

## PAPEL DO GENE ATIVADOR *KIR2DS5* NA COVID-19 EM INDIVÍDUOS PARANAENSES

Lorena Barbosa Vicentini dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Matheus Yugo Inoue, Victor Hugo de Souza (Co-orientador), Jeane Eliete Laguilha Visentainer (Orientadora). E-mail: jelvisentainer@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

**Ciências biológicas – Imunologia (21100004) e Imunogenética (21103003)**

**Palavras-chave:** COVID-19; receptor *KIR2DS5*; reação em cadeia da polimerase.

### RESUMO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, desencadeou uma pandemia global com impacto significativo na saúde e na economia. Fatores imunogenéticos, como a atuação das células NK (Natural Killer), que desempenham um papel fundamental na resposta antiviral, podem influenciar o risco de desenvolver a doença. Essas células interagem com as células-alvo por meio dos receptores da família *KIR* (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*), que podem ativar ou inibir sua ação. Esses receptores são herdados em haplótipos, com variações genéticas entre populações. O estudo investigou a influência do gene ativador *KIR2DS5* na gravidade da COVID-19, por meio de um estudo caso-controle com 178 indivíduos do noroeste do Paraná, Brasil (122 com forma moderada-grave e 56 com forma leve). As amostras de sangue foram processadas para remoção de DNA e a tipificação do gene foi feita pela técnica *PCR-SSP*. Uma análise estatística comparou as frequências genéticas usando regressão logística no software R. Os resultados mostraram que a presença de doença cardiovascular e o sexo masculino estavam associadas a casos graves de COVID-19, mas o gene *KIR2DS5*, o tabagismo e a obesidade não apresentavam associação significativa.

### INTRODUÇÃO

Em 2019, o COVID-19, causado pelo SARS-CoV-2, desencadeou uma pandemia global com grandes impactos na saúde pública. Até março de 2023, foram confirmados mais de 676 milhões de casos e 6,8 milhões de mortes (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Além dos fatores de risco, a gravidade do COVID-19 também é influenciada pela resposta imunológica e pelas variações genéticas dos receptores imunológicos. A resposta inicial é mediada pela imunidade inata, com as células *NK* desempenhando um papel crucial, especialmente em casos graves (Hajeer *et al.*, 2022; Wen *et al.*, 2020). Essas células *NK* são moduladas pelos receptores *KIR*, que possuem polimorfismo genético e se ligam ao antígeno leucocitário humano (HLA), principalmente ao locus HLA-C, em células infectadas (Lesan *et al.*, 2021). Os receptores *KIR* são classificados em ativadores ou inibitórios. Existem 8 *KIRs* inibitórios (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3*) e 6 *KIRs* ativadores (*KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*) (Carrington; Martin, 2006). O *KIR2DS5* está associado a uma recuperação mais rápida da COVID-19 em um estudo na Alemanha (Lesan *et al.*, 2021). O ligante HLA de *KIR* é dividido em HLA-C1 (com asparagina na posição 80) e HLA-C2 (com lisina na posição 80), ambos podendo interagir com *KIR2DS5*. Este estudo busca investigar como a presença ou ausência do gene *KIR2DS5* afeta o desfecho da COVID-19 em indivíduos de Maringá, PR.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo de caso-controle foi realizado em hospitais de Maringá e Londrina, no Paraná, Brasil. O grupo de casos é composto por pacientes com sintomas moderados ou graves de COVID-19 que estão internados, enquanto o grupo de controle inclui pacientes com sintomas leves ou assintomáticos que não precisam de internação. As amostras de sangue venoso foram coletadas em tubos com EDTA, centrifugadas para obter o Buffy-Coat e armazenadas a -20 °C. O DNA foi extraído usando o kit QIAamp® (Qiagen) e a qualidade e concentração do DNA foram comprovados com o aparelho Thermo Scientific Nanodrop 2000. A tipificação para o gene *KIR2DS5* foi realizada por PCR-SSP (*Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Primer*), usando. As frequências do *KIR2DS5* foram comprovadas com o programa R, versão 4.4.1. Diferenças estatísticas entre os grupos de pacientes e controles foram avaliadas com testes de regressão logística, ajustando para variáveis como sexo e idade, considerando significativo um valor de  $P < 0,05$ .

Este estudo faz parte de um projeto maior sobre marcadores imunológicos da COVID-19. O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o estudo, com os pareceres registrados na plataforma Brasil sob os números 4.357.896 (aprovado em 14/10/2020) e 4.508.676 (aprovado com modificações em 18/12/2020).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo investigou a relação entre o gene *KIR2DS5* e a gravidade da COVID-19, além de variáveis como doença cardiovascular, tabagismo, obesidade, idade e sexo. Foram analisados 178 pacientes, sendo 122 com formas moderadas a graves e 56 com formas leves da doença. A idade média dos pacientes foi de 61 anos, e não houve diferença significativa entre os grupos caso e controle em termos de idade ( $p=0,9451$ ). A doença cardiovascular foi fortemente associada à gravidade da COVID-19 ( $p=0,008$ ,  $OR=3,07$ ,  $IC95\%=1,38-7,25$ ), acarretando maior risco de complicações em pacientes com essa condição. O sexo também apresentou associação significativa, com homens apresentando maior risco de apresentar a forma grave ( $p=0,005$ ,  $OR=2,87$ ,  $IC95\%=1,39-6,10$ ). O gene *KIR2DS5* não teve uma associação significativa com a forma grave da doença ( $p=0,4$ ,  $OR=1,43$ ,  $IC95\%=0,63-3,36$ ), embora estudos anteriores indiquem uma possível relação com a recuperação em casos graves, o que pode ser influenciado por diferenças genéticas entre a população. Tabagismo ( $p=0,3$ ,  $OR=2,01$ ,  $IC95\%=0,56-9,60$ ) e obesidade ( $p=0,12$ ,  $OR=0,56$ ,  $IC95\%=0,27-1,15$ ) também não mostraram associação significativa com a gravidade da COVID-19.

**Tabela 1** Associação estatística entre CVD, Tabagismo, Obesidade, Idade, Sexo, *KIR2DS5* com a forma moderada-grave da COVID-19

Características	OR	95%CI	P-valor
CVD	3,07	1,38 7,25	0,008
Tabagismo	2,01	0,56 9,60	0,3
Obesidade	0,56	0,27 1,15	0,12
Sexo	2,87	1,39 6,10	0,005
<i>KIR2DS5</i>	1,43	0,63 3,36	0,4

OR = Odds Ratio, CI = Intervalo de Confiança

**Tabela 2** Associação estatística entre a Idade com a forma moderada-grave da COVID-19 calculada por *Test T de Student*

Característica	Média	Desvio padrão	P-valor
Idade grupo caso	61,34	18,87	0,9451
Idade grupo controle	61,13	17,57	0,9451

## CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo indicaram que a doença cardiovascular, e o sexo são fatores associados à gravidade da COVID-19, indicando que indivíduos com essas características devem ser considerados em maior risco. Já o tabagismo, a obesidade, a idade e o gene *KIR2DS5* não demonstraram relações estatisticamente significativas com a gravidade da COVID-19 na população paranaense, o que pode indicar que esses fatores não são tão determinantes ou que para detectar tais associações sejam tomadas mais investigações com um número maior de pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Laboratório de Imunogenética da UEM, à professora Jeane Eliete Laguilha Visentainer e ao Victor Hugo de Souza pelo apoio e orientação. Agradeço também à Fundação Araucária pela bolsa concedida.

## REFERÊNCIAS

BRODIN, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*, v. 27, n. 1, p. 28-33, jan. 2021. ISSN 1546-170X. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.

CARES-MARAMBIO, K. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*, v. 18, p. 14799731211002240, jan.-dec. 2021. ISSN 1479-9723 (Print) 1479-9723.

HAJEER, A. et al. Association of KIR gene polymorphisms with COVID-19 disease. *Clin Immunol*, v. 234, p. 108911, jan. 2022. ISSN 1521-6616 (Print) 1521-6616.

LESAN, V. et al. Killer immunoglobulin-like receptor 2DS5 is associated with recovery from coronavirus disease 2019. *Intensive Care Med Exp*, v. 9, n. 1, p. 45, 3 set. 2021. ISSN 2197-425X (Print) 2197-425X.

RONDEROS BOTERO, D. M. et al. COVID-19 in the Healthy Patient Population: Demographic and Clinical Phenotypic Characterization and Predictors of In-Hospital Outcomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 40, n. 11, p. 2764-2775, nov. 2020. ISSN 1079-5642 (Print) 1079-5642.