

Grupo de cientistas de 25 países, incluindo o Brasil, identifica 13 locais do genoma humano ligados ao risco elevado de infecção pelo Sars-CoV-2 e de desenvolvimento de quadros críticos da doença. Trabalho inédito pode melhorar as opções de tratamento

Os fatores genéticos que agravam a covid-19

Silvio Avila/AFP - 3/12/20



Atendimento em UTI em Porto Alegre: um dos genes descobertos é ligado a complicações pulmonares e está presente em 20% dos latino-americanos



CORONA VÍRUS

» PALOMA OLIVETO

Fatores ambientais que influenciam o risco de severidade da covid-19 já estão bem estabelecidos, mas uma questão intriga a ciência: por que pessoas com perfis semelhantes podem ter resultados tão diferentes ao serem infectadas. Uma das respostas pode estar na genética. Um grande estudo colaborativo com dados de mais de 45 mil pessoas identificou 13 locais do genoma associados a um risco mais grave de infecção pelo Sars-CoV-2 ou a uma probabilidade maior de desenvolver a forma agressiva da doença.

A pesquisa, que envolveu mais de 3,3 mil pesquisadores de 25 países, incluindo o Brasil, foi publicada na edição de ontem da revista *Nature*. Em uma coletiva de imprensa, os autores ressaltaram que a principal utilidade dos resultados é para a descoberta de tratamentos que tenham as variantes genéticas como foco. Principalmente medicamentos que já existam ou estejam sendo desenvolvidos, pois muitos dos genes identificados estão também implicados com outras doenças.

"A implicação clínica mais direta é que, ao identificar conexões biológicas claras (das variantes com a severidade da covid), procuramos drogas, preferencialmente as que vêm sendo desenvolvidas, em vez de começar uma nova pesquisa", apontou, na entrevista, Mark Daly, diretor do Instituto de Medicina Molecular da Finlândia e membro do Instituto Broad, do MIT, nos Estados Unidos. "Não vemos aplicações clínicas mais importantes que não seja buscar essas drogas, muitas delas estão sendo pesquisadas", concorda Andrea Ganna, pesquisador do instituto fin-



Claramente, há um papel da genética (na covid-19), mas ele não é tão grande comparado aos fatores de risco ambientais e comportamentais"

Andrea Ganna, líder do estudo

landês e líder do estudo.

Na coletiva, Ganna contou que a ideia de identificar as variantes genéticas associadas à gravidade da covid-19 surgiu em março do ano passado, quando cientistas do mundo todo se uniram na Covid-19 Host Genomics Initiative, uma ação colaborativa na qual pesquisadores fornecem informações genéticas de pacientes que foram infectados com o Sars-CoV-2, resultando em um grande banco de dados. Alguns países, como o Brasil, estão sub-representados na iniciativa devido à baixa quantidade de amostras sequenciadas.

Dos 13 locais do genoma identificados até agora, dois tiveram frequências mais altas entre pacientes de ascendência do Leste Asiático ou do Sul da Ásia do que naqueles de ascendência europeia, ressaltando, segundo os pesquisadores, a importância da diversidade nos conjuntos de dados genéticos. "Temos tido muito mais sucesso do que os esforços anteriores na amostragem da diversidade genética porque fizemos um esforço conjunto para alcançar as populações em todo o mundo", disse Daly. "Penso que ainda temos um longo caminho a percorrer, mas estamos fazendo progressos muito bons."

Algumas das variantes identificadas pelo grupo foram descobertas em estudos anteriores. Por exemplo, os pesquisadores confirmaram uma ligação genética entre o tipo sanguíneo e o risco de infecção — pessoas do tipo O parecem um pouco mais protegidas contra o vírus, embora ainda não se saiba o motivo. O estudo também verificou que uma variante que desativa o gene TYK2 aumenta o risco de doença crítica e hospitalização. Essa mutação é conhecida por proteger contra doenças

autoimunes, mas deixa as pessoas mais vulneráveis à tuberculose.

Em latinos

Mas pelo menos uma associação era desconhecida: uma variante em um gene chamado FOXP4 está associada à covid-19 mais severa, descobriu a equipe. Ela aumenta a atividade do gene e foi, anteriormente, relacionada ao câncer de pulmão e à doença pulmonar intersticial, um grupo de enfermidades que causam cicatrizes e rigidez nos pulmões. Drogas ainda a serem desenvolvidas que inibem a atividade da proteína do FOXP4 podem ajudar as pessoas a se recuperarem da covid-19 ou evitar que o estado se agrave, segundo os pesquisadores.

A versão do FOXP4 associada à doença é mais comum entre as populações asiáticas e latinas nas Américas, disse Mark Daly. Apenas 2% a 3% das pessoas com ascendência europeia carregam a variante, em comparação com 7% das pessoas no Oriente Médio, 20% dos latinos e 32% dos asiáticos.

A influência genética, porém, não é maior que a ambiental, destacaram

os pesquisadores. "Quando lidamos com doenças infecciosas, há um imenso papel do ambiente. Por exemplo, se você nunca for exposto (ao agente infeccioso), a infecção pode ser mais severa", aponta Daly. "Claramente, há um papel da genética (na covid-19), mas ele não é tão grande comparado aos fatores de risco ambientais e comportamentais. Talvez, isso seja verdade em relação aos jovens, que são indivíduos ainda não tão impactados por aspectos como tabagismo, obesidade e diabetes", completa Andrea Ganna.

Em nota, Ben Neale, codiretor do Programa de Genética Médica e Populacional do Instituto Broad, do MIT, e coautor sênior do estudo, disse que, embora as vacinas protejam contra a infecção, ainda há "espaço substancial" para melhorias no tratamento da covid-19, algo que a análise genética pode ajudar a alcançar. Segundo ele, o incremento das abordagens pode ajudar a mudar a pandemia e caracterizar a covid como uma doença endêmica. "Quanto melhor conseguirmos tratá-la, mais bem equipada estará a comunidade médica para controlar a doença", disse.

Cepa Gama pode ser mais resistente à CoronaVac

Detectada, pela primeira vez, em Manaus, em janeiro, a variante P.1, a Gama, é mais resistente à produção de anticorpos neutralizantes — capazes de se ligar ao vírus e impedir que infecte outras células — em pessoas que tiveram previamente a doença e também naquelas vacinadas com a CoronaVac, segundo um estudo da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Publicada na revista *The Lancet Microbe* e apresentada no Congresso Europeu de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ECCMID), a pesquisa é um alerta de que as medidas de proteção, como uso de máscara e distanciamento social, precisam continuar enquanto boa parte da população ainda não foi imunizada, diz o principal autor, José Luiz Proença-Módena, pesquisador do Laboratório de Vírus Emergentes da Unicamp.

Segundo Proença-Módena, o estudo foi realizado com a CoronaVac por ela ser a mais aplicada no Brasil. O pesquisador, contudo, ressalta que o resultado obtido não significa que a vacina não seja eficaz. "Trata-se de um estudo in vitro, exploratório, que mimetiza, em laboratório, uma parte da resposta imunológica", destaca. "A resposta imunológica é muito maior que só a medida por anticorpos. Esse não é um estudo que avalia eficácia." Ainda assim, o trabalho da Uni-

camp se foca em uma importante parte do arsenal imunológico, a fabricação de anticorpos neutralizantes. Para verificar a resposta da P.1 à vacina e à infecção prévia por Sars-CoV-2, a equipe utilizou amostras de sangue de 53 pessoas imunizadas com a CoronaVac (18 com dose única, 20 com as duas doses no programa nacional de vacinação e 15 com as duas doses, enquanto participantes de um estudo clínico). Os cientistas também fizeram testes com amostras de 21 pessoas que tiveram covid-19 no início da pandemia.

Ao expor, in vitro, as amostras à variante P.1, os pesquisadores observaram que, tanto no caso das pessoas que receberam uma dose quanto nas que não haviam sido vacinadas, mas já tinham tido covid, não houve produção de anticorpos neutralizantes. Por outro lado, a cepa de Manaus ainda era sensível aos anticorpos no plasma daqueles que receberam duas doses, apesar de que a produção foi menor, quando comparada à resposta da variante B, a mais predominante no país antes da P.1.

"Isso significa que a vacina não é eficaz? Não. Mas significa que uma pessoa vacinada ou que já teve covid pode se infectar e transmitir o vírus para outras pessoas", explica Proença-Módena. "O alerta é claro: em um momento em que só temos uma parte da

Nelson Almeida/AFP - 18/1/21



Pesquisadores avaliaram amostras de sangue de pessoas imunizadas no Brasil

população vacinada, temos de continuar a adotar as medidas de proteção. Não usar máscara e aglomerar gera um ambiente ótimo para selecionar novas variantes."

No mesmo congresso, pesquisadores da Turquia atestaram a efetividade da CoronaVac em um grupo de 10.029 adultos. A pesquisa de fase 2, publicada na revista *The Lancet*, mostrou que a vacina é 83% eficaz para proteger contra as infecções sintomáticas, após duas doses, e previne 100% as hospitalizações.

O ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolveu 10.029 adultos de 18 a 59 anos atendidos em 24 centros na Turquia e divididos em grupos para receber duas doses (6.559), com 14 dias de intervalo, ou placebo (3.470). A mediana de idade foi de 45 anos, 57,8% eram do sexo masculino, 36% eram profissionais de saúde e 15,6% eram obesos.

Em menos de 14 dias após a segunda dose, ocorreram 41 casos de covid-19 sintomático: nove no grupo da vacina e 32 no do placebo. Não houve ca-

» Variante Delta: 95% após duas doses

A cepa Delta do coronavírus pode escapar de anticorpos que têm como alvo certas partes do micro-organismo, de acordo com um estudo publicado na revista *Nature*. Os resultados ajudam a explicar a eficácia diminuída das vacinas contra a cepa identificada, pela primeira vez na Índia, em comparação com outras variantes. A pesquisa, feita com amostras de sangue de 103 pessoas, mostrou que só 10% do plasma dos vacinados com uma dose de AstraZeneca ou Pfizer produziu anticorpos neutralizantes para a cepa. Porém, quando aplicadas duas doses, esse índice passou para 95%.

Foram registradas seis hospitalizações no grupo do placebo e nenhuma no da vacina.

Os ensaios imunológicos foram realizados em um subconjunto do grupo de estudo. A análise está em andamento, mas os resultados iniciais mostram que 89,7% dos receptores da CoronaVac desenvolveram anticorpos contra a proteína spike do vírus. Os pesquisadores, da Universidade de Hacettepe, em Ancara, destacam que é preciso repetir os testes com as novas variantes do Sars-CoV-2. (PO)