



ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS À VIA DO INTERFERON E A GRAVIDADE DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Palavras-Chave: Polimorfismo genético, Interferons, COVID-19.

Autores(as):

Karine Tiemi Nakamura, FCF - UNICAMP

Marília Berlofa Visacri, FCM - UNICAMP

Carla Regina da Silva Correa da Ronda, FCF - UNICAMP

Aline de Souza Nicoletti, FCM - UNICAMP

Luiza Gomes de Campos Nascimento, FCF - UNICAMP

Profº Drº Eder de Carvalho Pincinato, FCM - UNICAMP

Profª Drª Patrícia Moriel (orientadora), FCF - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Os coronavírus são um grupo de vírus envelopados e com RNA de fita simples. Um de seus representantes é o SARS-CoV-2, responsável pela doença conhecida como COVID-19, que apresentou rápida disseminação e alto número de mortes. Sua transmissão se dá principalmente pela penetração de gotículas respiratórias ou aerossóis de uma pessoa infectada em uma pessoa sadia, por meio das vias aéreas (XAVIER et al., 2020; SHEREEN et al., 2020). A maioria dos casos são leves ou assintomáticos, podendo apresentar sintomas semelhantes à gripe. Já os casos graves de COVID-19 ocorrem em uma parcela pequena da população e a sua sintomatologia representativa é o quadro inflamatório com grande magnitude, com alterações no processo de coagulação e hematológico, podendo ocasionar danos teciduais e a morte (XAVIER et al., 2020).

Os interferons estão compreendidos dentro de uma classe de citocinas de reguladores pleiotrópicos classificadas em três tipos (I, II e III), que tem como principal função interferir em infecções virais (OTT e EALY, 2018). Segundo estudos prévios há uma provável relação entre a deficiência de interferons com casos mais graves da COVID-19, dessa forma variações em genes relacionados à via do interferon, chamados de polimorfismos, poderiam impactar na gravidade da doença (XAVIER et al., 2020; MEFFRE e IWASAKI, 2020). Assim, entender mais a fundo os aspectos que influenciam a gravidade da doença é de extrema relevância para compreendermos a diferença entre os casos graves e os leves, que variam em cada organismo. Visto isso, a presente revisão

sistemática tem por objetivo verificar uma possível associação entre polimorfismos genéticos relacionados à via do interferon e a gravidade da COVID-19.

METODOLOGIA:

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. O protocolo deste estudo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF). Essa revisão seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA) 2020. A estratégia de busca foi elaborada utilizando palavras relacionadas a COVID-19/SARS-CoV-2 e polimorfismos genéticos. Em 01/22 e 01/23, foram realizadas buscas na literatura para identificar estudos relevantes nas bases de dados do PubMed, BVS/Bireme, Scopus, Embase e Web of Science.

A estratégia PECOS foi utilizada para selecionar potenciais estudos: P (população): pacientes infectados com SARS-CoV-2; E (exposição) e C (comparador): polimorfismos genéticos relacionado a via do interferon; O (desfechos): gravidade da COVID-19; S (desenho do estudo): observacional (coorte, caso-controle e transversal). Foram excluídos resumos publicados em anais de eventos, preprints, teses/dissertações, e estudos publicados em linguagem diferente de inglês, português e espanhol. Dois revisores selecionaram de forma independente os títulos e resumos das citações para que fossem identificados estudos potencialmente relevantes. Um terceiro revisor resolveu as discrepâncias. Então, foram obtidos os artigos completos e os mesmos dois revisores de forma independente, revisaram de acordo com os critérios de elegibilidade. Um terceiro revisor resolveu as divergências e dúvidas. Esse processo foi realizado utilizando o aplicativo Rayyan QCRI.

Os seguintes dados foram extraídos por dois revisores de forma independente: nome do primeiro autor, ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, período do estudo, desenho do estudo, objetivo do estudo, teste realizado para o diagnóstico de COVID-19, amostra usada para genotipagem, método de genotipagem, gene/polimorfismo(s) estudados e genótipos, fenótipos (categorias de gravidade da COVID-19, conforme reportado pelos autores), características da população estudada dividida pelos grupos de gravidade da COVID-19 (número de indivíduos, idade, sexo, comorbidades), principais resultados da associação entre genótipos e fenótipos e fonte de financiamento. As divergências foram resolvidas por meio de discussões com um terceiro revisor.

A escala Newcastle-Ottawa (NOS) (WELLS et al., 2023) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos (riscos de viés) por dois revisores de forma independente e as divergências foram resolvidas por meio de uma discussão com um terceiro revisor. Três domínios primários foram avaliados em cada estudo incluído: seleção, comparabilidade e exposição/desfecho. A pontuação máxima da NOS de cada domínio é de 4, 2 e 3 estrelas, respectivamente. Um estudo é classificado como de alta qualidade se receber uma pontuação de 7-9 estrelas, qualidade moderada se receber pontuação de 4-6, ou baixa qualidade se receber pontuação de 0-3.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No total, foram encontrados 10.008 diferentes registros, dos quais 15 artigos foram incluídos. Entre esses estudos, 9 polimorfismos foram analisados em 6 diferentes genes. Os polimorfismos que foram estudados por mais de um estudo foram: *IFITM3* rs12252 (8 estudos), *IFNA3* rs12979860 (5 estudos), *IFNA4* rs368234815 (4 estudos) e *IFITM3* rs34481144 (2 estudos). A qualidade dos estudos variou de moderada a alta (5 a 8 pontos) (Tabela 1).

Gene	Polimorfismo	Estudo	Gravidade	Resultado da associação com gravidade da COVID-19	Pontuação do estudo (análise da qualidade metodológica)
<i>IFITM3</i>	rs12252	Ahmadi 2022	Morte vs. vivo	Homozigose para alelo C foi associada à mortalidade por COVID-19.	5
		Alghamdi 2021	Hospitalizado vs. não hospitalizado	O alelo C foi associado à internação hospitalar por COVID-19 quando ajustado por idade e sexo.	7
			Morte vs. vivo	O alelo C foi associado à mortalidade por COVID-19 quando ajustado por idade e sexo.	
		Cuesta-Llavona 2021	UTI vs. não UTI	Sem associação.	6
			Morte vs. vivo (somente paciente da UTI)	Sem associação.	
		Gómez 2021	UTI vs. não UTI	Sem associação.	6
		Mulla 2022	Crítica vs. grave vs. moderada	Homozigose para alelo C foi associada à gravidade da COVID-19.	5
		Schönfelder 2021	Grave vs. moderada	Sem associação.	7
		Xu 2022	Morte vs. grave vs. leve	Homozigose para o alelo C foi mais frequente em pacientes graves e nos mortos por COVID-19, no entanto, não houve diferença estatística.	5
	Zhang 2020	Grave vs. leve	Homozigose para o alelo C foi associada à gravidade da COVID-19 quando ajustado pela idade.	8	
	rs34481144	Cuesta-Llavona 2021	UTI vs. não UTI	Sem associação.	6
Morte vs. vivo (somente paciente da UTI)			Sem associação.		

		Schönfelder 2021	Grave vs. moderada	Sem associação.	7
IFN λ 3	rs12979860	Agwa 2021	Crítica vs. grave vs. leve	Sem associação.	5
			Morte vs. recorrência vs. recuperado	Sem associação.	
		Amodio 2020	Morte/cuidados intensivos vs. hospitalização vs. isolamento domiciliar	Sem associação.	8
		Grimaudo 2021	Grave vs. leve	Sem associação.	8
		Rahimi 2021	Morte vs. vivo	Homozigose para o alelo T foi associada à mortalidade por COVID-19.	8
		Saponi-Cortes 2021	Grave vs. não grave	Sem associação.	6
IFN λ 4	rs368234815	Amodio 2020	Morte/cuidados intensivos vs. hospitalização vs. isolamento domiciliar	Sem associação.	8
		Dieter 2023	UTI vs. não UTI	Sem associação.	8
			Morte vs. vivo	Sem associação.	
		Grimaudo 2021	Grave vs. leve	Sem associação.	8
Rahimi 2021	Morte vs. vivo	Homozigose para o alelo DG foi associada à mortalidade por COVID-19.	8		

Tabela 1 - Genes e polimorfismos mais estudados, resultado da associação dos polimorfismos e a gravidade da COVID-19 entre os estudos e avaliação da qualidade metodológica. UTI = Unidade de Terapia Intensiva

CONCLUSÕES:

Metade dos estudos que avaliaram *IFITM3* rs12252 mostraram que genótipo CC (ou alelo C) pode ser um preditor de gravidade da COVID-19. Por outro lado, *IFITM3* rs34481144 parece não estar associado à gravidade da COVID-19, embora apenas dois estudos o tenham avaliado. Quanto aos polimorfismos *IFN λ 3* rs12979860 e *IFN λ 4* rs368234815, apenas um entre cinco estudos mostrou associação entre o primeiro (genótipo TT) e a gravidade da COVID-19, e apenas um entre quatro estudos mostrou associação entre o segundo (genótipo DG/DG) com a gravidade da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA:

AGWA, Sara 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, p. 830, 2021.

AHMADI, Iraj et al. Impact of interferon-induced transmembrane protein 3 gene rs12252 polymorphism on COVID-19 mortality. **Cytokine**, v. 157, p. 155957, 2022.

ALGHAMDI, Jahad et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252 is associated with COVID-19 mortality. **Genomics**, v. 113, p. 1733-1741, 2021.

AMODIO, Emanuele et al. SARS-CoV-2 Viral Load, IFN λ Polymorphisms and the Course of COVID-19: an observational study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, p. 3315, 2020.

CUESTA-LLAVONA, Elías 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, 2021.

DIETER, Cristine et al. Polymorphisms in ACE1, TMPRSS2, IFIH1, IFNAR2, and TYK2 Genes Are Associated with Worse Clinical Outcomes in COVID-19. **Genes**, v. 14, p. 29, 2022.

GÓMEZ, Juan et al. The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 155354, 2021.

GRIMAUDDO, Stefania et al. PNPLA3 and TLL-1 Polymorphisms as Potential Predictors of Disease Severity in Patients With COVID-19. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 1589, 2021.

MEFFRE, Eric; IWASAKI, Akiko. Interferon deficiency can lead to severe COVID. **Nature**, v. 587, p. 374-376, 2020.

MULLA, Shafia et al. Association of interferon gamma inducible protein-10, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 alpha, interleukin-6, and rs12252 single nucleotide polymorphism of interferon-induced transmembrane protein-3 gene with the severity of COVID-19 infection. **The Egyptian Journal of Internal Medicine**, v. 34, p. 53, 2022.

OTT, Troy L.; EALY, Alan D. Interferons. In: **Encyclopedia of Reproduction**. Elsevier, 2018.

RAHIMI, Pooneh 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, p. 1-7, 2021.

SAPONI-CORTES, Jose Maria R. et al. IFNL4 genetic variant can predispose to COVID-19. **Scientific Reports**, v. 11, p. 1-4, 2021.

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

SHEREEN, Muhammad A. et al. COVID-19 infection: emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, v. 24, p. 91-98, 2020.

WELLS, George A. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses**. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 27/07/2023.

XAVIER, Analucia R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. Rio de Janeiro, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1-9, 2020.

XU, Fengwen et al. IFITM3 Inhibits SARS-CoV-2 Infection and Is Associated with COVID-19 Susceptibility. **Viruses**, v. 14, p. 2553, 2022.

ZHANG, Yonghong et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, p. 34-37, 2020.