INFLUÊNCIA DO GENE *KIR2DS3* NA IMUNOPATOGÊNESE DA COVID-19 EM UMA POPULAÇÃO DO PARANÁ, BRASIL

Carol Cristine Inácio (PIBIC/FA/UEM), Jeane Eliete Laguila Visentainer (Orientadora), Afonso Carrasco Pepineli (Co-orientador). E-mail: jelvisentainer@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Básicas da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento conforme tabela do CNPq/CAPES: 21100004 Imunologia / 21103003 Imunogenética
Palavras-chave: Receptores *KIR*, Polimorfismo Genético, Imunidade Inata

RESUMO

A COVID-19 apresenta grande variabilidade clínica, influenciada por fatores imunológicos, genéticos e clínicos. Entre os componentes da imunidade inata, as células natural killer (NK) exercem papel importante no controle de infecções virais, sendo moduladas pelos receptores *KIR*. Este estudo avaliou a influência do gene *KIR2DS3* na gravidade da COVID-19 em uma população do Paraná, Brasil. Foram utilizadas amostras de DNA previamente coletadas e extraídas, com identificação da presença ou ausência do gene por PCR. Os pacientes foram classificados conforme a gravidade clínica, e os dados foram analisados no *software R*, considerando sexo, doença cardiovascular, diabetes e obesidade. O *KIR2DS3* não apresentou associação estatisticamente significativa com formas severas/críticas da COVID-19, tanto na análise isolada quanto nos modelos multivariados. A doença cardiovascular apresentou as maiores estimativas de associação com gravidade, porém sem significância estatística. Os resultados diferem de alguns estudos que relacionaram o *KIR2DS3* à gravidade ou suscetibilidade à COVID-19, sugerindo que seu efeito pode variar conforme o contexto genético populacional e as interações com outros genes *KIR* e ligantes HLA. Assim, o *KIR2DS3* não foi identificado como preditor independente de gravidade nesta população. A presença do gene foi relacionada às categorias clínicas e covariáveis por análise multivariada, com estimativa de *odds ratios* e intervalos de confiança de 95%, adotando-se $p < 0,05$ como nível de significância. Heterogeneidade genética entre populações deve ser considerada na investigação da resposta ao SARS-CoV-2. Estudos com amostras maiores e avaliação conjunta dos perfis *KIR*-HLA são necessários para esclarecer a participação do *KIR2DS3* na imunopatogênese da doença.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, apresenta ampla variabilidade clínica, de infecções assintomáticas a formas graves com insuficiência respiratória e disfunção multiorgânica. Fatores genéticos podem contribuir para essa heterogeneidade ao modular a resposta imune. Nesse contexto, células *natural killer* (NK) atuam na resposta antiviral e são reguladas por receptores *killer-cell immunoglobulin-like* (KIR), entre eles o *KIR2DS3*, um receptor ativador cuja função específica ainda não está completamente esclarecida.

Estudos em diferentes populações associam polimorfismos *KIR*, incluindo o *KIR2DS3*, à suscetibilidade e gravidade da COVID-19, embora com resultados divergentes. Essas diferenças podem decorrer da variabilidade genética populacional e das interações entre genes *KIR*, ligantes HLA e fatores clínicos. Assim, este estudo avaliou a influência do *KIR2DS3* na imunopatogênese da COVID-19 em uma população do Paraná, considerando sua relação com a gravidade e variáveis clínicas associadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 50 amostras de DNA previamente coletadas e extraídas de pacientes com COVID-19, classificados em casos leves, moderados e graves (22, 10 e 18, respectivamente). A presença do gene *KIR2DS3* foi determinada por PCR-SSP, utilizando DNA molde, *primers* específicos, DNA polimerase termoestável (*Taq*), dNTPs, magnésio e tampão. Os produtos obtidos em termociclador, por desnaturação, anelamento e extensão, foram avaliados quanto à presença do gene, com controle interno de amplificação e controles positivo e negativo. A detecção foi realizada por eletroforese em gel de agarose, pela identificação de bandas de tamanho esperado. Os dados genéticos foram relacionados à gravidade clínica, sexo, doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade.

A análise estatística foi realizada no *software R* (versão 4.5.2), incluindo análise multivariada da associação independente entre *KIR2DS3* e gravidade da COVID-19, ajustada às covariáveis clínicas selecionadas. Foram estimadas medidas de associação e intervalos de confiança de 95%, considerando $p < 0,05$. Devido ao tamanho amostral e ao número limitado de casos severos/críticos, foram construídos dois modelos multivariados, evitando a inclusão simultânea de todas as covariáveis e o risco de sobreajuste.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise isolada (Tabela 1), o *KIR2DS3* não apresentou associação significativa com a gravidade da COVID-19 (OR = 0,58; IC95%: 0,17–1,98; p = 0,40). Nos modelos multivariados, após ajuste para sexo, doença cardiovascular, diabetes e obesidade (Tabelas 2 e 3), o gene permaneceu sem associação significativa, com *OR* = 0,68 (IC95%: 0,16–2,81; p = 0,60) e *OR* = 0,76 (IC95%: 0,18–3,20; p = 0,70). A doença cardiovascular apresentou as maiores estimativas de associação com formas severas/críticas, embora sem alcançar significância estatística.

Esses achados diferem de estudos que identificaram o *KIR2DS3* associado à maior gravidade ou suscetibilidade à COVID-19, como Niño-Ramírez et al. (2024) e Hu et

al. (2022). Por outro lado, a ausência de associação também foi observada em outras populações, como no estudo de Tao et al. (2024), reforçando a possibilidade de que o efeito do *KIR2DS3* dependa do contexto genético populacional e das interações com outros genes *KIR* e ligantes HLA. Assim, nesta população do Paraná, o *KIR2DS3* não se mostrou um preditor independente da gravidade da COVID-19.

Tabela 1: *Associação entre a presença do gene KIR2DS3 e a evolução para formas severa/crítica da COVID-19*

São apresentados *odds ratio* (OR), intervalo de confiança de 95% (*IC95%*) e valor de *p*, considerando-se significância estatística *p < 0,05*.

Characteristic	OR	95% CI	p-value
KIR2DS3	0.58	0.17, 1.98	0.4
Abbreviations: CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio			

Tabela 2: *Análise multivariada da associação entre doença cardiovascular (CVD), sexo, diabetes mellitus e presença do gene KIR2DS3 com a evolução para formas severa/crítica da COVID-19.*

São apresentados *odds ratios* (OR), intervalos de confiança de 95% (*IC95%*) e valores de *p*. Considerou-se significância estatística *p < 0,05*.

Characteristic	OR	95% CI	p-value
CVD	3.31	0.88, 14.1	0.086
Sexo	2.64	0.73, 10.2	0.14
Diabetes	2.59	0.28, 58.5	0.4
KIR2DS3	0.68	0.16, 2.81	0.6
Abbreviations: CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio			

Tabela 3: *Análise multivariada da associação entre doença cardiovascular (CVD), sexo, obesidade e presença do gene KIR2DS3 com a evolução para formas severa/crítica da COVID-19.*

São apresentados *odds ratios* (OR), intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de *p*. Considerou-se significância estatística *p < 0,05*.

Characteristic	OR	95% CI	p-value
CVD	3.21	0.88, 12.7	0.083
Sexo	2.30	0.61, 9.02	0.2
Obesidade	2.65	0.71, 10.1	0.15
KIR2DS3	0.76	0.18, 3.20	0.7

Abbreviations: CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio

CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram que a presença do *KIR2DS3* não esteve significativamente associada à gravidade da COVID-19 na população estudada, mesmo após ajuste para sexo, doença cardiovascular, diabetes e obesidade. Embora alguns estudos tenham relacionado esse gene a maior suscetibilidade ou gravidade da infecção, os achados obtidos reforçam a influência da variabilidade populacional e sugerem que o papel do *KIR2DS3* provavelmente dependa de interações com outros genes *KIR*, ligantes HLA e fatores clínicos. Assim, estudos com amostras maiores e avaliação conjunta do perfil *KIR*-HLA são necessários para esclarecer sua participação na imunopatogênese da COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação Araucária pelo apoio ao desenvolvimento deste projeto, à Universidade Estadual de Maringá (UEM) pela estrutura e oportunidade de realização da pesquisa e, especialmente, à Prof.ª Jeane e Afonso, pela orientação, acompanhamento e contribuições fundamentais ao longo de todas as etapas do trabalho.

REFERÊNCIAS

NIÑO-RAMÍREZ, J. E. et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor polymorphism is associated with severe COVID-19. *Tissue Antigens*, 2024.

HU, S. et al. The KIR2DL2/HLA-C1C1 gene pairing is associated with COVID-19 infection. *Frontiers in Immunology*, 2022.

LITTERA, R. et al. Natural killer-cell immunoglobulin-like receptors trigger differences in immune response to SARS-CoV-2 infection. *PLOS ONE*, 2021;16:e0255608.

TAO, S. et al. Analysis of KIR and HLA polymorphism in Chinese individuals with COVID-19. 2024.