

EXPRESSÃO DE QUIMIOCINAS E PERFIL DE IMUNOGLOBULINAS NA COVID-19: AVALIAÇÃO EM INDIVÍDUOS CONVALESCENTES VERSUS VACINADOS

LG Chimeno, AMM Braz, PVO Falbo, BF Pegatin, FR Rocha, J Olbrich-Neto, E Deffune, MA Golim

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Objetivo: Este estudo teve por objetivo comparar o perfil de expressão de quimiocinas e anticorpos (IgG) específicos ao SARS-CoV-2 em indivíduos convalescentes e/ou vacinados para COVID-19. **Material e métodos:** Os participantes foram distribuídos em grupos: G0 – n=15 (controle - *naive* para SARS-CoV-2; não vacinados), G1 – n=14 (*naive* para SARS-CoV-2; vacinados), G2 – n=6 (convalescentes; não vacinados) e G3 – n=15 (convalescentes; vacinados), totalizando 50 indivíduos. Foram avaliadas IL-8, RANTES, MIG, MPC-1, IP-10, concentrações de IgG contra SARS-CoV-2 (anti-nucleocapsídeo, anti-spike-S1 e anti-RBD) e a capacidade de inibição dos anticorpos neutralizantes (NABs). **Resultados:** Observou-se maiores níveis de anti-spike S1 e anti-RBD (mediana = 100.153 pg/mL e 41.253 pg/mL, respectivamente), bem como maior taxa de neutralização (mediana = 98%) em G3 (convalescentes/vacinados) quando comparado com os demais grupos. Quanto às quimiocinas, os grupos G1 e G3 apresentaram menores níveis, estando inversamente correlacionados aos níveis de NABs em G3. Em contrapartida, G2 apresentou níveis plasmáticos mais elevados de IP-10, IL-8 e anti-nucleocapsídeo, fatores que podem ser deletérios ao receptor de plasma. **Discussão:** Até junho de 2024 a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) acometeu cerca de 775 milhões de pessoas. Múltiplos fatores influenciam a evolução da COVID-19, incluindo alterações imunológicas (imunidade celular, humoral, perfis de citocinas/quimiocinas), podendo estas contribuir na progressão para hiperinflamação sistêmica. A fim de mitigar a ação deste fenômeno inflamatório e a evolução da infecção viral, a terapia com plasma convalescente (TPC) foi uma alternativa considerada, podendo fornecer imunização passiva a indivíduos infectados, visando neutralizar o patógeno e amenizar efeitos da resposta inflamatória grave. Os resultados apontam para o potencial do plasma de indivíduos vacinados, independente de terem tido COVID-19, dado o conjunto de características que podem favorecer imunidade passiva, mediante as concentrações de IgGs específicas ao SARS-CoV-2 com maior capacidade de neutralização viral. **Conclusão:** Desta forma, os plasmas dos grupos G3 e G1, respectivamente, parecem agregar as características mais seguras e eficazes para TPC, de modo mais eficiente do que o plasma oriundo de indivíduos não vacinados e recuperados da COVID-19. Estas informações podem ser úteis ao enfrentamento de novas epidemias com vírus emergentes e reemergentes, considerando os desafios vivenciados com pela saúde pública na pandemia da COVID-19.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2158>

INVESTIGAÇÃO IN SILICO DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS NA COVID LONGA: O PAPEL DAS CITOCINAS

FDS Alvarenga^a, MC Casotti^a, ASS Zetum^a, DRC Silva^{a,b}, LS Batista^a, GM Giacinti^a, TDS Uchiya^a, F Pesente^a, ID Louro^a, DD Meira^a

^a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^b Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Dr Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: Após a infecção por SARS-CoV-2, muitos indivíduos relatam a persistência de sintomas diversos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quando esses sintomas perduram por mais de 3 meses, a condição é denominada COVID Longa (CL). Entre os sintomas neurológicos mais frequentes, destacam-se a depressão e a ansiedade. Pesquisas recentes identificaram genes e proteínas essenciais no desenvolvimento desses distúrbios, como citocinas e proteínas de fase aguda. Esses elementos estão intimamente ligados a processos inflamatórios e às vias de sinalização durante a infecção. **Objetivo:** Identificar na literatura os principais genes e proteínas envolvidos no desenvolvimento de distúrbios depressivos e ansiosos na COVID Longa. **Materiais e métodos:** Realizou-se uma curadoria manual no PUBMED, selecionando 48 artigos publicados entre os anos de 2020 a 2023, a partir de palavras chaves: (Long COVID OR Post COVID) AND (depression OR anxiety) AND (protein OR gene). Foram excluídos os artigos que não tinham essas palavras no título e/ou resumo. As proteínas e genes escolhidos foram aqueles citados pelo menos duas vezes e apresentavam descrição de sua possível correlação com depressão e ansiedade na CL. Após a curadoria, os genes e proteínas foram transferidos para o banco de dados UNIPROT, onde foram coletados os códigos de identificação, com posterior transferência para o Cytoscape. Após a sequência dos critérios topológicos pré-estabelecidos houve a confecção das redes de interação proteína-proteína. **Resultados:** A curadoria culminou na coleta de 50 proteínas/genes, entre elas, o fator necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (L-1 β) e proteína C reativa (PCR). O STRING APP, identificou 50 nós e mais 100 interatores foram adicionados. O enriquecimento funcional demonstrou relação com o processo inflamatório, bem como as vias Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT) e Toll-Like (TLRS) durante a infecção. **Discussão:** A inflamação crônica induz o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), neuroinflamação e neurotoxicidade. Entre as citocinas envolvidas nesses processos, o TNF- α é uma das primeiras produzidas por linfócitos, macrófagos, astrogliia e microglia durante a fase aguda da doença. Essa citocina interfere na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE); responsável na penetração da IL-6, IL-1 β e PCR que promovem a inflamação. Vale destacar que esses genes foram associados a COVID grave, e quando persistente, são capazes de interferir nas vias bioquímicas de serotonina. Para além, a interação das proteínas virais com as vias JAK/STAT e os TLRS, contribuem na manutenção do processo inflamatório. Esses

processos podem alterar a plasticidade em áreas do sistema nervoso central (SNC) envolvidas nas emoções, como amígdala e córtex pré frontal. Desse modo podem contribuir nos transtornos depressivos e ansiosos na CL. **Conclusão:** Diante dos destaques supracitados, salienta-se a possível relação da inflamação crônica com danos neurais em áreas de controle emocional. Entre as proteínas envolvidas cita-se a TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Constatou-se que a análise *in silico* dos genes/proteínas fornecem alvos relevantes para a prospecção de novos fármacos, bem como mecanismos ontológicos e funcionais envolvidos na progressão dos transtornos mentais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2159>

ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NOS GENES ACE2 E CNR2 COM A GRAVIDADE CLÍNICA DA COVID-19

MC Roncada^a, LNS Nunes^a, KC Piva^a,
ACM Berti^{a,b}, J Venturini^c, DGH Silva^{a,b},
E Belini-Júnior^a, L Gazarini^a

^a Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (Unesp/IBILCE), SP, Brasil

^c Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (LABDIP), Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

Objetivo: Investigar a associação de polimorfismos de base única (SNPs) nos genes ACE2 e CNR2 e a severidade da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. **Materiais e métodos:** Pacientes diagnosticados com COVID-19 por RT-qPCR (n = 469) foram triados no Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (LABDIP/UFMS) quanto à gravidade clínica da infecção entre casos leves (sem necessidade de hospitalização) ou graves (com a necessidade de hospitalização e suplementação de O₂). Amostras de sangue total foram coletadas e enviadas ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM/UFMS). O DNA genômico foi extraído (PureLink Genomic DNA Mini Kit) e as amostras foram genotipadas para os polimorfismos ACE2 rs2285666 (C>T) e CNR2 rs35761398 (TT>CC) via TaqMan Genotyping SNP Assays em qPCR (QuantStudio5, Thermo Fisher Scientific). Foram realizados modelos ajustados de regressão logística binomial, com cálculo de razão de probabilidades (OR) e intervalo de confiança para 95% dos dados ($p < 0,05$). **Resultados:** Para o SNP ACE2 rs2285666, os indivíduos foram clinicamente classificados em leves (n = 245) e graves (n = 224), e os fatores associados ao risco aumentado da forma grave de COVID-19 foram: gênero masculino [OR = 2,99 (1,96–4,57)], idade ≥ 60 anos [OR = 4,43 (2,32–8,44)] e apresentar comorbidades [OR = 4,40 (2,87–6,74)]. Em mulheres, o risco maior de COVID-19 severa foi associado ao polimorfismo de ACE2 em homozigose para o alelo mutante [TT = 7,1%; OR = 2,97 (1,02–8,62)], e em homens (hemizigotos), o maior risco foi também associado ao alelo mutante

[T = 29,9%; OR = 2,37 (1,18–4,75)]. Já para o SNP CNR2 rs35761398, obteve-se maior frequência em casos leves (n = 235) comparativamente aos graves (n = 203), de modo que os fatores idade ≥ 60 anos [OR = 1,06 (1,04–1,08)], ser do gênero masculino [OR = 3,17 (1,99–5,03)] e a presença de comorbidades [OR = 3,52 (2,20–5,64)], foram também associados à maior severidade. A presença do alelo mutante desse SNP em heterozigose (TT-CC) demonstrou ter efeito protetivo à forma grave da doença [TT-CC; OR = 0,35 (0,19–0,64)]. **Discussão:** A Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA2), codificada pelo gene ACE2, é responsável pela internalização do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. O SNP rs2285666 está localizado no início do íntron 3 deste gene, no cromossomo X, possivelmente responsável por aumentar sua expressão. Portanto, o risco aumentado de desenvolver o fenótipo grave da COVID-19 estaria associado aos portadores do alelo mutante devido ao aumento da ECA2 nas células hospedeiras, potencializando a carga viral. Já o SNP rs35761398 é caracterizado por uma mutação *missense* no códon 63 do gene CNR2, sendo o receptor mutante (CB2-R63) menos funcional e, portanto, associado a uma resposta imune desbalanceada ao inibir a proliferação de linfócitos. Indivíduos heterozigotos poderiam, possivelmente, manter a expressão equilibrada dos receptores CB2 Q63/R63, garantindo uma resposta imune balanceada e um menor risco de desenvolver a forma grave da doença em até 2 vezes. **Conclusão:** A presença do SNP rs2285666 no gene ACE2 em homozigose (mulheres) ou hemizigose (homens) está relacionado com o aumento de chance, em até 3 vezes, no estabelecimento do quadro mais grave da COVID-19. Já a presença do SNP rs35761398 em heterozigose está associada a um risco reduzido, em aproximadamente 3 vezes, no desenvolvimento de quadros severos da infecção por SARS-CoV-2.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2160>

A INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DO GENE RECEPTOR DA VITAMINA D NA PROGRESSÃO DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ACB Freitas^a, NP Rodrigues^{b,c}

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^c Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil

Introdução/objetivo: Durante a pandemia de COVID-19 discutiu-se quais aspectos poderiam estar associados a diferenças na aquisição e evolução da doença. O sexo, a idade avançada, o estilo de vida, a presença de comorbidades e as variações na herança genéticas foram os principais fatores relacionados com a predisposição ao desenvolvimento de sintomas graves. Além desses, a deficiência de vitamina D também surgiu como um potencial fator de risco para a infecção. A vitamina D atua na regulação do sistema imunológico e sua ação é mediada através do Receptor de Vitamina D (VDR), que é expresso em praticamente todas as células do sistema imune.