

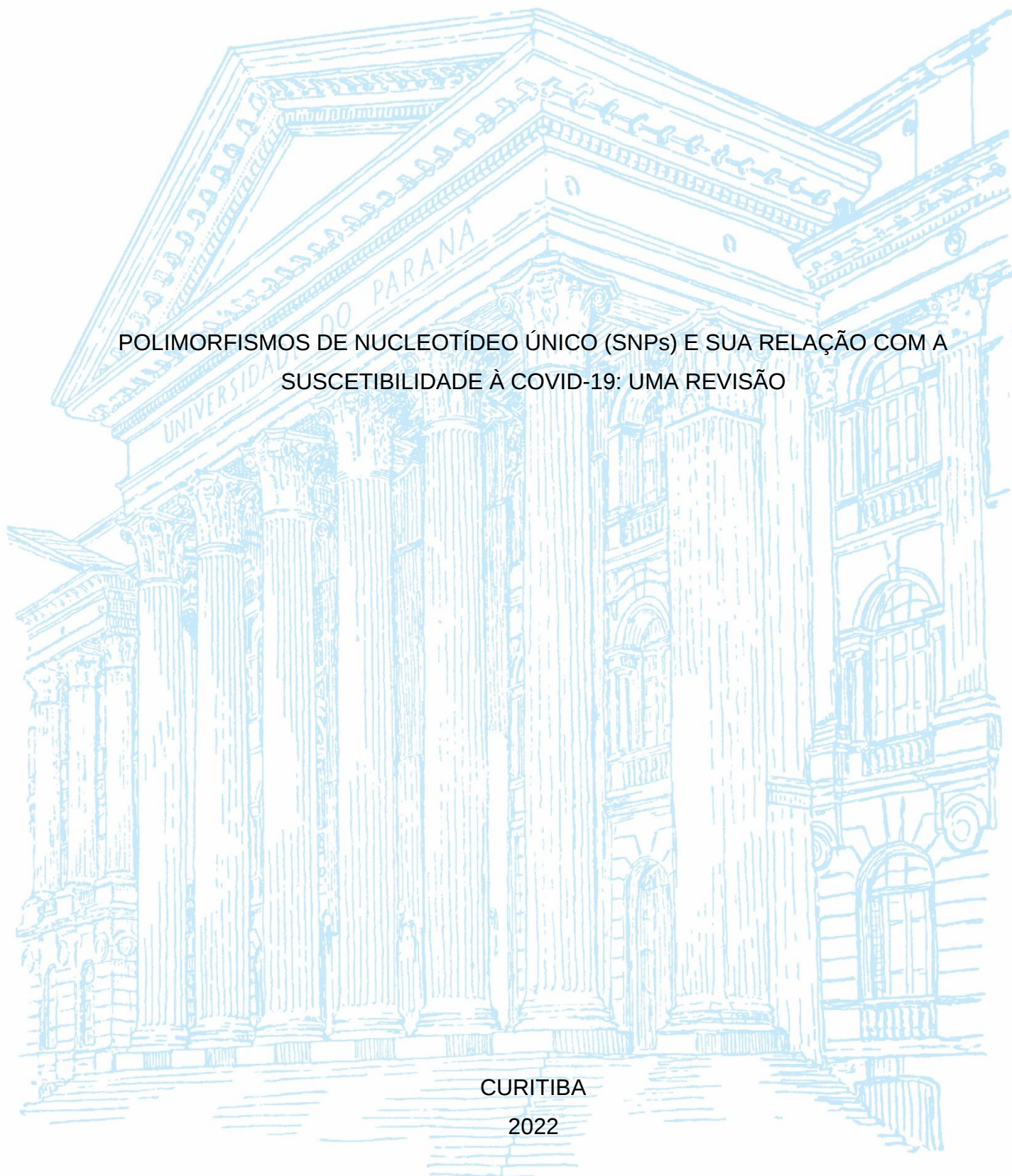
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

YASMIN CRISTINA OTTO DOS SANTOS

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPs) E SUA RELAÇÃO COM A
SUSCETIBILIDADE À COVID-19: UMA REVISÃO

CURITIBA

2022



YASMIN CRISTINA OTTO DOS SANTOS

POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPs) E SUA RELAÇÃO COM A
SUSCETIBILIDADE À COVID-19: UMA REVISÃO

Monografia apresentada ao curso de Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Fiori Gradia

Coorientadora: Me. Ana Flávia Kohler

CURITIBA

2022

RESUMO

A pandemia causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) já foi responsável por 6,9 milhões de mortes pelo mundo todo. A genética do hospedeiro tem um importante papel na suscetibilidade à COVID-19. Dentre as variantes genéticas mais comuns no genoma humano, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Nesse trabalho foram encontrados vários SNPs na literatura, que de alguma forma, apresentam relação com a suscetibilidade à COVID-19, principalmente polimorfismos nos genes *ACE2* e *TMPRSS2*, por possuírem importante função na entrada do vírus na célula hospedeira. Alguns dos SNPs que se mostraram importantes para o entendimento da suscetibilidade à COVID-19 foram: rs961360700, rs2106809 e rs2285666 (*ACE2*); rs12329760 (*TMPRSS2*); rs11385942 (locus 3p21.31); rs12252 (*IFTM3*); rs2236757 (*IFNAR2*); rs10774671 (*OAS1*), e rs1800450 (*MBL2*). A partir do reconhecimento da importância desses SNPs, foi possível entender melhor os aspectos que interferem no avanço da COVID-19 e os mecanismos de resposta do sistema imunológico que podem variar na população. Esse tipo de informação pode facilitar o desenvolvimento de tratamentos mais individualizados e eficazes, de acordo com o quadro clínico de cada indivíduo.

Palavras-chaves: COVID-19, polimorfismo de nucleotídeo único, suscetibilidade.

ABSTRACT

The pandemic caused by the coronavirus (SARS-CoV-2) has already been responsible for 6.9 million deaths worldwide. Host genetics play an important role in susceptibility to COVID-19. Among the most common genetic variants in the human genome, single nucleotide polymorphisms (SNPs) stand out. In this study, several SNPs were found in the literature, which in some way are related to COVID-19 susceptibility, most of them being polymorphisms in the ACE2 and TMPRSS2 genes, as they have an important role in the virus entry into the host cell. Some of the SNPs that proved to be important for understanding the susceptibility to COVID-19 were: rs961360700, rs2106809 and rs2285666 (ACE2); rs12329760 (TMPRSS2); rs11385942 (locus 3p21.31); rs12252 (IFTM3); rs2236757 (IFNAR2); rs10774671 (OAS1), and rs1800450 (MBL2). From the recognition of the importance of these SNPs, it was possible to better understand the aspects that interfere with the advancement of COVID-19 and the immune system response mechanisms that may vary in the population. This type of information can facilitate the development of more individualized and effective treatments, according to each person's clinical condition.

Keywords: COVID-19, single nucleotide polymorphism, susceptibility.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3 JUSTIFICATIVA.....	10
4 OBJETIVOS.....	11
4.1 OBJETIVO GERAL	11
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
5 MATERIAL E MÉTODOS	12
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), foi responsável por mais de 6,9 milhões de mortes pelo mundo todo (OUR WORLD IN DATA, 2022). O vírus SARS-CoV-2 foi primeiramente identificado em Wuhan, na China (ADIL *et al.*, 2021). O coronavírus apresenta alta afinidade com o receptor da enzima ACE2, a enzima conversora de angiotensina 2 (CIOTTI *et al.*, 2020). É nesse receptor, presente em células do pulmão e em outros tecidos do hospedeiro, que o vírus se liga com o auxílio da proteína *spike* (S) presente em seu envelope (MACERA *et al.*, 2020).

Variantes genéticas como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) podem ser originadas a partir de mutações no DNA, como transições (troca entre duas bases purínicas e pirimidínicas) e transversões (troca de uma base purínica por uma pirimidina ou vice-versa). Por se tratarem da forma mais abundante de variação intraespecífica, os SNPs são um importante objeto de estudo, sendo utilizados como marcadores moleculares em diversas áreas de pesquisa, como estudos evolutivos, filogenéticos, ecológicos, no melhoramento genético animal e vegetal e no mapeamento genético. Além disso, apresentam efeitos biológicos importantes como a associação com doenças e respostas a tratamento, e podem ser uma importante ferramenta no diagnóstico e tratamento de doenças, em estudos antropológicos e em análises forenses. (ZOLET *et al.*, 2017).

Na COVID-19, assim como em outras doenças, SNPs em genes como *ACE2*, *TMPRSS2* e *IFITM3* podem estar associados à suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e no desenvolvimento ou não da forma grave da doença (GALISA *et al.*, 2021). Para entender as individualidades dentro da população quando se trata da infecção pelo SARS-CoV-2, a genética do hospedeiro não pode ser descartada, sendo os SNPs um dos principais responsáveis por essas diferenças (FRICKE-GALINDO, FALFÁN-VALENCIA, 2021).

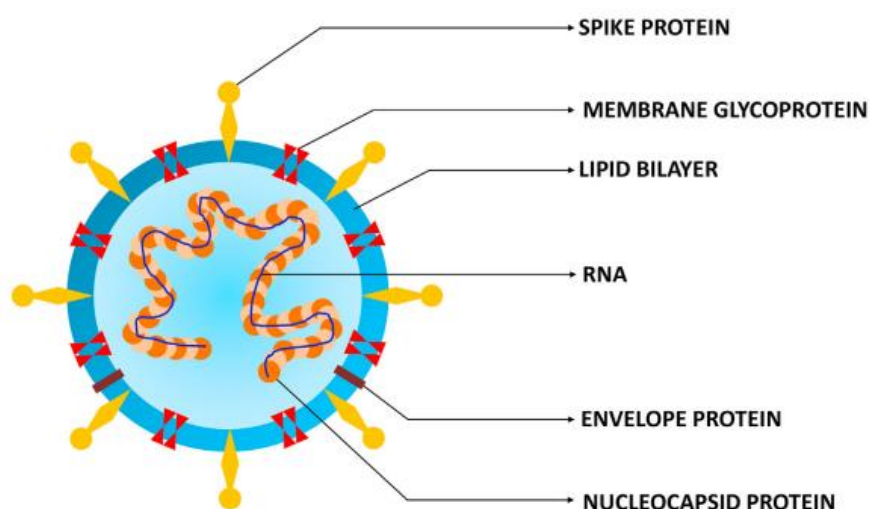
SNPs são capazes de influenciar a expressão de genes, a conformação de mRNA e a localização subcelular de mRNAs e proteínas, sendo que essas alterações podem causar maior ou menor suscetibilidade a doenças (SHASTRY, 2009). Por exemplo, algumas formas alélicas de SNPs encontrados no gene *ACE2*, podem alterar a afinidade entre o receptor da ACE2 e a proteína S do SARS-CoV-2, dificultando ou facilitando a infecção (REN *et al.*, 2022; TENG, TANG, 2020).

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo destacar alguns SNPs encontrados em diferentes genes relacionados com a COVID-19, mostrando como eles podem influenciar na suscetibilidade e na severidade da doença.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Coronavírus são um grupo de vírus envelopados pertencentes à família *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales*, com genoma composto de RNA de fita simples de aproximadamente 30 mil bases. O SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), que compõe esse grupo, é o agente causador da pandemia atual da COVID-19. Estruturalmente, o vírus é composto pela proteína *Spike* (proteína S), a proteína do envelope (proteína E), a glicoproteína de membrana (proteína M) e a proteína do nucleocapsídeo (proteína N), onde é encontrado o RNA de fita simples (Figura 1) (MURALIDAR *et al.*, 2020).

FIGURA 1 – ILUSTRAÇÃO DA ESTRUTURA DO VÍRUS SARS-COV-2

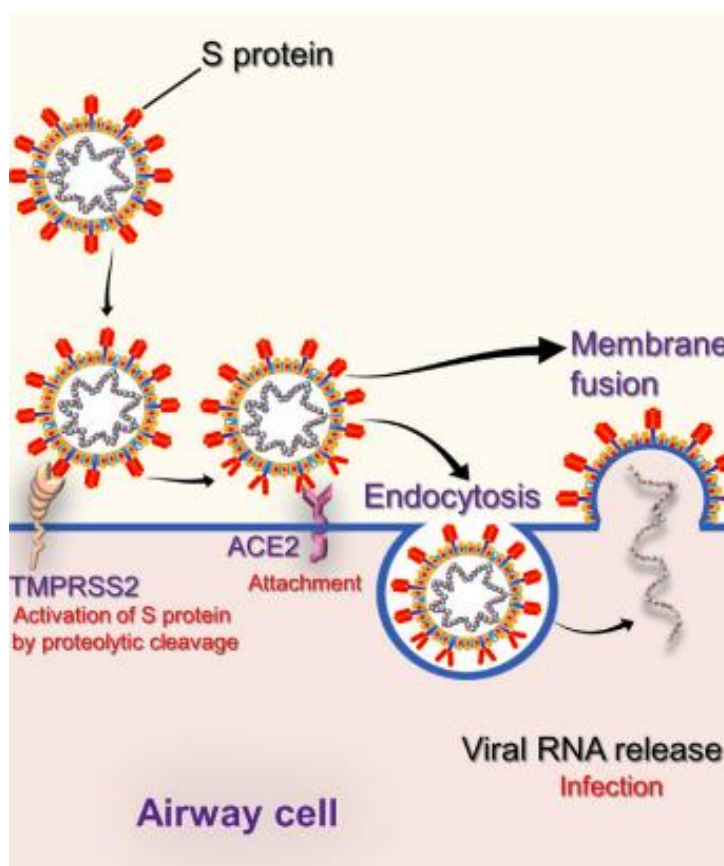


FONTE: MURALIDAR *et al.* (2020)

A infecção pelo SARS-CoV-2 se inicia com a ligação da partícula viral na célula hospedeira, que acontece a partir da interação entre a proteína *Spike* do vírus e o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). A proteína S possui 2 subunidades, sendo um domínio de ligação ao receptor da célula hospedeira (S1), e um domínio mediando a fusão viral com a membrana da célula hospedeira (S2). Após a ligação da S1 no receptor da ACE2, ocorre a clivagem da proteína *Spike*, realizada por proteases da célula hospedeira, permitindo então a interação do domínio S2 para a entrada do vírus na célula. Após a ligação à célula, o vírus pode entrar de duas

maneiras diferentes. Uma delas é como um endossomo pela endocitose, a partir da fusão do envelope viral com a parede do endossomo. A outra maneira para a entrada do vírus na célula é mediada pela clivagem proteolítica da proteína *Spike* pela serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) presente na superfície celular. Nesse caso, ocorre fusão direta entre vírus e membrana plasmática da célula (KIRTIPAL *et al.*, 2020). Esse processo é ilustrado na figura 2.

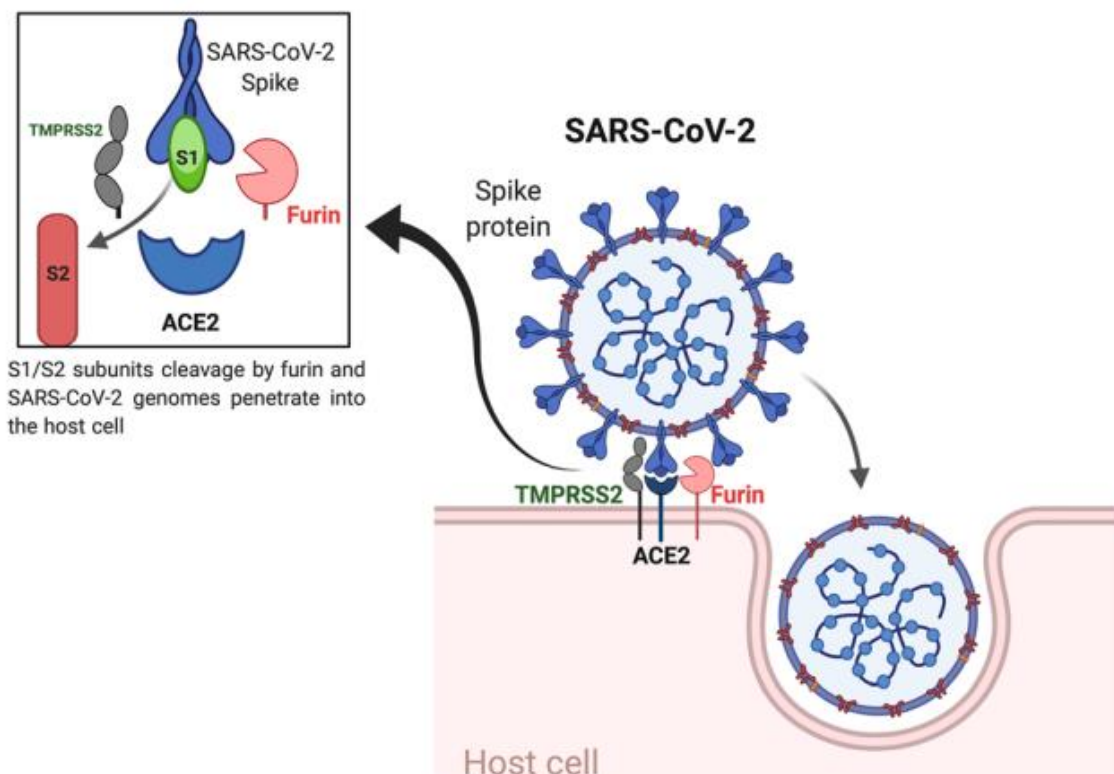
FIGURA 2 – ILUSTRAÇÃO DO PROCESSO DE LIGAÇÃO ENTRE O VÍRUS E A CÉLULA HOSPEDEIRA E ENTRADA DO VÍRUS NA CÉLULA



FONTE: KIRTIPAL *et al.* (2020)

A figura 3 ilustra a interação entre a proteína *Spike* do coronavírus e o receptor da ACE2. A proteína S, para ser ativada, precisa ser clivada por alguma protease da célula hospedeira para que as subunidades S1 e S2 se dissociem uma da outra. Esse processo é importante para a fusão do vírus com a célula, podendo ser realizado pela TMPRSS2 ou Furin (protease transmembrana do tipo 1) (LIPPI *et al.*, 2020).

FIGURA 3 – ILUSTRAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE A PROTEÍNA SPIKE DO SARS-COV-2 E O RECEPTOR DA ACE2



FONTE: LIPPI et al. (2020)

A COVID-19 é uma doença que pode se desenvolver de diferentes formas, desde o não aparecimento de sintomas, até pneumonia severa e morte. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, fadiga, coriza, dispneia, dor de garganta e dor de cabeça. O diagnóstico da doença tem um papel importante no tratamento do paciente e no controle da pandemia. As formas de testagem mais utilizadas para a confirmar a presença do vírus são técnicas moleculares que detectam o RNA viral, como a PCR em tempo real, e métodos de testagem sorológicas para detecção de anticorpos contra o vírus, com imunofluorescência (HABAS *et al.*, 2020; OCHANI *et al.*, 2021).

Em vírus com genoma de RNA, como no caso do SARS-CoV-2, a taxa de substituição de nucleotídeos é alta, aumentando a probabilidade da ocorrência de mutações. Mutações adaptativas no genoma do vírus podem modificar seu potencial patogênico, aumentando a dificuldade do desenvolvimento de medicamentos e vacinas contra a COVID-19 (GIOVANETTI *et al.*, 2021).

Algumas opções de medicamentos para o tratamento da COVID-19 que se mostraram eficazes ou estão sendo estudados, são antivirais, como o Remdesivir e o

Baricitinib, ou modificadores imunológicos, como o Tocilizumab e o Sarilumab (FERNANDES *et al.*, 2022).

As vacinas são aliadas da prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2 e o controle da pandemia. As principais vacinas produzidas atualmente são derivadas de diferentes métodos. Podem ser baseadas em adenovírus recombinante (*Oxford-AstraZeneca*), mRNA viral (*Pfizer-BioNTech* e *Moderna biotechnologies Inc.*), ou no vírus SARS-CoV-2 inativos (*Sinovac*) (FERNANDES *et al.*, 2022; FIOLET *et al.*, 2021).

Alguns fatores podem contribuir na suscetibilidade e na severidade da COVID-19. Comorbidades como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças renais crônicas, obesidade e imunossupressão é um desses fatores. Outro fator importante é a genética do hospedeiro, sendo que variantes dentro do genoma humano podem explicar as diferenças na suscetibilidade e na severidade da doença observadas dentro da população (FAKHROO *et al.*, 2020).

Variações genéticas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) possuem grande influência na resposta imune inata contra patógenos e no desenvolvimento de doenças. Por isso são encontrados diferentes níveis de suscetibilidade a infecções entre indivíduos, alguns sendo predispostos a certas doenças enquanto outros são protegidos (SKEVAKI *et al.*, 2014).

SNPs são encontrados em abundância dentro do genoma humano, a cada 300 nucleotídeos aproximadamente (FEUK *et al.*, 2006). São resultado de mutações e existem em duas formas alélicas distintas (HANCHARD, 2005). Os SNPs podem ser encontrados em regiões codificadoras ou com função regulatória, ou em regiões intergênicas, sem função determinada (RAMÍREZ-BELLO, JIMÉNEZ-MORALES, 2017).

De um ponto de vista funcional, é importante o estudo do papel biológico dos alelos menos comuns de SNPs encontrados em diferentes genes para melhor entendimento de como esses alelos conferem maior risco ao desenvolvimento de doenças e afetam a resposta a certos medicamentos (RAMÍREZ-BELLO, JIMÉNEZ-MORALES, 2017).

SNPs já foram relacionados com a suscetibilidade e a severidade de diversas doenças, como por exemplo, cardiopatia congênita (SHI *et al.*, 2019), doença coronária e AVC (LI, K. *et al.*, 2020), doença de Alzheimer (GRICIUC *et al.*, 2013), câncer do endométrio e de mama (CAO *et al.*, 2020; THANH *et al.*, 2021) e transtorno do espectro autista (LI, Y. *et al.*, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

A COVID-19, causada pela infecção pelo coronavírus, pode se desenvolver de diferentes formas e evoluir para um quadro de insuficiência respiratória grave. A genética do hospedeiro é um dos fatores que podem estar relacionados à suscetibilidade da infecção pelo vírus, e as diferentes maneiras que a doença se desenvolve. Nesse contexto, o estudo dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que são o tipo de variante genética mais comum no genoma humano, nos auxilia a entender as particularidades entre os indivíduos quando se trata da suscetibilidade à COVID-19, ao desenvolvimento grave da doença e ao tratamento.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes que possam ter relação com a suscetibilidade e o desenvolvimento da COVID-19.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Encontrar na literatura polimorfismos de nucleotídeo único no genoma humano que, de alguma maneira, possam ser importantes objetos de estudo para melhor compreender a infecção pelo SARS-COV 2;
- Relatar como, e porque, esses SNPs podem estar relacionados com a suscetibilidade à COVID-19.

5 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada a partir de artigos científicos encontrados nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct*. Os termos utilizados na busca foram: “COVID-19” e “SNP”.

Ao todo, foram encontrados 1554 trabalhos, sendo 185 no *Pubmed* e 1369 no *Science Direct*. Os critérios de exclusão foram: publicações que não foram realizadas entre os anos 2020 e 2022, considerando que a pandemia da COVID-19 não existia anteriormente; e publicações que não se enquadravam no assunto de interesse dessa revisão. Ao final, foram selecionados 34 artigos para esta revisão.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A genética humana deve ser considerada quando se fala na diferença na suscetibilidade à COVID-19 entre diferentes populações, levando em conta os polimorfismos genéticos de genes específicos (ALSHAHAWAY *et al.*, 2020).

Nessa revisão bibliográfica, foram selecionados 34 estudos para discorrer sobre a relação de SNPs e a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2. Alguns dos genes que se destacaram, onde esses SNPs estão localizados, foram o *ACE2*, *TMPRSS2*, *IFITM3*, *IFNAR2*, *OAS1*, *MBL2*, *BIN1*, *IL17A*, *CD26*, *IFIH1*, *VEGFR2* e *TLR7*.

A maioria dos trabalhos encontrados foram relacionando SNPs do gene *ACE2* com o grau de suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 (MOLINA *et al.*, 2022; MARTINEZ-GOMEZ *et al.*, 2022; MAHMOOD *et al.*, 2022; CELIK, *et al.* 2021b). A enzima conversora da angiotensina 2 (*ACE2*) atua como reguladora no sistema renina-angiotensina, contrabalanceando a atividade da ACE, além de apresentar importante papel fisiológico e patológico, principalmente nos sistemas renal, cardiovascular e respiratório (IMAI *et al.*, 2010). Quando se trata do vírus SARS-CoV-2, ela é um importante objeto de estudo, pois é em seu receptor que o vírus se liga, a partir da proteína S (*spike*) presente no seu envelope viral (BEYERSTEDT, CASARO, RANGEL, 2021). A proteína *spike* possui duas subunidades (S1 e S2) e é ativada a partir da sua clivagem realizada por proteases da célula hospedeira (LIPPI *et al.*, 2020). Por esse motivo, polimorfismos desse gene conferem diferentes níveis de afinidade com partículas virais, como a proteína S do SARS-CoV-2, dificultando ou facilitando a entrada do vírus na célula (TAHER, 2021; REN *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2020).

Experimentos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a variante D355N (SNP rs961360700 C>T) do gene *ACE 2* está associada com a redução da suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, diminuindo a afinidade de ligação com a proteína *Spike* do coronavírus (REN *et al.*, 2022). Essa mesma associação foi encontrada por Wang *et al.* (2020). O SNP rs4646116 T>C (variante K26R) também mostrou ter relação com a diminuição dessa afinidade (LANJANIAN *et al.*, 2021). Enquanto os SNPs rs73635825 A>G (variante S19P) e rs781255386 T>C (variante T27A) estão associados com o aumento da afinidade de ligação entre o coronavírus e o receptor

da ACE2, contribuindo para infecção pelo vírus (TENG, TANG, 2020; HASHIZUME *et al.*, 2021).

De acordo com Barash *et al.* (2020), os SNPs rs4646114 C>T e rs4646115 T>C, que são encontrados com maior frequência em populações de origem africana, podem ser associados a maior suscetibilidade à COVID-19. Por outro lado, os SNPs rs536092258 C>A e rs370596467 T>C, que são mais frequentes em indivíduos do Sul e do Leste da Ásia, podem representar maior resistência ao vírus (BARASH *et al.*, 2020).

Ainda sobre o gene *ACE2*, Martínez-Gómez *et al.* (2022) demonstram em seu estudo que o alelo T do SNP rs2285666 é um fator de risco principalmente para homens, quando se trata do desenvolvimento severo da doença. O genótipo CC do SNPs rs2106809 e o alelo A do SNP rs2285666 foram associados com o aumento do risco de hospitalização. Ao contrário do genótipo GA do SNP rs2074192 e genótipo AT do SNP rs1978124, que estão associados com a diminuição desse risco (MOLINA *et al.*, 2022). Diferentes resultados foram encontrados sobre a relação dos SNPs rs2106809 e rs2285666 com a severidade da COVID-19. Molina *et al.* (2022) e Martínez-Gómez *et al.* (2022) relatam que esses polimorfismos estão associados com o desenvolvimento da doença. Por outro lado, Mahmood *et al.* (2022) e Celik *et al.* (2021b) não encontraram associação entre nenhum dos alelos dos SNPs rs2106809 e rs2285666 e a COVID-19. De qualquer maneira, esses SNPs foram objeto de estudo em mais de um trabalho, mostrando que podem apresentar relevância para melhor entender a suscetibilidade ao vírus.

Paniri *et al.* (2021) mostram em seu trabalho que 5 SNPs (rs714205 alelo C, rs1514283 alelo T, rs4240157 alelo C, rs4646135 alelo T, e rs4646175 alelo T) do gene *ACE2* podem influenciar a entrada do SARS-CoV-2 nas células, pois esses SNPs levam a criação de novos locais de *splicing*, alterando a expressão e a função do gene.

A serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) é expressa em células epiteliais de diversos tecidos e atua na ligação entre o receptor da ACE2 e a proteína *Spike* do coronavírus, contribuindo para a infecção (SENAPATI *et al.*, 2021). Hou *et al.* (2020) relatam em sua pesquisa que o SNP rs12329760 C>T (variante V160M) do gene *TMPRSS2* pode ser um fator para explicar geneticamente a diferença de suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 entre indivíduos. A mesma variante foi estudada por David *et al.* (2022) e Ravikanth *et al.* (2021), que descrevem a

associação dessa variante com a proteção contra a forma grave da COVID-19, pois resulta na expressão da proteína TMPRSS2 com menor atividade catalítica e com capacidade reduzida de autoclivagem, consequentemente afetando a ativação da proteína *spike* do SARS-CoV-2, que precisa ser clivada pela TMPRSS2 para desempenhar seu papel de ligação do vírus a célula hospedeira (LIPPI *et al.*, 2020). Outra variante do SNP rs12329760 que também pode afetar a ligação entre o receptor da ACE2 e a proteína S do SARS-CoV-2 é a V197M (JEON *et al.*, 2021).

Outros SNPs desse gene relacionados com a infecção pelo SARS-COV2 são o rs61735794 G>A e o rs61735792 C>T, sendo encontrados com frequências significativamente diferentes entre pessoas positivas e negativas para COVID-19. Dos indivíduos portadores da variante rs61735794 G>A, 1,8% não apresentaram infecção pelo SARS-CoV-2, enquanto 28,6% estavam infectadas. No caso dos portadores da variante rs61735792 C>T, 0,9% indivíduos não estavam infectados e 28% estavam com COVID-19 (TORRE-FUENTES *et al.*, 2021).

A TMPRSS2 é um importante fator para a entrada do coronavírus na célula do hospedeiro, sendo essencial o entendimento de como sua expressão varia na população para compreender a suscetibilidade à doença (STOPSACK *et al.*, 2020).

A proteína transmembrana 3 induzida por interferon (IFITM3) faz parte da resposta imune inata, contribuindo na proteção contra infecção virais, inibindo a endocitose do vírus, construindo uma estrutura em cadeia na membrana celular entre monômeros da proteína IFITM3 (HUR, 2020; KIM, JEONG, 2020). O gene *IFITM3* também mostrou ter influência na infecção pelo SARS-CoV-2. Kim e Jeong (2021) relatam em seu estudo uma forte correlação entre a frequência do alelo G do SNP rs6598045 do gene *IFITM3* e a taxa de mortalidade por COVID-19. Esse SNP está localizado no promotor do gene *IFITM3* e é relacionado a eficiência da transcrição devido sua capacidade de ligação ao fator de transcrição TFII-I. A mesma relação entre a frequência alélica e a taxa de mortalidade foi encontrada entre o alelo T do SNP rs2074192 do gene *ACE2* e o alelo C do SNP rs2298659 do gene *TMPRSS2* (KIM, JEONG, 2021).

O alelo G e o genótipo CC do SNP rs12252 do gene *IFITM3* mostraram ter associação com a severidade da COVID-19 (ALGHAMDI *et al.*, 2021; MULLA *et al.*, 2022). Esse SNP, já relacionado com o coronavírus (NIKOLOUDIS, KOUNTOURAS, HIONA, 2020; MULLA *et al.*, 2022; ALGHAMDI *et al.*, 2021), mostrou ter influência

também na severidade da infecção pelo vírus da influenza (WANG *et al.*, 2014), destacando a importância de estudos futuros com esse polimorfismo.

O gene *IFITM3* possivelmente apresenta um importante papel no controle de infecções por vírus respiratórios. Além da provável relação com a COVID-19, estudos mostram que as proteínas IFITM possuem atividade antiviral contra o Mers-CoV (WRENSCH, WINKLER, PÖHLMANN, 2014).

Para Senapati *et al.* (2020) os SNPs regulatórios rs112657409 (alelo T), rs11910678 (alelo C), rs77675406 (alelo A) e rs713400 (alelo T) do gene *TMPRSS2* e o alelo G do SNP rs13015258 do gene *CD26* possuem um papel significativo na regulação da expressão de genes que podem estar relacionados com a infecção pelo SARS-CoV-2. Os 4 SNPs do gene *TMPRSS2* alteram a sua expressão e a do gene *MX1* em diferentes tecidos. O *MX1* codifica uma proteína que participa na resposta antiviral da célula, fazendo papel de antagonista na replicação de vírus de RNA e DNA. O alelo G do SNP rs13015258 altera a expressão de *CD26* no tecido pulmonar e impede a sua expressão no tecido adiposo visceral em humanos (SENAPATI *et al.*, 2020). *CD26* é uma glicoproteína de superfície celular importante para ativação e para proliferação de linfócitos T. A *CD26* tem potencial de atuar como receptor do SARS-CoV-2, podendo interagir com a proteína *spike* do vírus (RADZIKOWSKA *et al.*, 2020).

Dois SNPs do gene *IL17A* também foram relacionados com a COVID-19. No caso do SNP rs3819025 o alelo G (genótipo GG e GA) e do SNP rs2275913 o genótipo GG, foram associados com uma maior expressão de interleucina-17A (*IL17A*) em tecidos de pessoas com infecção pelo coronavírus, e consequentemente ao maior risco de desenvolver a COVID-19 (AZEVEDO *et al.*, 2021).

A interleucina 17A é um membro da família das citocinas, com importante papel no sistema imunológico, na defesa do hospedeiro contra diversos patógenos e inflamações em tecidos (ROUX, 2021; CHEN, KOLLS, 2017). Na infecção pelo SARS-CoV-2, foi encontrada maior expressão de *IL17A*, o que indica maior recrutamento de células do sistema imune (PETRONE *et al.*, 2021). O SNP rs3819025 encontrado no gene *IL17A* não foi só relacionado com a COVID-19, mas também com doenças autoimunes da tireoide (YAN *et al.*, 2012), artrite reumatoide (SHEN *et al.*, 2015) e câncer de mama (WANG *et al.*, 2012), sendo um polimorfismo importante em diferentes patologias.

Chen *et al.* (2021), em seu estudo sobre o gene *IL-6*, sugerem que o haplótipo CTT dos SNPs rs1800796, rs1524107 e rs2066992, respectivamente, possui um

papel de proteção a COVID-19. Esse haplótipo é responsável pela diminuição da expressão de *IL-6* (Interleucina 6) e do lncRNA *IL-6-AS1* em resposta a estímulos inflamatórios agudos e a infecção viral.

A partir de dados epidemiológicos de larga escala, Maiti (2020) mostra que o alelo T do SNP rs1990760 do gene *IFIH1* (InterFeron-Induced Helicase 1) pode ter um papel na maior resistência à infecção por SARS-CoV-2. A *IFIH1* é uma proteína que reconhece o RNA viral, induzindo a produção de interferon, e consequentemente a produção de anticorpos e ativação da proteína sinalizadora antiviral mitocondrial (MAVS) (MAITI, 2020).

Celik *et al.* (2021a) em seu estudo, relatam que por causa do SNP rs1870377 T>A (variante Q472H) no gene *VEGFR2*, a proteína codificada tem sua função diminuída, o que pode causar uma disfunção vascular com danos, sobrevivência de células endoteliais prejudicada e reparo vascular anormal, contribuindo para a progressão para a forma mais grave da COVID-19. No mesmo trabalho, os polimorfismos rs1126579 (alelo C) no gene *CXCR2*, rs1061624 (alelo A) no gene *TNFRSF1B* e rs8178562 (alelo A) no gene *IL10RB* foram associados com o aumento de citocinas pró inflamatórias e a desregulação da resposta imune, podendo ser a principal causa de lesões no pulmão durante a infecção pelo SARS-CoV-2.

El-Hefnawy *et al.* (2022) relata em sua pesquisa que o genótipo GG do SNP rs3853839 do gene *TLR7* pode ser um fator de risco para a infecção por SARS-CoV-2 e para o desenvolvimento da forma grave da doença, aumentando a expressão desse gene. A família de receptores do tipo Toll (TLR) são importantes no reconhecimento de patógenos e na ativação da resposta imune inata. O TLR7 é um sensor de RNA de fita simples, como RNAs virais, sendo que a desregulação da sua expressão pode levar a produção de autoanticorpos (DEENICK, KANE, 2022). A ativação de TLRs pelo SARS-CoV-2 pode causar uma tempestade de citocinas, resultando em uma variedade de efeitos adversos (EL-HEFNAWY *et al.*, 2022).

No locus 3p21.31, o sinal de associação se expande para os genes *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* e *XCR1*. O genótipo GA do SNP rs11385942 encontrado nesse locus apresentou uma frequência maior em pacientes que receberam ventilação mecânica do que naqueles que receberam apenas suplementação de oxigênio, podendo ser um indício que essa variante tenha uma relação com o desenvolvimento severo da COVID-19. O genótipo GA foi associado com a redução da expressão do gene *CXCR6* e aumento da expressão do *SLC6A20*

(SEVERE COVID-19 GWAS GROUP, 2020). O SNP rs11385942 também foi estudado por Angulo-Aguado *et al.* (2022), Gemmati e Tisato (2020) e Fink-Baldauf *et al.* (2022), sendo considerado uma influência para o risco a COVID-19. Dessa maneira, é possível considerar esse SNP importante para entender a suscetibilidade à COVID-19.

Speletas *et al.* (2021) mostram em sua pesquisa que o SNP rs1800450 (variante B) do gene *MBL2* está associado com a progressão da forma mais grave da COVID-19, principalmente o desenvolvimento de pneumonia. O gene *MBL2* possui função no sistema imune inato e a presença dessa variante resulta em baixa expressão de MBL (lectina de ligação à manose), sendo prejudicial pois ela possui um papel fundamental no reconhecimento de substratos microbianos e virais nos pulmões. O SNP rs1800450 foi associado ao desenvolvimento da COVID-19 em diferentes estudos (MEDETALIBEYOGLU *et al.*, 2021; TUKEK *et al.*, 2022), reforçando seu papel na suscetibilidade contra a doença.

Soveg *et al.* (2021) mostram em seu estudo que o alelo G do SNP rs10774671 do gene *OAS1* contribui para a proteção contra a forma severa da COVID-19, pois codifica a isoforma *OAS1* p46, que possui uma atividade antiviral superior contra vírus que utilizam o sistema de endomembrana para replicação, pois ela facilita o acesso ao RNA viral e a ativação da RNase L.

O alelo G do SNP rs2236757 do gene *IFNAR2*, de acordo com Paim *et al.* (2021), é relacionado com o aumento da expressão de *IFNAR2*, que é associado à resposta antiviral, diminuindo as chances de desenvolver a forma grave da COVID-19.

Os genes *IFNAR2* e *OAS* possuem função na defesa imune inata, importante fator na fase inicial da COVID-19 (PAIRO-CASTINEIRA *et al.*, 2021). Além de Paim *et al.* (2021), outros estudos descrevem a relação entre o SNP rs2236757 (*IFNAR2*) e a COVID-19 (RAZA, ABBASI, 2022; FRICKE-GALINDO *et al.*, 2022; STEFFEN *et al.*, 2022).

A relação entre o SNP rs10774671 (*OAS1*) e a infecção pelo vírus também foi amplamente estudada (BANDAY *et al.*, 2021; WICKENHAGEN *et al.*, 2021; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, *et al.*, 2021), mostrando associação entre a alta expressão de *OAS1* e a proteção contra a forma severa da COVID-19. Dessa maneira, é possível destacar que ambos os SNPs podem ser de importância para melhor entender a suscetibilidade ao SARS-CoV 2.

Um estudo realizado por Lehrer e Rheinstein (2021) mostra que o alelo A do SNP rs744373 do gene *BIN1* (*bridging integrator 1*), apresentou uma relação com maior taxa de mortalidade por COVID-19 quando em homozigose, podendo ter relação com a replicação do vírus. O gene *BIN1*, assim como seu SNP rs744373, tem seu papel bem conhecido na doença de Alzheimer (SUDWARTS *et al.*, 2022; GAO *et al.*, 2021; FRANZMEIER *et al.*, 2019; LIU, *et al.*, 2013). Por outro lado, sua relação com a COVID-19 foi pouco estudada, podendo ser considerado assunto de pesquisas futuras.

Outros polimorfismos de variados genes foram relacionados com o desenvolvimento da infecção pelo SARS-CoV-2. O genótipo AA do SNP rs5183 do gene *AGTR1* está associado com o aumento do risco de hospitalização em pacientes com comorbidades (MOLINA *et al.*, 2022). O alelo G do SNP rs140092351 do gene *miR1202*, um microRNA, apresentou associação com a infecção pelo SARS-CoV-2, sendo que indivíduos com esse alelo possuem menos risco de desenvolver a doença (ZHANG *et al.*, 2021). O polimorfismo HLA-G 14-bp Inserção/Deleção demonstrou estar relacionado com suscetibilidade à infecção por COVID-19, sendo que indivíduos portadores do alelo *Del* estariam mais propensos a serem infectados pelo SARS-CoV-2, devido ao aumento da expressão do gene *HLA-G* (AD'HIAH, AL-BAYATEE, 2022).

Na tabela 1 estão descritos todos os SNPs e sua relação com a COVID-19 que foram revisados nesse trabalho.

TABELA 1- RELAÇÃO DOS SNPS ENCONTRADOS NOS RESULTADOS E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19

(continua)

Gene	SNP	Efeito do SNP no Gene	Efeito do SNP na doença	Referência
ACE2	rs961360700 (C>T)	Mudança da afinidade com a proteína S	Proteção	REN <i>et al.</i> (2022); WANG <i>et al.</i> (2020)
ACE2	rs4646116 (T>C)	Mudança da afinidade com a proteína S	Proteção	LANJANIAN <i>et al.</i> (2021)

(continuação)

Gene	SNP	Efeito do SNP no Gene	Efeito do SNP na doença	Referência
ACE2	rs73635825 (A>G)	Mudança da afinidade com a proteína S	Suscetibilidade	TENG, TANG (2020)
ACE2	rs781255386 (T>C)	Mudança da afinidade com a proteína S	Suscetibilidade	TENG, TANG (2020)
ACE2	rs4646114 (C>T)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	BARASH <i>et al.</i> (2020)
ACE2	rs4646115 (T>C)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	BARASH <i>et al.</i> (2020)
ACE2	rs536092258 (C>A)	Degradação de mRNA	Proteção	BARASH <i>et al.</i> (2020)
ACE2	rs370596467 (T>C)	Diminuição da expressão	Proteção	BARASH <i>et al.</i> (2020)
ACE2	rs2285666 (T)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	Martínez-Gómez <i>et al.</i> (2022)
ACE2	rs2285666 (A)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	MOLINA <i>et al.</i> (2022)
ACE2	rs2106809 (CC)	NA	Suscetibilidade	MOLINA <i>et al.</i> (2022)
ACE2	rs2074192 (GA)	NA	Proteção	MOLINA <i>et al.</i> (2022)
ACE2	rs1978124 (AT)	NA	Proteção	MOLINA <i>et al.</i> (2022)
ACE2	rs714205 (C)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	PANIRI <i>et al.</i> (2021)

(continuação)

Gene	SNP	Efeito do SNP no Gene	Efeito do SNP na doença	Referência
<i>ACE2</i>	rs1514283 (T)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	PANIRI <i>et al.</i> (2021)
<i>ACE2</i>	rs4240157 (C)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	PANIRI <i>et al.</i> (2021)
<i>ACE2</i>	rs4646135 (T)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	PANIRI <i>et al.</i> (2021)
<i>ACE2</i>	rs4646175 (T)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	PANIRI <i>et al.</i> (2021)
<i>ACE2</i>	rs2074192 (T)	NA	Suscetibilidade	KIM, JEONG (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs12329760 (C>T)	Alteração da expressão, proteína com atividade reduzida	Proteção	HOU <i>et al.</i> (2020); DAVID <i>et al.</i> (2022); RAVIKANTH <i>et al.</i> (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs12329760 (V197M)	Alteração da expressão, proteína com atividade reduzida	Proteção	JEON <i>et al.</i> (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs61735794 (G>A)	NA	Suscetibilidade	TORRE-FUENTES <i>et al.</i> (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs61735792 (C>T)	NA	Suscetibilidade	TORRE-FUENTES <i>et al.</i> (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs2298659 (C)	NA	Suscetibilidade	KIM, JEONG (2021)
<i>TMPRSS2</i>	rs112657409 (T)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	SENAPATI <i>et al.</i> (2020)

(continuação)

Gene	SNP	Efeito do SNP no Gene	Efeito do SNP na doença	Referência
<i>TMPRSS2</i>	rs11910678 (C)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	SENAPATI <i>et al.</i> (2020)
<i>TMPRSS2</i>	rs77675406 (A)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	SENAPATI <i>et al.</i> (2020)
<i>TMPRSS2</i>	rs713400 (T)	Alteração da expressão	Suscetibilidade	SENAPATI <i>et al.</i> (2020)
<i>IFITM3</i>	rs6598045 (G)	Eficiência na transcrição	Suscetibilidade	KIM, JEONG (2021)
<i>IFITM3</i>	rs12252 (G; CC)	Diminuição da expressão	Suscetibilidade	ALGHAMDI <i>et al.</i> (2021); MULLA <i>et al.</i> (2022)
<i>CD26</i>	rs13015258 (G)	Diminuição da expressão	Suscetibilidade	SENAPATI <i>et al.</i> (2020)
<i>IL17A</i>	rs3819025 (G)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	AZEVEDO <i>et al.</i> (2021)
<i>IL17A</i>	rs2275913 (GG)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	AZEVEDO <i>et al.</i> (2021)
<i>IL-6</i>	rs1800796, rs1524107 e rs2066992 (C-T-T)	Diminuição da expressão	Proteção	CHEN <i>et al.</i> (2021)
<i>IFIH1</i>	rs1990760 (T)	Diminuição da expressão	Proteção	MAITI (2020)
<i>VEGFR2</i>	rs1870377 (T>A)	Proteína com atividade reduzida	Suscetibilidade	CELIK <i>et al.</i> (2021a)
<i>CXCR2</i>	rs1126579 (C)	Desregulação da resposta imune	Suscetibilidade	CELIK <i>et al.</i> (2021a)

(conclusão)

Gene	SNP	Efeito do SNP no Gene	Efeito do SNP na doença	Referência
<i>TNFRSF1B</i>	rs1061624 (A)	Desregulação da resposta imune	Suscetibilidade	CELIK <i>et al.</i> (2021a)
<i>IL10RB</i>	rs8178562 (A)	Desregulação da resposta imune	Suscetibilidade	CELIK <i>et al.</i> (2021a)
<i>TLR7</i>	rs3853839 (GG)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	CELIK <i>et al.</i> (2021a)
lócus 3p21.31	rs11385942 (GA)	Redução da expressão do gene <i>CXCR6</i> e aumento da expressão do <i>SLC6A20</i>	Suscetibilidade	SEVERE COVID-19 GWAS GROUP (2020)
<i>MBL2</i>	rs1800450 (B)	Diminuição da expressão	Suscetibilidade	SPELETAS <i>et al.</i> (2021)
<i>OAS1</i>	rs10774671 (G)	Aumento da expressão	Proteção	SOVEG <i>et al.</i> (2021)
<i>IFNAR2</i>	rs2236757 (G)	Aumento da expressão	Proteção	PAIM <i>et al.</i> (2021)
<i>BIN1</i>	rs744373 (A)	NA	Suscetibilidade	LEHRER, RHEINSTEIN (2021)
<i>AGTR1</i>	rs5183 (AA)	NA	Suscetibilidade	MOLINA <i>et al.</i> (2022)
<i>miR1202</i>	rs140092351 (G)	NA	Proteção	ZHANG <i>et al.</i> (2021)
<i>HLA-G</i>	HLA-G 14-bp (Del)	Aumento da expressão	Suscetibilidade	AD'HIAH, AL-BAYATEE (2022)

FONTE: O Autor (2022)

A genética do hospedeiro é um importante fator quando se trata da suscetibilidade e do desenvolvimento severo da COVID-19 (FRICKE-GALINDO, FALFÁN-VALENCIA, 2021). Por esse motivo, a identificação de variantes no genoma humano, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), se torna essencial para o melhor entendimento da infecção pelo vírus e para o desenvolvimento de melhores formas de tratamento da doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Polimorfismos de nucleotídeo único são encontrados em abundância no genoma humano, e podem contribuir para as diferenças individuais quando se trata da suscetibilidade à COVID-19. Nesse sentido, alguns dos SNPs que são importantes para o entendimento da suscetibilidade à COVID-19 são: rs961360700, rs2106809 e rs2285666 (*ACE2*); rs12329760 (*TMPRSS2*); rs11385942 (locus 3p21.31); rs12252 (*IFTM3*); rs2236757 (*IFNAR2*); rs10774671 (*OAS1*), e rs1800450 (*MBL2*).

A maioria dos trabalhos que foram encontrados são relacionados aos genes *ACE2* e *TMPRSS2*, que são importantes, pois possuem papel fundamental na entrada do vírus na célula hospedeira. Por outro lado, ainda é necessário o estudo de SNPs encontrados em outros genes para ampliar o conhecimento sobre a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, considerando o efeito funcional dessas variantes.

Aqui foram destacados alguns SNPs que podem interferir na suscetibilidade e a severidade da infecção pelo SARS-CoV-2 na população, o que ajuda a entender melhor os aspectos que interferem no avanço da doença e os mecanismos de resposta do sistema imunológico que podem variar entre os indivíduos. As informações que foram encontradas nesse trabalho podem facilitar o desenvolvimento de tratamentos mais individualizados e eficazes para a COVID-19, de acordo com o quadro clínico de cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

- AD'HIAH, A.; AL-BAYATEE, N. HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among Iraqi patients. **Human Immunology**, v. 83, n. 6, p. 521-527, 2022.
- ADIL, M. et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. **Postgraduate medical journal**, v. 97, n. 1144, p. 110-116, 2021.
- ALGHAMDI, J. et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252 is associated with COVID-19 mortality. **Genomics**, v. 113, n. 4, p. 1733-1741, 2021.
- ALSHAHAWAY, M. et al. Sex-mediated effects of ACE2 and TMPRSS2 on the incidence and severity of COVID-19; the need for genetic implementation. **Current Research in Translational Medicine**, v. 68, n. 4, p. 149, 2020.
- ANGULO-AGUADO, M. et al. Association Between the LZTFL1 rs11385942 Polymorphism and COVID-19 Severity in Colombian Population. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 2022.
- AZEVEDO, M. et al. Lung neutrophilic recruitment and IL-8/IL-17A tissue expression in COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 656350, 2021.
- BANDAY, A. et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with risk of severe COVID-19. **Medrxiv**, 2021.
- BARASH, A. et al. The pursuit of COVID-19 biomarkers: putting the spotlight on ACE2 and TMPRSS2 regulatory sequences. **Frontiers in medicine**, v. 7, p. 582793, 2020.
- BEYERSTEDT, S.; CASARO, E.; RANGEL, E. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 40, n. 5, p. 905-919, 2021.
- CAO, H. et al. Correlation between heparanase gene polymorphism and susceptibility to endometrial cancer. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 8, n. 10, p. e1257, 2020.
- CELIK, S. et al. A bioinformatic approach to investigating cytokine genes and their receptor variants in relation to COVID-19 progression. **International Journal of Immunogenetics**, v. 48, n. 2, p. 211-218, 2021.
- CELIK, S. et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: a case study. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 10, p. 5947-5952, 2021.
- CHEN, K.; KOLLS, J. Interleukin-17a (il17a). **Gene**, v. 614, p. 8-14, 2017.

CHEN, T. et al. A low-producing haplotype of interleukin-6 disrupting CTCF binding is protective against severe COVID-19. **MBio**, v. 12, n. 5, p. e01372-21, 2021.

CIOTTI, M. et al. The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

DAVID, A. et al. A common TMPRSS2 variant has a protective effect against severe COVID-19. **Current research in translational medicine**, v. 70, n. 2, p. 103333, 2022.

DEENICK, E.; KANE, A. For whom the B cells toll. **Immunology and Cell Biology**, v. 100, n. 7, p. 479-481, 2022.

EL-HEFNAWY, S. et al. COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by TLR7 gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. **Gene Reports**, v. 27, p. 101612, 2022.

FAKHROO, A. et al. Markers associated with COVID-19 susceptibility, resistance, and severity. **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 45, 2020.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524-540, 2022.

FEUK, L. et al. Structural variation in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 2, p. 85-97, 2006.

FINK-BALDAUF, I. et al. CRISPRi links COVID-19 GWAS loci to LZTFL1 and RAVR1. **EBioMedicine**, v. 75, p. 103806, 2022.

FIOLET, T. et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: A narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, 2021.

FRANZMEIER, N. et al. The BIN1 rs744373 SNP is associated with increased tau-PET levels and impaired memory. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2019.

FRICKE-GALINDO, I. et al. IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. **Frontiers in immunology**, p. 4031, 2022.

FRICKE-GALINDO, I.; FALFÁN-VALENCIA, R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 622176, 2021.

GALISA, S. et al. Influence of genetic susceptibility on the incidence and mortality of COVID-19 (SARS-COV-2). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e31810111812-e31810111812, 2021.

GAO, P. et al. The mechanistic role of bridging integrator 1 (BIN1) in Alzheimer's disease. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 41, n. 7, p. 1431-1440, 2021.

GEMMATI, D.; TISATO, V. Genetic hypothesis and pharmacogenetics side of renin-angiotensin-system in COVID-19. **Genes**, v. 11, n. 9, p. 1044, 2020.

GIOVANETTI, M. et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 538, p. 88-91, 2021.

GRICIUC, A. et al. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. **Neuron**, v. 78, n. 4, p. 631-643, 2013.

HABAS, K. et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert review of anti-infective therapy**, v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.

HANCHARD, N. Genetic susceptibility and single-nucleotide polymorphisms. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, p. 283-289, 2005.

HASHIZUME, et al. Population-specific ACE2 single-nucleotide polymorphisms have limited impact on SARS-CoV-2 infectivity in vitro. **Viruses**, v. 13, n. 1, p. 67, 2021.

HOU, Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. **BMC medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2020.

HUR, J. et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease. **Nature**, v. 586, n. 7831, p. 735-740, 2020.

IMAI, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. **Circulation Journal**, v. 74, n. 3, p. 405-410, 2010.

JEON, S. et al. Regional TMPRSS2 V197M allele frequencies are correlated with COVID-19 case fatality rates. **Molecules and cells**, v. 44, n. 9, p. 680, 2021.

KIM, Y.; JEONG, B. Strong correlation between the case fatality rate of COVID-19 and the rs6598045 single nucleotide polymorphism (SNP) of the interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) gene at the population-level. **Genes**, v. 12, n. 1, p. 42, 2020.

KIRTIPAL, N. et al. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104502, 2020.

LANJANIAN, H. et al. SARS-CoV-2 infection susceptibility influenced by ACE2 genetic polymorphisms: insights from Tehran Cardio-Metabolic Genetic Study. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2021.

LEHRER, S.; RHEINSTEIN, P. BIN1 rs744373 SNP and COVID-19 mortality. **World Academy of Sciences Journal**, v. 3, n. 2, p. 1-1, 2021.

LI, K. et al. XKR6 rs7014968 SNP increases serum total cholesterol levels and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 26, p. 1076029620902844, 2020.

LI, Y. et al. Association between MTHFR C677T/A1298C and susceptibility to autism spectrum disorders: a meta-analysis. **BMC pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

LIPPI, G. et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)?. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 9, p. 1415-1422, 2020.

LIU, G. et al. BIN1 gene rs744373 polymorphism contributes to Alzheimer's disease in East Asian population. **Neuroscience Letters**, v. 544, p. 47-51, 2013.

MACERA, M. et al. Clinical Presentation of COVID-19: Case Series and Review of the Literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 14, p. 5062, 2020.

MAHMOOD, Z. et al. Severity of coronavirus disease 19: Profile of inflammatory markers and ACE (rs4646994) and ACE2 (rs2285666) gene polymorphisms in Iraqi patients. **Meta gene**, v. 31, p. 101014, 2022.

MAITI, A. The African-American population with a low allele frequency of SNP rs1990760 (T allele) in IFIH1 predicts less IFN-beta expression and potential vulnerability to COVID-19 infection. **Immunogenetics**, v. 72, n. 6, p. 387-391, 2020.

MARTÍNEZ-GÓMEZ, L. et al. ACE and ACE2 Gene Variants Are Associated With Severe Outcomes of COVID-19 in Men. **Frontiers in immunology**, v. 17, p. 450, 2022.

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, 2021.

MOLINA, M. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. **PloS one**, v. 17, n. 2, p. e0263140, 2022.

MULLA, S. 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, n. 1, p. 1-7, 2022.

MURALIDAR, S. et al. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, v. 179, p. 85-100, 2020.

NIKOLOUDIS, D.; KOUNTOURAS, D.; HIONA, A. The frequency of combined IFITM3 haplotype involving the reference alleles of both rs12252 and rs34481144 is in line with COVID-19 standardized mortality ratio of ethnic groups in England. **PeerJ**, v. 8, p. e10402, 2020.

OCHANI, R. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.

OUR WORLD IN DATA. Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>>. Acesso em: 12 out. 2022.

PAIM, A. et al. Will a little change do you good? A putative role of polymorphisms in COVID-19. **Immunology Letters**, v. 235, p. 9-14, 2021.

PAIRO-CASTINEIRA, E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. **Nature**, v. 591, n. 7848, p. 92-98, 2021.

PANIRI, A. et al. Comprehensive in silico identification of impacts of ACE2 SNPs on COVID-19 susceptibility in different populations. **Gene reports**, v. 22, p. 100979, 2021.

PETRONE, L. et al. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. **Clinical microbiology and infection**, v. 27, n. 2, p. 286. e7-286. e13, 2021.

RADZIKOWSKA, U. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. **Allergy**, v. 75, n. 11, p. 2829-2845, 2020.

RAMÍREZ-BELLO, J.; JIMÉNEZ-MORALES, M. Functional implications of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein-coding and non-coding RNA genes in multifactorial diseases. *Gaceta medica de Mexico*, v. 153, n. 2, p. 238-250, 2017.

RAVIKANTH, V. et al. A variant in TMPRSS2 is associated with decreased disease severity in COVID-19. **Meta gene**, v. 29, p. 100930, 2021.

RAZA, R.; ABBASI, S. An Evolutionary Insight Into the Heterogeneous Severity Pattern of the SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in genetics**, p. 553, 2022.

REN, W. et al. Susceptibilities of human ACE2 genetic variants in coronavirus infection. **Journal of Virology**, v. 96, n. 1, p. e01492-21, 2022.

ROUX, C. et al. IL17A Depletion Affects the Metabolism of Macrophages Treated with Gemcitabine. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 422, 2021.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, M. et al. Prevalence of the SNP rs10774671 of the OAS1 gene in Mexico as a possible predisposing factor for RNA virus disease. **International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**, v. 12, n. 3, p. 52, 2021.

SENAPATI, S. et al. Assessment of risk conferred by coding and regulatory variations of TMPRSS2 and CD26 in susceptibility to SARS-CoV-2 infection in human. **Journal of genetics**, v. 99, n. 1, p. 1-5, 2020.

SENAPATI, S. et al. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. **Journal of Genetics**, v. 100, n. 1, p. 1-16, 2021.

SEVERE COVID-19 GWAS GROUP. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 16, p. 1522-1534, 2020.

SHASTRY, B. SNPs: impact on gene function and phenotype. **Single Nucleotide Polymorphisms**, v. 578, p. 3-22, 2009.

SHEN, L. et al. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. **Gene**, v. 566, n. 1, p. 18-22, 2015.

SHI, Y. et al. The correlation of TGF β 1 gene polymorphisms with congenital heart disease susceptibility. **Gene**, v. 686, p. 160-163, 2019.

SKEVAKI, C. et al. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 180, n. 2, p. 165-177, 2015.

SOVEG, F. et al. Endomembrane targeting of human OAS1 p46 augments antiviral activity. **Elife**, v. 10, p. e71047, 2021.

SPELETAS, M. et al. MBL deficiency-causing B allele (rs1800450) as a risk factor for severe COVID-19. **Immunobiology**, v. 226, n. 6, p. 152136, 2021.

STEFFEN, B. et al. Proteomic profiling identifies novel proteins for genetic risk of severe COVID-19: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Human Molecular Genetics**, 2022.

STOPSACK, K. et al. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention?. **Cancer discovery**, v. 10, n. 6, p. 779-782, 2020.

SUDWARTS, A. et al. BIN1 is a key regulator of proinflammatory and neurodegeneration-related activation in microglia. **Molecular neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 1-27, 2022.

TAHER, I. et al. Relevance between COVID-19 and host genetics of immune response. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 11, p. 6645-6652, 2021.

TENG, S.; TANG, Q. ACE2 enhance viral infection or viral infection aggravate the underlying diseases. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 18, p. 2100-2106, 2020.

THANH, T. et al. HER2Ile655Val Single Nucleotide Polymorphism Associated with Early-Onset Breast Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 22, n. 1, p. 11, 2021.

TORRE-FUENTES, L. et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 863-869, 2021.

TUKEK, T. et al. Mannose-Binding Lectin 2 Gene Polymorphism during Pandemic: COVID-19 Family. **Global Medical Genetics**, 2022.

WANG, J. et al. Molecular simulation of SARS-CoV-2 spike protein binding to pangolin ACE2 or human ACE2 natural variants reveals altered susceptibility to infection. **The Journal of general virology**, v. 101, n. 9, p. 921, 2020.

WANG, L. et al. Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e34400, 2012.

WANG, Z. et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 2, p. 769-774, 2014.

WICKENHAGEN, A. et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. **Science**, v. 374, n. 6567, p. eabj3624, 2021.

WRENSCH, F.; WINKLER, M.; PÖHLMANN, S. IFITM proteins inhibit entry driven by the MERS-coronavirus spike protein: evidence for cholesterol-independent mechanisms. **Viruses**, v. 6, n. 9, p. 3683-3698, 2014.

YAN, N. et al. Association of interleukin-17A and-17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases. **Autoimmunity**, v. 45, n. 7, p. 533-539, 2012.

ZHANG, Y. et al. Association analysis framework of genetic and exposure risks for COVID-19 in middle-aged and elderly adults. **Mechanisms of ageing and development**, v. 194, p. 111433, 2021.

ZOLET, A. et al. Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP): metodologias de identificação, análise e aplicações. **Marcadores moleculares na era genômica: metodologias e aplicações**. Cap. 8, p. 132-179, 2017.