculas de HLA-I e HLA-II aos linfócitos T CD8+ e T CD4+, respectivamente. (6) A célula T CD8+ citotóxica efetora reconhece a célula alvo infectada pela ligação de seu receptor específico (TCR) com HLA-I/peptídeo e essa interação promove a lise celular. (7) As células B ligam-se a antígenos virais por meio de receptores específicos de imunoglobulina de membrana (BCR). Os antígenos internalizados passam pela via da classe II. Assim, o HLA-II e o peptídeo viral exibido na membrana da célula B são reconhecidos pela célula T CD4+ auxiliar, previamente preparada para ativar as células B. (8) As células B ativadas diferenciam-se em plasmócitos secretores de anticorpos. Os anticorpos específicos neutralizantes se ligam ao antígeno do vírus, bloqueando a entrada viral. As interações célula-célula indicadas na visão esquemática, dependem de sinais não descritos, como conjuntos específicos de citocinas. Figura criada com Biorender e Servier Medical Art (SMART).

3.2 POLIMORFISMOS HLA

O complexo gênico do antígeno leucocitário humano (HLA) é um locus de genes altamente polimórficos presente no braço curto do cromossomo 6 que codifica proteínas conhecidas como complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC é uma componente chave do sistema imunológico e constitui um grupo específico de moléculas expressas na superfície celular fundamental para o reconhecimento de antígenos próprios e não próprios, permitindo que os linfócitos T detectem especificamente antígenos estranhos, desempenhando papel crucial na via de apresentação de antígeno viral e ativação da resposta imune. Organizado em grupos localizados em regiões distintas do locus, conhecidas como classes I (subclasses A, B e C), II (subclasses DR, DP e DQ) e III, o HLA é formado por genes altamente poligênicos e polimórficos, codificando muitas proteínas HLA específicas diferentes em cada um desses grupos (KULSKI; SHIINA; DIJKSTRA, 2019). O desenvolvimento de uma resposta imune efetiva contra qualquer vírus depende da apresentação adequada de antígenos pelo HLA, fundamental para uma ativação eficiente de células T citotóxicas e auxiliares, bem como para a estimulação das células B.

Sabe-se que fatores como idade avançada e comorbidades pré-existentes (doenças cardiovasculares, pulmonares e renais, por exemplo) tornam a pessoa mais vulnerável tanto à infecção por Sars-Cov-2 quanto à evolução para um quadro mais grave de covid-19 (ELMORE et al., 2020; LI et al., 2020; ZHOU et al., 2020), no entanto, a taxa de hospitalização de indivíduos mais jovens e aparentemente saudáveis alerta para a necessidade de uma melhor compreensão das diferentes respostas dos indivíduos à exposição ao vírus. Fatores genéticos relacionados à predisposição à infecção e ao curso grave da doença têm sido extensamente estudados desde o início da pandemia. A alta taxa de polimorfismos HLA, que determina um repertório diversificado de alelos MHC classe I e classe II na população humana em todo o mundo, a distribuição alélica significativamente dependente da origem étnica e geográfica da população e a variação genética individual poderiam estar implicados na gênese das diferentes respostas imunes contra patógenos em uma população (DEN UYL; VAN DER HORST-BRUINSMA; VAN AGTMAEL, 2004; MACDONALD et al., 2000). Entender a relação da variação no HLA com a incidência e a gravidade da infecção por Sars-cov-2 poderia auxiliar na identificação de grupos com maior risco de desenvolver doença grave, possibilitando estratégias direcionadas na prevenção da infecção e no manejo clínico de pacientes pertencentes a esses grupos. Nesse contexto, estudos conduzidos em variadas populações, como China, Itália, Espanha e EUA, investigaram essa associação partindo da hipótese de que alguns polimorfismos HLA poderiam estar associados à gravidade e progressão da covid-19, seja pela capacidade prejudicada na apresentação de antígenos virais, seja pela facilitação na entrada do

vírus na célula. Alguns deles demonstraram a existência de uma relação entre polimorfismos no gene HLA e a suscetibilidade, a gravidade e a progressão da covid-19.

As classes I e II do HLA estão relacionadas à apresentação de antígenos aos linfócitos T e ao reconhecimento de peptídeos para ativação das respostas imunes inata e adaptativa. Uma resposta imune eficiente após exposição ao vírus pode influenciar o curso da infecção, diferenciando indivíduos assintomáticos e sintomáticos. O principal papel do HLA classe I e II é processar peptídeos exógenos para apresentação às células T CD8+ e CD4+, respectivamente, que desempenham um papel crucial na imunidade celular antiviral e humoral, desencadeando respostas específicas para o SARS-CoV-2 (GRIFONI et al., 2020; SCHUB et al., 2020). Dessa maneira, a associação positiva entre os polimorfismos HLA e a covid-19 grave encontrada em alguns estudos poderia ser atribuída a respostas ineficientes das células T nesses pacientes, devido a uma ativação prejudicada. A variabilidade na resposta imune adaptativa às proteínas do envelope do coronavírus em diferentes populações pode desempenhar um importante papel nas diferentes taxas de letalidade por covid-19 observada em alguns países. Essa variabilidade poderia ser explicada, entre outros fatores imunológicos, à uma capacidade reduzida de apresentação do antígeno pelo HLA devido ao não reconhecimento do epítipo ou a uma fraca ligação aos peptídeos virais, incluindo algumas proteínas estruturais do vírus Sars-Cov-2, induzindo uma fraca resposta imune adaptativa (LIANG et al., 2021), visto que o grau de afinidade das diferentes moléculas HLA para peptídeos virais específicos do vírus influencia drasticamente os mecanismos de resposta imune e as conseqüentes manifestações clínicas da infecção. Ainda, sugere-se como um dos mecanismos de desregulação imunológica a resposta compensatória do sistema imune inato devido à ausência ou ao baixo nível de resposta de células T, a partir de uma ativação maciça que resultaria em níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-8 e IL-6, e infiltração de neutrófilos, macrófagos e células dendríticas nos pulmões, culminando em curso grave da covid-19 (SETTE; CROTTY, 2021).

Polimorfismos HLA são conhecidamente implicados na suscetibilidade a diversas doenças infecciosas, como os vírus da hepatite C (HCV) e HIV (CRUX; ELAHI, 2017). Estudos com diferentes populações revelaram a associação entre vários alelos HLA com a suscetibilidade à infecção por Sars-Cov-2 (SCHINDLER et al., 2021; WANG et al., 2020; YUNG et al., 2021). Um grupo de alelos HLA incluindo HLA-DRB1*03: 01, DRB1*04:01, DOB*01:02 e os polimorfismos MICB*004, rs3131639/A, MICA*008 e MICA*019 do gene MIC, foi relatado como fortemente associado à maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 em 83 casais brasileiros sorodiscordantes, em que um indivíduo foi infectado e sintomático enquanto o parceiro permaneceu assintomático e soronegativo por pelo menos 6

meses. O gene MIC modula a atividade das células NK, e os polimorfismos relatados estiveram super-representados em pacientes infetados, regulando negativamente a atividade citotóxica dessas células (CASTELLI et al., 2021). As células NK são células efetoras antivirais pertencentes à resposta imune inata que limitam a extensão das infecções por Sars-Cov-2, representando um importante mecanismo de defesa imunológica contra células infectadas no trato respiratório, principal sítio de entrada do vírus. Além disso, desempenham papéis reguladores da resposta imune por meio da liberação de citocinas e quimiocinas e interações com outras células imunes, sendo que uma resposta ineficiente dessas células pode estar associada ao desenvolvimento de covid-19 grave (EEDEN et al., 2020). Nesse sentido, um atraso no início da resposta imune inata devido à ativação deficiente das células NK pela expressão diferencial dos genes MICA e MICB poderia fornecer vantagem ao vírus na replicação no trato respiratório superior e pulmões, além de refletir na falha em iniciar uma resposta imune adaptativa precoce.

Estudos de associação genômica ampla analisam variações na sequência do DNA em todo o genoma, buscando identificar associações a fenótipos de interesse. Embora um recente estudo de associação genômica ampla realizado em populações italianas e espanholas não tenha identificado associação positiva entre a infecção por SARS-CoV-2 e variantes genéticas de HLA (ELLINGHAUS et al., 2020), outros estudos realizados na Itália relataram algumas associações significativas. Estudo de caso-controle realizado por Novelli et al. evidenciou frequências aumentadas de HLA-B*27:07, -DRB1*15:01 e -DQB1*06:02, identificados como potenciais marcadores de suscetibilidade à doença, em 99 pacientes italianos com covid-19 comparados a 1.017 indivíduos controles (NOVELLI et al., 2020). A presença do polimorfismo HLA-DRB1*08 foi o fator que mais se relacionou com o aumento do risco de infecção no estudo de Amoroso et al., sendo também relacionado com uma maior mortalidade (AMOROSO et al., 2021). Associações consistentes foram relatadas entre os alelos HLA-DRB1*15:01 e HLA-DRB1*08 e a suscetibilidade a doenças autoimunes, sugerindo que a maior mortalidade observada em pacientes com Sars-Cov-2 portadores desses alelos poderia decorrer de uma desregulação da resposta imune mediada por células (RIOUX et al., 2009).

Na Espanha, a frequência dos alelos HLA-A*66:01, B*40:02, B*55:01, DRB1*14:04 e DQB1*05:03 apresentou-se aumentada em um grupo de 450 pacientes hospitalizados por covid-19 em comparação a 959 controles saudáveis, sugerindo suscetibilidade viral. Entretanto, os dados encontrados perderam significância após correção estatística, sugerindo que não há correlação significativa entre alelos/haplótipos específicos e suscetibilidade ou proteção contra covid-19 (GUTIÉRREZ-BAUTISTA et al., 2021). Tendência a uma taxa mais alta de alelos

HLA-A*32 foi encontrada em controles saudáveis, e dos alelos HLA-A*03, HLA-B*39 e HLA-C*16 em pacientes com covid-19 nas Ilhas Canárias, dados que perderam significância após correção estatística. Quando comparados pacientes sobreviventes com não sobreviventes, foi encontrada uma tendência a maior taxa dos alelos HLA-A*11, HLA-C*01 e HLA-DQB1*04 em pacientes não sobreviventes, indicando uma possível associação desses alelos com a mortalidade pela doença (LORENTE et al., 2021). Marco et al. (2021) analisou o genótipo de 720 pacientes brasileiros transplantados positivos para covid-19 comparados a um grupo controle e estabeleceu certa relação entre indivíduos homocigotos no locus HLA-A e susceptibilidade à covid-19 (MARCO et al., 2021).

A resposta à exposição ao Sars-Cov-2 tem se tornando mais bem compreendida a partir de um esforço global, mas as diferenças no espectro dos sintomas da covid-19 ainda precisam ser melhor compreendidas. A heterogeneidade no curso clínico apresentada por indivíduos hospitalizados pela doença chama a atenção por não respeitar fatores como idade e condicionamento físico, sugerindo fatores genéticos relacionados. Estudo realizado com a população sul asiática mostrou diferenças na frequência de alelos HLA classe I entre grupos com doença leve e fatal. Com o objetivo de explorar a associação entre o genótipo HLA e a gravidade da covid-19, analisou 95 asiáticos positivos para Sars-cov-2 divididos de acordo com a gravidade da infecção em leve, grave e fatal. A frequência dos alelos HLA-B*51 e DRB1*13 foi significativamente maior entre os pacientes do grupo fatal do que no grupo de infecção leve (NAEMI et al., 2021). Estudo japonês semelhante analisou o genótipo de 178 pacientes e revelou uma associação significativa entre o alelo DRB1*09:01 do HLA classe II e covid-19 grave mesmo quando hipertensão, diabetes e doença cardiovascular foram incluídas como covariáveis de confusão no modelo de regressão logística, sugerindo um importante papel deste polimorfismo no curso da doença (ANZUREZ et al., 2021). Os alelos HLA-A*11:01:01:01, HLA-C*12:02:02:01 e HLA-B*52:01:01:02 também estiveram relacionados a covid-19 grave na mesma população (KHOR et al., 2021). Nos Emirados Árabes Unidos, uma coorte de 115 pacientes analisada demonstrou que os genótipos HLA-A*03:01, HLA-DRB1*15:01 e o supertipo B44 (incluindo HLA-B*18:01, -B*40:02, -B*41:01, -B*44:02, -B*44 :03, B*45:01, -B*50:01) estiveram associados ao curso grave da doença (ALNAQBI et al., 2022). Em uma coorte italiana positiva para SARS-CoV-2 o fator genético que influenciou negativamente o curso da doença foi a presença do alelo HLA-DRB1*08:01 (LITTERA et al., 2020). Um efeito protetor contra o curso grave da doença foi sugerido para os alelos HLA-B*51:01, HLA-B*35 e HLA-A*26:01 (ALNAQBI et al., 2022; NAEMI et al., 2021).

Alguns polimorfismos HLA também estiveram associados a maior resistência à infecção, doença leve e curso breve da doença (CASTELLI et al., 2021; FISCHER et al., 2021; LITTERA et al., 2020; YUNG et al., 2021). Um possível papel protetor do sorotipo HLA-B27 na infecção por SARS-CoV-2 foi sugerido (YUNG et al., 2021), assim como já demonstrado em outras infecções virais, como HIV e HCV (NEUMANN-HAEFELIN et al., 2006). Curiosamente, todas ocasionadas por vírus de RNA, sugerindo um mecanismo imunológico geral comum contra essas infecções. Por outro lado, a forte associação entre o HLA-B27 e a predisposição à espondilite anquilosante (e outras espondiloartropatias), doença inflamatória imunomediada, é há muito conhecida, embora o envolvimento exato do HLA-B27 no início e progressão da doença permaneça incerto (LIN; GONG, 2017). Outros estudos também descreveram a associação entre polimorfismos HLA e suscetibilidade genética a distúrbios autoimunes (HOUTMAN et al., 2021; SELVARAJA et al., 2022; ZALETEL; GABERŠČEK, 2011). Isso se deve ao fato de que o locus HLA é uma região altamente polimórfica e com forte desequilíbrio de ligações entre os seus alelos, conferindo à variabilidade genotípica entre os haplótipos papel importante na patogenia de enfermidades correlacionadas a falha do sistema imunológico. Muitos distúrbios autoimunes mediados por células T estão relacionados à expressão de moléculas HLA específicas, e a maioria dessas comorbidades possuem mecanismos complexos desencadeados pela presença de autoanticorpos e/ou linfócitos autorreativos (SCALLY et al., 2013).

Por se tratar de um sistema altamente polimórfico de variação geográfica, estudos de associação do HLA podem relatar resultados diferentes e, muitas vezes, conflitantes. Embora a associação positiva entre alguns polimorfismos HLA e a covid-19 tenha sido encontrada em diversos estudos realizados por distintas etnias, um estudo coorte de larga escala realizado em Israel incluiu 72.912 indivíduos com haplótipos HLA conhecidos e não encontrou nenhuma associação entre os 66 loci HLA mais comuns (dentro dos subgrupos HLA: A, B, C, DQB1, DRB1) e a infecção ou hospitalização por SARS-CoV-2 na população geral israelense (SHACHAR et al., 2021). De maneira geral, sugere-se que a capacidade das moléculas HLA de um indivíduo de apresentar peptídeos do vírus SARS-CoV-2 às células T apresenta grande impacto na amplitude da resposta imune. Comparando a variedade de dados publicados, sugere-se que a associação entre o sistema HLA e o desfecho da covid-19 pode ser étnico-dependente.

3.2 POLIMORFISMOS INTERLEUCINA-6

As citocinas são os principais mediadores da patogênese da covid-19, sendo que a medida em série dos níveis séricos de certas citocinas, como a interleucina-6, pode ser útil para prever curso clínico e desfecho dos casos da doença, com maior ou menor sensibilidade e especificidade, de acordo com o perfil sérico dessas moléculas nos pacientes (GHAZAVI et al., 2021; OZGER et al., 2021). A interleucina-6 (IL-6) é uma potente citocina pleiotrópica envolvida em diversos processos orgânicos, como a regulação do crescimento e a diferenciação celular, controle metabólico, ativação e progressão da resposta imune, com papel central na indução de respostas de fase aguda, sendo considerada uma das principais interleucinas pró-inflamatórias (SCHELLER et al., 2011). Processos infecciosos e lesão tecidual desencadeiam a secreção de IL-6, que promove a diferenciação das células B e T, a produção de proteínas de fase aguda e a regulação dos níveis de hepcidina. Foi observado que em pacientes positivos para a covid-19 ocorre uma superativação de linfócitos T e macrófagos mononucleares, resultando em um aumento da produção de IL-6 a partir de células do epitélio brônquico que, ao se ligar a receptores específicos nas células-alvo, desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada, conhecida como tempestade de citocinas, bem como uma resposta inflamatória pulmonar amplificada (XU et al., 2020).

A elevação das concentrações séricas de IL-6 pode ser um importante biomarcador na resposta imune e no curso da covid-19. Gong et al. (2022), a partir da comparação do genoma de 632 indivíduos com covid-19 grave, 33 assintomáticos e 2.988 controles saudáveis, identificaram forte associação entre o polimorfismo rs2069837 (alelo GG) do gene IL-6 e a doença. A frequência do alelo (G) no grupo controle saudável foi maior quando comparado ao grupo grave, sugerindo efeito protetor. Para justificar tal descoberta, os autores analisaram o efeito do polimorfismo rs2069837 na ativação transcricional de IL-6, revelando que a mudança do alelo A para o alelo G diminuiu claramente a produção da interleucina, implicando que a variante rs2069837 (GG) poderia resultar em menor expressão de IL-6, inibindo uma tempestade de citocinas e prevenindo a covid-19 grave. Na comparação da dosagem de IL-6 entre assintomáticos e o grupo grave, identificaram um nível excessivo da interleucina no soro de pacientes graves (n=480, > 100 pg/ml), confirmando a associação positiva com a gravidade da doença (GONG et al., 2022). Níveis séricos IL-6 significativamente elevados também foram encontrados em pacientes hospitalizados com covid-19 (n=106) quando comparados a um grupo controle (n=324) nos Estados Unidos. Além disso, pacientes com níveis significativamente aumentados (> 150 pg/ml) mostraram uma tendência de aumento da mortalidade. Esse mesmo estudo associou a variante rs2228145 a níveis plasmáticos mais elevados de IL-6, e os genótipos CC, GC e GG do polimorfismo rs1800795 à maior mortalidade

(SMIESZEK et al., 2021), estes também implicados na síndrome de ativação macrofágica e, consequentemente, maior produção de IL-6 (KERGET; KERGET, 2021).

A partir da conclusão de que os níveis elevados de IL-6 e as variantes genéticas relacionadas podem determinar uma população de pacientes com predisposição a um quadro grave de covid-19, associado a mal prognóstico, bem como pela necessidade de novas terapias para o tratamento da tempestade de citocinas induzida pela infecção, alguns estudos argumentam a favor do uso de inibidores de interleucina em casos específicos (LIU et al., 2020; MUSHTAQ et al., 2022; ZHANG et al., 2020). O anticorpo monoclonal Tocilizumab é um antagonista IL-6R (receptor de IL-6) que atua bloqueando a via de transdução de sinal da IL-6, ou seja, atua como adjuvante terapêutico na redução da resposta inflamatória, uma vez que a depuração viral é a chave para evitar a replicação viral e, consequentemente, a tempestade de citocinas. Embora os estudos com base em desfechos clínicos realizados até o momento sejam contraditórios e os resultados insuficientes para recomendar ou contraindicar o uso, diversos países em que a taxa de mortalidade é reduzida fazem uso direcionado (pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo) do Tocilizumab como parte da abordagem terapêutica à covid-19 (BORETTI; BANIK, 2022).

3.3 POLIMORFISMOS RELACIONADOS À EXPRESSÃO DE INTERFERON

Os IFNs são uma família de citocinas especializadas que ativam uma cascata de sinalização celular que controla a indução de diversos genes. Três tipos distintos de IFNs (I, II e III) medeiam a resposta antiviral celular ativam a defesa do hospedeiro contra infecções virais. A resposta imune inata mediada por moléculas interferon (IFN) é a primeira linha de defesa contra essas infecções, expressas após a detecção de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores Toll-like (TLR) (ACOSTA et al., 2020). As proteínas transmembrana induzidas por interferon (IFITMs) desempenham um papel importante na defesa contra a infecção viral a partir da inibição da entrada de alguns vírus de RNA envelopados, como o SARS-CoV/MERS-CoV, o vírus da influenza A, dengue, Zika, chikungunya, imunodeficiência humana (HIV) e hepatite C (ZHAO et al., 2018). Um estudo espanhol comparou 152 pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e controles saudáveis do mesmo gênero e idade infectados com SARS-CoV-2 quanto ao gene IFITM3, os polimorfismos rs34481144 C/T e rs12252 A/G deste gene e a forma grave da covid-19. Observou-se um aumento entre as variantes rs34481144T e rs12252G nos hospitalizados, sugerindo uma correlação entre os polimorfismos e o risco de

hospitalização quando contraída a doença. A mortalidade esteve aumentada nos indivíduos que necessitaram de suporte em UTI (24% vs 2%), e o risco de morte nesses pacientes mostrou associação com a idade avançada, mas não com o gene IFITM3 e seus polimorfismos. Além disso, as variantes rs34481144CC e rs12252AA apresentaram maior frequência entre os controles, sugerindo um efeito protetor (CUESTA-LLAVONA et al., 2021a). Por outro lado, Schonfelder et al. (2021) não encontrou nenhuma associação entre os indivíduos que expressavam o polimorfismo rs12252 e carregavam o alelo C com o aumento do risco de infecção; curiosamente, o genótipo CC só foi encontrado no grupo infectado. Em relação ao polimorfismo rs34481144, também não houve associação entre os diferentes alelos e um possível aumento no risco de infecção ou severidade da doença (SCHÖNFELDER et al., 2021).

Estudos realizados com a população masculina (FALLERINI et al., 2021; SOLANICH et al., 2021) sugerem a hipótese de que polimorfismos no gene do receptor Toll-like 7 (TRL7) desempenham papel crucial na resposta antiviral ao SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, nos desfechos clínicos variáveis da doença, além de sugerir a influência relacionada ao gênero como potencial fator de risco para doença grave. Fallerini et al. (2021) investigaram a associação entre as variantes deletérias/*missense* do TRL7 recessivas ligadas ao X e covid-19 grave em pacientes jovens (< 60 anos) do gênero masculino. As variantes deletérias foram encontradas em 2,1% dos homens que tiveram a infecção grave, ao passo que nenhum paciente assintomático era afetado. O perfil de expressão gênica funcional das variantes Ser301Pro e Ala1032Thr demonstrou um comprometimento nas respostas IFN tipo I e II após estimulação com agonista de TLR7, assim como encontrado por Solanich et al. (2021) em estudo realizado com população semelhante (FALLERINI et al., 2021; SOLANICH et al., 2021). Os receptores Toll-like (TLRs) são componentes fundamentais para o início da resposta imune inata, primeira linha de proteção contra a infecção viral, responsáveis pela indução da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6) e também para a resposta antiviral mediada por IFN dos tipos I e II; o TLR7, em particular, reconhece vírus de RNA de fita simples, incluindo SARS-CoV-2, e uma resposta desregulada nessa via pode resultar em inflamação excessiva e doença grave (FALLERINI et al., 2021; POULAS; FARSALINOS; ZANIDIS, 2020). Os autores sugerem, a partir desses achados, a possibilidade de triagem genética dos pacientes com infecção grave, especialmente os do gênero masculino, no intuito de instituir um tratamento específico e individualizado para essa população (FALLERINI et al., 2021). O gene TLR7 também foi apontado como possível fator de risco para pneumonia em pacientes que contraíram o vírus, com destaque para o polimorfismo rs179008, assim como a variante do TLR3

rs3775290, embora nenhuma associação com o prognóstico tenha sido relatada (ALSEOUDY et al., 2022).

O IFN tipo III, também conhecido como interferon lambda (IFN λ s), foi recentemente adicionado à família dos IFN, exercendo propriedades antivirais semelhantes aos IFN tipo I. Rahimi et al. (2021) provaram que a gravidade da infecção por covid-19 em uma coorte iraniana esteve associada a genótipos desfavoráveis de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene IFNL3 (rs12979860 TT, rs12980275 GG, rs8099917 GG) e IFNL4 (rs368234815 Δ G/ Δ G), representados em 40,8% dos pacientes que foram a óbito. Por outro lado, pacientes sobreviventes apresentaram maior frequência dos genótipos favoráveis (rs12979860 CC, rs12980275 AA, rs8099917 TT e rs368234815 TT/TT) (RAHIMI et al., 2021). A redução na atividade antiviral em virtude de um desequilíbrio de ligação IFNL-receptor identificado nas moléculas derivadas dos genótipos desfavoráveis poderia justificar tais achados, mecanismo já proposto para outras infecções respiratórias agudas, como infecções por coronavírus e rinovírus (HEMANN; MICHAEL GALE; SAVAN, 2017; ZHOU et al., 2018). O alelo T do polimorfismo rs12979860 do IFNL4 também esteve superexpresso em uma coorte de pacientes espanhóis infectados com covid-19. Os autores sugerem que esse alelo pode se comportar como um fator de risco para a doença, uma vez que já foi associado à depuração viral ineficaz do HCV e de outros vírus de RNA. Por outro lado, observou-se que o genótipo CC deste mesmo gene apresentou-se de forma significativamente menor em pacientes infectados, sugerindo um provável fator de proteção (SAPONI-CORTES et al., 2021). No Egito, Agwa et al. (2021) observaram que indivíduos portadores do alelo C (TC e CC) do polimorfismo rs12979860 do IFNL3 apresentaram maior suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, bem como maior risco de desenvolver doença grave, em comparação aos demais genótipos desse mesmo gene (AGWA et al., 2021).

3.4 OUTROS POLIMORFISMOS RELACIONADOS À RESPOSTA IMUNE

O CCR5, um receptor quimiotático expresso na superfície de vários subtipos de células imunes, como monócitos, macrófagos e células T, é conhecido por desempenhar um papel decisivo na patogênese de várias infecções virais (PANDA; PADHI; PRUSTY, 2020). Atuando no controle da ação de tipos celulares específicos, como natural killer (NK), T reguladoras (Treg) e T de memória, sua deficiência prejudica a resposta adequada dessas células (ELLWANGER et al., 2020). Alguns estudos que buscaram investigar o papel da variante de deleção CCR5- Δ 32 na covid-19 imputaram papel protetor desse marcador quanto à gravidade

e curso da doença, associado a doença leve e tempo de duração mais breve, embora o mecanismo exato pelo qual ocorre essa proteção não seja ainda conhecido (CUESTA-LLAVONA et al., 2021; HUBACEK et al., 2021). Resultado divergente foi encontrado no estudo alemão de Fischer et al. (2021); nesta análise, níveis de anticorpos IgA (S1- específico) e IgG (N-específico) foram menores nos indivíduos que carregavam a variação heterozigótica do gene CCR5-Δ32, prolongando o curso da doença, embora não tenha sido estabelecida relação com a forma grave da doença. O polimorfismo CCR5-Δ32 produz uma proteína truncada que diminui significativamente a expressão de superfície do receptor, culminando em uma resposta inflamatória branda, tendo sido associado a suscetibilidade ou resistência a um amplo espectro de doenças virais e bacterianas (ELLWANGER et al., 2020). Atuando como correceptor para a infecção por HIV-1 em células T CD4+, o mutante CCR5 foi implicado em proteção contra a doença em indivíduos homozigotos (MARTÍN-LEAL et al., 2020).

Russo et al. (2021) analisou o papel da variante p.His159Tyr (rs61756766) do gene TNFRSF13C na população italiana, conhecido por aumentar a ativação de NF-κβ e a proliferação e sobrevivências de células B, encontrando associação significativa com a severidade da doença. Pacientes graves apresentaram uma frequência aumentada do genótipo GA (13,2%) em relação aos casos não graves e assintomáticos (1,2%, 3,7%), além disso, o alelo A esteve mais presente nos casos graves (6,6%). Essa variante foi anteriormente associada a distúrbios autoimunes, como esclerose múltipla e síndrome de Sjögren, e também a um risco aumentado de leucemia linfocítica crônica e linfoma (NTELLAS et al., 2020; PAPAGEORGIOU et al., 2015; RUSSO et al., 2021). O NF-κβ é um fator de transcrição crucial nos processos imunes e inflamatórios que atua na regulação de funções celulares relacionadas à sobrevivência e diferenciação celular, bem como a expressão de citocinas, quimiocinas e fatores de coagulação, desencadeando múltiplas respostas biológicas (MUSSBACHER et al., 2019). A ativação aprimorada do NF-κβ, cuja sinalização induz a transcrição de genes pró-inflamatórios, poderia justificar o curso clínico grave observado em pacientes portadores deste genótipo (RUSSO et al., 2021).

A lectina ligadora de manose (MBL) é uma serina protease, membro da família das coletinas, importante constituinte resposta imune inata que atua reconhecendo agentes infecciosos. Composta por um domínio de reconhecimento de carboidratos e um domínio semelhante ao colágeno, liga-se à superfície de uma ampla variedade de bactérias, vírus e fungos, atuando diretamente como uma opsonina ou ativando o sistema complemento, aumentando a fagocitose por macrófagos e neutrófilos (JACOBSON et al., 2020). A insuficiência hereditária de MBL resulta em função imune inata prejudicada e maior

suscetibilidade a infecções; além disso, diversos tipos conhecidos de polimorfismos do gene MBL2 são associados a diferentes níveis de expressão e atividade da molécula, levando a uma resposta imune prejudicada (JACOBSON et al., 2020; TAKAHASHI et al., 2006). Pehlivan et al. (2021) observaram, a partir de um estudo de caso-controle, que a frequência do genótipo AB e o alelo B do polimorfismo MBL2-rs1800450 foi maior nos controles saudáveis em comparação ao grupo infectado. A análise de subgrupo de pacientes infectados demonstrou maior frequência desse mesmo haplótipo em pacientes que não tiveram envolvimento pulmonar, verificado a partir de Tomografia Computadorizada (TC). A ausência do genótipo AB, por sua vez, aumentou o risco de envolvimento pulmonar (PEHLIVAN et al., 2022). Em contrapartida, no estudo de Medetalibeyoglu et al. (2021) as variantes B foram associadas a níveis mais baixos de MBL2, e o genótipo BB foi mais observado em pacientes com covid-19; além disso, quando comparados com os pacientes com covid-19 que tinham genótipo AA, os pacientes que tinham genótipos BB ou AB apresentavam maior risco de doença grave (MEDETALIBEYOGLU et al., 2021). Pehlivan et al. (2021) sugerem que tais resultados conflitantes podem estar relacionados à depuração viral ineficaz no trato respiratório superior dos indivíduos incluídos no estudo que, num primeiro momento, apresentaram PCR negativo, mas que apresentaram positividade em amostras repetidas. Por fim, suportam a hipótese de que o MBL2 desempenha um papel protetor no curso da doença, sendo que sua inativação é um fator de risco para infecção por SARS-CoV-2 (PEHLIVAN et al., 2022).

Antígenos do grupo sanguíneo ABO também foram investigados no contexto da infecção por SARS-CoV-2 e covid-19, com resultados bastante semelhantes entre os estudos. Fischer et al. (2021) encontraram que indivíduos que expressam o fenótipo A (genótipo AA ou A0) estiveram associados à severidade da doença; indivíduos homocigotos apresentaram uma duração mais curta da doença em comparação aos heterocigotos, sugerindo que a heterocigose pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de formas mais severas da doença (FISCHER et al., 2021). Nos estudos de Marco et al. (2021), os grupos sanguíneos A e O foram associados à suscetibilidade e resistência à infecção, respectivamente. Neste estudo não houve nenhum achado em relação aos grupos B ou AB, ademais, não foi apresentada correlação entre a severidade da doença e o grupo sanguíneo (MARCO et al., 2021). Em concordância, Amoroso et al. (2021) encontrou que o grupo sanguíneo do tipo A esteve presente na maior parte dos infectados (45,5%), enquanto no grupo controle a frequência foi de 39%. Uma explicação provável para esses resultados seria a inibição da adesão da proteína spike (S) do vírus às células

que expressam a enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), receptor celular para a entrada do vírus, pelas aglutininas naturais anti-A (AMOROSO et al., 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão destaca os papéis dos moduladores genéticos na predisposição à entrada do vírus, progressão e desfecho da covid-19 em pacientes expostos ao SARS-CoV-2 a partir de um contexto imunopatogênico e da análise de polimorfismos em genes associados à resposta imune inata e adaptativa. O foco principal foi a discussão acerca dos principais polimorfismos genéticos como potenciais fatores de risco, portanto, fatores como idade, gênero, presença de comorbidades e estilo de vida não foram considerados.

Embora a literatura abarque uma infinidade de estudos destinados a entender a relação entre polimorfismos e a infecção por SARS-CoV-2, os resultados desses estudos ainda são um pouco dispersos e conflitantes. Ressalta-se que os resultados encontrados nesse estudo são apenas correlações, uma vez que a amostra de artigos selecionada é composta, em sua maioria, de estudos observacionais com metodologias distintas em termos de população, coleta e análise de dados, devendo ser confirmados com base em Ensaios Clínicos Randomizados. Considerando fatores limitantes como aspectos étnico-dependentes, desenho do estudo, tamanho e heterogeneidade da amostra, sugere-se que as variantes destacadas sejam exploradas em estudos futuros com metodologia padronizada, populações maiores, concentrados em áreas geográficas específicas e abordando suas particularidades, a fim de fornecer resultados mais consistentes.

Levando-se em conta esses fatores, sugere-se que a predisposição genética determinada por polimorfismos em genes chave constituintes da resposta imune do hospedeiro pode, assim como em outras doenças inflamatórias, ser responsável por alterações nos processos imunológicos relacionados à doença. Essas descobertas, quando mais bem exploradas, podem permitir o desenvolvimento de terapias baseadas em genótipos, otimizando o manejo clínico especialmente para grupos de alto risco. Além disso, o desenvolvimento de ferramentas de triagem confiáveis e precisas para a avaliação dos indivíduos de alto risco, suscetíveis à infecção para SARS-CoV-2, poderia auxiliar na redução da propagação da doença e na adaptação de estratégias de vacinação para essas populações, reduzindo os esforços a nível de assistência à saúde pública e remanejando esses recursos para a medicina preventiva.

REFERÊNCIAS

- ABBASI-OSHAGHI, E. et al. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. **International Journal of Surgery (London, England)**, v. 79, p. 143, jul. 2020.
- ACOSTA, P. L. et al. Human Type I Interferon Antiviral Effects in Respiratory and Reemerging Viral Infections. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, 2020.
- ADIKO, A. C. et al. Intracellular Transport Routes for MHC I and Their Relevance for Antigen Cross-Presentation. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015.
- AGUIAR, V. R. C. et al. An immunogenetic view of COVID-19. **Genetics and Molecular Biology**, v. 44, 25 ago. 2021.
- AGWA, S. H. A. et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. **Genes**, v. 12, n. 6, jun. 2021.
- ALNAQBI, H. et al. HLA repertoire of 115 UAE nationals infected with SARS-CoV-2. **Human Immunology**, v. 83, n. 1, p. 1, jan. 2022.
- ALSEOUDY, M. M. et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, v. 235, p. 108929, fev. 2022.
- AMOROSO, A. et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. **Transplantation**, v. 105, n. 1, p. 193–200, jan. 2021a.
- AMOROSO, A. et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. **Transplantation**, v. 105, n. 1, 1 jan. 2021b.
- ANZUREZ, A. et al. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19. **Hla**, v. 98, n. 1, p. 37, jul. 2021.
- BORETTI, A.; BANIK, B. Modulation of Covid-19 cytokine storm by tocilizumab. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 3, p. 823, mar. 2022.
- CASTELLI, E. C. et al. MHC Variants Associated With Symptomatic Versus Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed Individuals. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.
- CRUX, N. B.; ELAHI, S. Human Leukocyte Antigen (HLA) and Immune Regulation: How Do Classical and Non-Classical HLA Alleles Modulate Immune Response to Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus Infections? **Frontiers in Immunology**, v. 8, 2017.
- CUESTA-LLAVONA, E. et al. Association between the interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs34481144 / rs12252 haplotypes and COVID-19. **Current Research in Virological Science**, v. 2, p. 100016, 2021a.

- CUESTA-LLAVONA, E. et al. Variant-genetic and transcript-expression analysis showed a role for the chemokine-receptor CCR5 in COVID-19 severity. **International Immunopharmacology**, v. 98, p. 107825, set. 2021b.
- DEN UYL, D.; VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I.; VAN AGTMAEL, M. Progression of HIV to AIDS: a protective role for HLA-B27? **AIDS reviews**, v. 6, n. 2, jun. 2004.
- EEDEN, C. VAN et al. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, set. 2020.
- ELLINGHAUS, D. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 16, n. 383, p. 1522–1534, 2020.
- ELLWANGER, J. H. et al. Beyond HIV infection: Neglected and varied impacts of CCR5 and CCR5 Δ 32 on viral diseases. **Virus Research**, v. 286, p. 198040, set. 2020.
- ELMORE, R. et al. Risk and Protective Factors in the COVID-19 Pandemic: A Rapid Evidence Map. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 2020.
- FALLERINI, C. et al. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. **eLife**, v. 10, 2021.
- FISCHER, J. C. et al. Association of HLA genotypes, ABO blood type and chemokine receptor 5 mutant CD195 with the clinical course of COVID-19. **European Journal of Medical Research**, v. 26, 2021.
- GHAZAVI, A. et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 155323, jan. 2021.
- GONG, B. et al. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, 2022.
- GRIFONI, A. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1489, 6 jun. 2020.
- GU, J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 202, n. 3, p. 415, 8 ago. 2005.
- GUTIÉRREZ-BAUTISTA, J. F. et al. Study of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 polymorphisms in COVID-19 patients. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**, 25 ago. 2021.
- HEATH, W. R.; CARBONE, F. R. Cross-Presentation, Dendritic Cells, Tolerance and Immunity. **Annual Review of Immunology**, v. 19, n. 1, p. 47–64, 2001.
- HEMANN, E. A.; MICHAEL GALE, J.; SAVAN, R. Interferon Lambda Genetics and Biology in Regulation of Viral Control. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 2017.
- HOUTMAN, M. et al. Haplotype-Specific Expression Analysis of MHC Class II Genes in Healthy Individuals and Rheumatoid Arthritis Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

HUBACEK, J. A. et al. CCR5 Δ 32 Deletion as a Protective Factor in Czech First-Wave COVID-19 Subjects. **Physiological Research**, v. 70, n. 1, p. 111, fev. 2021.

JACOBSON, S. et al. Levels of mannose-binding lectin (MBL) associates with sepsis-related in-hospital mortality in women. **Journal of Inflammation (London, England)**, v. 17, 2020.

KERGET, F.; KERGET, B. Frequency of Interleukin-6 rs1800795 (-174G/C) and rs1800797 (-597G/A) Polymorphisms in COVID-19 Patients in Turkey Who Develop Macrophage Activation Syndrome. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 74, n. 6, p. 543–548, 22 nov. 2021.

KHOR, S.-S. et al. HLA-A*11:01:01:01, HLA-C*12:02:02:01-HLA-B*52:01:02:02, Age and Sex Are Associated With Severity of Japanese COVID-19 With Respiratory Failure. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 22 abr. 2021.

KULSKI, J. K.; SHIINA, T.; DIJKSTRA, J. M. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. **Cells**, v. 8, n. 10, out. 2019.

LAI, C.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 3, p. 105924, mar. 2020.

LANGTON, D. J. et al. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection. **HLA**, v. 98, n. 1, p. 14–22, jul. 2021.

LANZAVECCHIA, A.; SALLUSTO, F. Regulation of T Cell Immunity by Dendritic Cells. **Cell**, v. 106, n. 3, p. 263–266, 10 ago. 2001.

LI, B. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, v. 109, n. 5, p. 531, 2020.

LIANG, C. et al. Population-Predicted MHC Class II Epitope Presentation of SARS-CoV-2 Structural Proteins Correlates to the Case Fatality Rates of COVID-19 in Different Countries. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, mar. 2021.

LIN, H.; GONG, Y.-Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. **Rheumatology international**, v. 37, n. 8, ago. 2017.

LITTERA, R. et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 12 abr. 2020.

LIU, B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? **Journal of Autoimmunity**, v. 111, p. 102452, jul. 2020.

LORENTE, L. et al. HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19. **Medicina Intensiva**, v. 45, n. 2, p. 96, mar. 2021.

- MACDONALD, K. et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 181, n. 5, maio 2000.
- MARCO, R. D. et al. HLA-A homozygosis is associated with susceptibility to COVID-19. **HLA**, v. 98, n. 2, ago. 2021.
- MARTÍN-LEAL, A. et al. CCR5 deficiency impairs CD4+ T-cell memory responses and antigenic sensitivity through increased ceramide synthesis. **The EMBO Journal**, v. 39, n. 15, 8 ago. 2020.
- MEDETALIBEYOGLU, A. et al. Mannose binding lectin gene 2 (rs1800450) missense variant may contribute to development and severity of COVID-19 infection. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 89, p. 104717, abr. 2021.
- MUSHTAQ, M. Z. et al. Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients: An observational study. **International Immunopharmacology**, v. 102, p. 108384, jan. 2022.
- MUSSBACHER, M. et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.
- NAEMI, F. M. A. et al. Association between the HLA genotype and the severity of COVID-19 infection among South Asians. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 7, p. 4430, jul. 2021.
- NEUMANN-HAEFELIN, C. et al. Dominant influence of an HLA-B27 restricted CD8+ T cell response in mediating HCV clearance and evolution. **Hepatology**, v. 43, n. 3, p. 563–572, 2006.
- NING, Q. et al. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, 2022.
- NOVELLI, A. et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. **HLA**, v. 96, n. 5, nov. 2020.
- NTELLAS, P. et al. TNFRSF13C/BAFFR P21R and H159Y polymorphisms in multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 37, jan. 2020.
- OZGER, H. S. et al. Serial measurement of cytokines strongly predict COVID-19 outcome. **PLoS ONE**, v. 16, n. 12, 2021.
- PALM, N.; MEDZHITOV, R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. **Immunological reviews**, v. 227, n. 1, jan. 2009.
- PANDA, A. K.; PADHI, A.; PRUSTY, B. A. K. CCR5 Δ 32 minor allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 510, p. 60, nov. 2020.
- PAPAGEORGIU, A. et al. A BAFF receptor His159Tyr mutation in Sjögren's syndrome-related lymphoproliferation. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n. 10, out. 2015.

PEHLIVAN, S. et al. Investigation of MBL2 and NOS3 functional gene variants in suspected COVID-19 PCR (–) patients. **Pathogens and Global Health**, v. 116, n. 3, p. 178, 2022.

POULAS, K.; FARSALINOS, K.; ZANIDIS, C. Activation of TLR7 and Innate Immunity as an Efficient Method Against COVID-19 Pandemic: Imiquimod as a Potential Therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.

POULTON, K. et al. A role for human leucocyte antigens in the susceptibility to SARS-Cov-2 infection observed in transplant patients. **International Journal of Immunogenetics**, v. 47, n. 4, p. 324–328, ago. 2020.

RAHIMI, P. et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients. **Virology Journal**, v. 18, 2021.

RIOUX, J. D. et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 44, p. 18680, 11 nov. 2009.

RUSSO, R. et al. The TNFRSF13C H159Y Variant Is Associated with Severe COVID-19: A Retrospective Study of 500 Patients from Southern Italy. **Genes**, v. 12, n. 6, jun. 2021.

SAGRIS, M. et al. Genetic Predisposition and Inflammatory Inhibitors in COVID-19: Where Do We Stand? **Biomedicines**, v. 10, n. 2, fev. 2022.

SALAMANNA, F. et al. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 2020.

SAPONI-CORTES, J. M. R. et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. **Scientific Reports**, v. 11, 2021.

SCALLY, S. W. et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 210, n. 12, p. 2569, 11 nov. 2013.

SHELLER, J. et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, Including the Special Section: 11th European Symposium on Calcium. v. 1813, n. 5, p. 878–888, 1 maio 2011.

SCHINDLER, E. et al. HLA genetic polymorphism in patients with Coronavirus Disease 2019 in Midwestern United States. **Hla**, v. 98, n. 4, p. 370, out. 2021.

SCHÖNFELDER, K. et al. The influence of IFITM3 polymorphisms on susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. **Cytokine**, v. 142, p. 155492, jun. 2021.

SCHUB, D. et al. High levels of SARS-CoV-2–specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19. **JCI Insight**, v. 5, n. 20, 10 out. 2020.

SELVARAJA, M. et al. Original research: Human leucocyte antigens profiling in Malay female patients with systemic lupus erythematosus: are we the same or different? **Lupus Science & Medicine**, v. 9, n. 1, 2022.

- SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861, 2 fev. 2021.
- SHACHAR, S. B. et al. MHC Haplotyping of SARS-CoV-2 Patients: HLA Subtypes Are Not Associated with the Presence and Severity of COVID-19 in the Israeli Population. **Journal of Clinical Immunology**, v. 41, n. 6, p. 1154, 2021.
- SHAH, V. K. et al. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.
- SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405, maio 2020.
- SMIESZEK, S. P. et al. Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients'. **Cytokine**, v. 148, p. 155662, dez. 2021.
- SOLANICH, X. et al. Genetic Screening for TLR7 Variants in Young and Previously Healthy Men With Severe COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.
- TAKAHASHI, K. et al. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. **Current Opinion in Immunology**, v. 18, n. 1, p. 16, fev. 2006.
- WANG, W. et al. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). **HLA**, 2020.
- WU, D. et al. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 44, maio 2020.
- XU, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 20, p. 10970, 5 maio 2020.
- YANG, L. et al. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–20, 7 jul. 2021.
- YILDIRIM, Z. et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. **Cell Biology International**, v. 45, n. 6, p. 1158, jun. 2021.
- YUNG, Y.-L. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. **Hla**, v. 97, n. 2, p. 127, fev. 2021.
- ZAFAR, T. The emergence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 epidemic and pandemic. **Advanced Biosensors for Virus Detection**, p. 1, 2022.
- ZALETEL, K.; GABERŠČEK, S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. **Current Genomics**, v. 12, n. 8, p. 576, dez. 2011.
- ZHANG, C. et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105954, maio 2020.

ZHAO, X. et al. Identification of Residues Controlling Restriction versus Enhancing Activities of IFITM Proteins on Entry of Human Coronaviruses. **Journal of Virology**, v. 92, n. 6, 3 mar. 2018.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1054, 28 abr. 2020.

ZHOU, J.-H. et al. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. **Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology**, v. 51, n. 1, 2018.

ZU, Z. Y. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. **Radiology**, 2020.