

PERFIL GENÉTICO DO LOCUS HLA-B EM PACIENTES ADMITIDOS POR COVID-19 NO HOSPITAL MUNICIPAL PADRE GERMANO LAUCK (FOZ DO IGUAÇU/PR, BRASIL)

Samuel Chagas de Assis^{(1)*}, Maria Leandra Terêncio⁽²⁾, Maria Cláudia Gross⁽³⁾

⁽¹⁾ Bolsista IC do CNPq, Biotecnologia, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN), Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA).

⁽²⁾ Coordenadora, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN), Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA).

⁽³⁾ Orientadora, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN), Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA).

*E-mail de contato: sc.assis.2017@aluno.unila.edu.br

1. RESUMO

As manifestações clínicas causadas pela COVID-19 foram diversificadas, compreendendo níveis assintomáticos e brandos a casos graves de proporções letais. Nesse contexto, a busca por biomarcadores de suscetibilidade ou proteção foi explorada em diferentes áreas, especialmente, em estudos de associação genômica, os quais buscam compreender a diversidade de interações envolvidas entre o processo de infecção e o *background* genético da população em estudo. Como um dos principais candidatos, o sistema Antígeno Leucocitário Humano (HLA) classe I possui um papel fundamental na modulação da resposta imune específica ao processo de infecção de SARS-CoV-2. Essa função está relacionado com sua capacidade de apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8⁺, desencadeando uma cascata de sinalizações de ativação [1]. Desta forma, este trabalho buscou avaliar o perfil alélico do locus HLA-B para pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Municipal Padre Germano Lauck (HPMGL), entre 2020 e 2021, buscando compreender o efeito desse gene somado às variáveis clínicas ao desfecho e tempo de internação de cada paciente. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CAAE 36189220.3.0000.8527, Parecer: 4.250.900). Foram analisadas 27 e 47 sequências genéticas e perfis clínicos de 2020 e 2021, respectivamente. O sequenciamento foi realizado em *ABI 3500 Genetic Analyzer* e a inferência dos grupos alélicos, em baixa resolução, foi realizada manualmente pelo software *uTYPE HLA Analysis*. A análise estatística *post hoc* foi conduzida em RStudio (R versão 4.1.2). Os grupos alélicos com frequência <5% ou <5 de ocorrências foram agrupados em “binned”. As frequências alélicas foram comparadas entre os anos de coleta e sub-agrupadas em cada ano entre alta e óbito, sendo analisadas pelo Teste Exato de Fisher bicaudal e comparadas com as frequências relativas do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME). A análise de associação entre variáveis clínicas (idade, sexo, autodeclaração étnico-racial, tabagismo, número de comorbidades) utilizaram abordagens paramétricas e não-paramétricas quando necessárias. Análises de correlação entre as variáveis clínicas foram executadas de acordo com os tipos de variáveis. O efeito de cada grupo alélico sob o desfecho e o tempo de interação (dias de UTI) foram avaliados por modelos de Regressão Logística para obter Razão de Chances (RC) e Binomial Negativa

para obter Razão de Efeito (RE), respectivamente. Como resultado, apenas a idade apresentou diferença significativa entre os anos ($p = .01$) e entre os defechos de cada ano ($p < .001$). As amostras também apresentaram uma correlação positiva entre óbitos em 2020 e a idade ($r = 0.61$, $p_{\text{Bonferroni}} = .047$) e uma correlação negativa entre a idade e a incidência em 2021 ($r = -0.48$, $p_{\text{Bonferroni}} = .001$). Foram identificados 23 grupos alélicos, dos quais apenas quatro não foram agrupados. A ocorrência do grupo alélico HLA-B*07 apresentou diferença significativa entre os anos ($p = .02$) e os óbitos de cada ano ($p = .004$), essa diferença entre os anos também foi explorada pelo modelo de regressão relacionando a admissão em 2021 e B*07 ajustado para idade ($RC = 0.25$, 95% IC [0.07, 0.93], $p = .04$). Em relação ao tempo de internação, indivíduos portadores do grupo alélico B*07 apresentaram um tempo de permanência na UTI inferior ao demais grupos ajustados para idade em 2020 ($RE = 0.672$, 95% IC [0.48, 0.942], $p = .021$) e em 2021 ($RE = 0.57$, 95% IC [0.37, 0.88], $p = .012$). Em contrapartida, quando condicionada a uma interação com o defecho, em 2020, portadores do B*07 que vieram a óbito apresentaram uma menor permanência em relação aos demais grupos alélicos condicionados a alta e óbito (Fig. 1A), enquanto em 2021 não houve uma razão de efeito significativo em relação a média geral, somente em agrupamentos (Fig. 1B). Além disso, em uma análise exploratória prévia, quinze pacientes com dias de internação discrepantes foram removidos (> 65 dias), dos quais dez eram de 2021 e quatro portavam o grupo alélico B*07. Apesar das limitações desse estudo, ligados ao desenho experimental, ao contexto social e a interação de demais fatores não mensurados, especialmente, as diferentes variantes circulantes em cada ano, esses resultados indicam um efeito negativo do grupo alélico B*07 no quadro dos pacientes, como reportado previamente em análises de coorte e *in silico* [1-2].

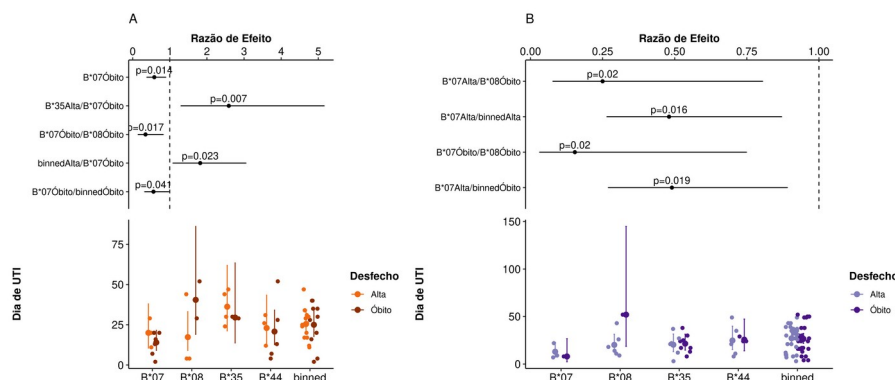


Figura 1. Efeito da interação dos grupos alélicos e defecho nos dias de UTI em 2020 (A) e 2021 (B).

2. REFERÊNCIAS

1. SHKURNIKOV, M. et al. Association of HLA Class I Genotypes With Severity of Coronavirus Disease-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 641900, fev. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.641900/full>>.
2. TAVASOLIAN, F. et al. HLA, Immune Response, and Susceptibility to COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 601886, jan. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.601886/full>>.

3. AGRADECIMENTOS

Agradeço o apoio da PRPPG-UNILA/CNPq pela concessão da bolsa de iniciação científica, ao apoio e confiança dos orientadores e ao suporte em diferentes segmentos realizado pela UNILA.