

POTENCIAL IMPACTO DE SEQUÊNCIAS DE REPETIÇÃO EM TANDEM (STRs) NA PROGRESSÃO AO ÓBITO EM PACIENTES COM COVID-19

Matheus A. Bomfim^{1,2}; Beatriz S. T. Melo¹; João L. L. P. Pitta¹; Camila S. Lins¹; Luydson R. S. Vasconcelos²; Túlio L. Campos¹.

¹Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Núcleo de Bioinformática, Recife, Brasil.

²Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz-PE, Departamento de Parasitologia, Recife, Brasil.

matheusazevedo98@gmail.com

Área temática: Biotecnologia aplicada à genética humana.

DOI: DOI: 10.47094/978-65-284-0218-2/3

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sequências de Repetição em Tandem (STRs) correspondem a segmentos repetitivos do DNA, na sua maioria de 2-6 pares de base, associados a diferentes desordens genéticas e características fenotípicas¹. Porém, há pouca compreensão sobre seu impacto na imunomodulação e na progressão de doenças infecciosas. Recentemente a humanidade vivenciou uma crise global gerada pelo SARS-CoV-2, vírus que afetou mais de 700 milhões de pessoas, resultando em cerca de 7 milhões de mortes pela COVID-19². Mesmo com os esforços para compreensão sobre essa doença, não há relatos sobre o impacto de STRs presentes nos genomas dos pacientes que possam estar implicados na progressão da COVID-19. **OBJETIVO:** O presente estudo busca avaliar a associação entre STRs presentes na linhagem germinativa com o óbito em pacientes com COVID-19. **METODOLOGIA:** Este estudo transversal incluiu 168 genomas de pacientes não vacinados, com COVID-19, sem doenças crônicas prévias, internados em unidades de terapia intensiva no Brasil entre 2020-2021. Foram analisados dois grupos, grupo óbito (GO): pacientes <60 anos que foram a óbito e Grupo controle (GC): sobreviventes da COVID-19 grave <60 anos. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada via RT-qPCR ou testes sorológicos. Os genomas foram previamente gerados e pré-processados por Rocha *et al*². Em resumo, o DNA genômico foi extraído do sangue total, com bibliotecas preparadas seguindo o protocolo Illumina DNA PCR-Free Library Prep. Sequenciamento do genoma completo realizado via Illumina NovaSeq 6000®, modo paired-end, dados tratados com as melhores práticas do GATK e controle de qualidade pelo Trimmomatic, alinhamento via BWA e remoção de duplicatas via samtools e Picard. Para esse estudo, STRs foram identificados através do STRling, a partir dos arquivos BAM e anotados via Variant Effect Predictor. Foram incluídas apenas STRs situadas em regiões regulatórias ou em genes expressos no pulmão de pacientes com COVID-19, identificadas pelo sequenciamento de RNA de célula única do lavado bronquioalveolar³. Buscando a extração de variantes raras, calculamos escores-Z a partir

do comprimento do alelo maior do GC, selecionando no GO variantes com comprimento com escores- $Z > 3.5$. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Foram identificadas 525 STRs ao longo de 10 diferentes genes, com 69.7% localizado em regiões intrônicas, 17.9% em regiões downstream e 12.5% upstream. Após a filtragem por variantes raras, objetivando a identificação de STRs patogênicas, foram identificadas repetições associadas a genes expressos por células pulmonares (KRT7, SOD2), linfócitos T (LT) (HSPB1), linfócitos B (LB) (CD74) e macrófagos (HSPB1 e CD74)². Quando comparadas as distribuições das STRs por grupo, foi identificada diferença no comprimento dos alelos nas variantes situadas no gene HSPB1 (GO: Média 62.51; Variação: 38.9-83.3; N=4 Vs GC: Média 41.8; Variação: 45.6-83.3; N=8) e na CD74 (GO: Média 44.9; Variação: 33.6–74.7; N = 7 Vs GC: Média 41.6; Variação: 31.7–64.8; N = 28). Segundo os dados transcricionais, o gene HSPB1 foi hiperexpresso nos macrófagos e LT em pacientes com COVID-19 severa, enquanto a CD74 foi hiperexpressa nos LB e macrófagos. Estes achados indicam um possível impacto regulatório das STRs na progressão a COVID-19, tanto na fase aguda de resposta, mediada pelos macrófagos, bem como na resposta adaptativa gerada pelos LT e LB, com possível influência desses elementos regulatórios na evolução para o óbito em pacientes com COVID-19. **CONCLUSÃO:** Os achados indicam um possível papel imunoregulador das STRs na expressão de proteínas associadas à morte celular (HSPB1)⁴, diferenciação da linfócitos T de memória e produção de mediadores citotóxicos (CD74)⁵. Serão necessários estudos funcionais para a compreensão sobre o impacto dessas STRs na progressão da COVID-19 a casos graves, bem como ao óbito e suas distribuições em diferentes populações.

PALAVRAS-CHAVE: Sequências de Repetição em Tandem. COVID-19

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. TANUDISASTRO, Hope A. *et al.* Sequencing and characterizing short tandem repeats in the human genome. **Nature reviews. Genetics**, v. 25, n. 7, p. 460–475, 2024.
2. ROCHA, Gabriela Dias *et al.* Rare genetic variants and severe COVID-19 in previously healthy admixed Latin American adults. **Scientific reports**, v. 15, n. 1, p. 23074, 2025.
3. LIAO, Mingfeng *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID 19. **Nature medicine**, v. 26, n. 6, p. 842–844, 2020.
4. ZHANG, Zhengzhong *et al.* The biological processes of ferroptosis involved in pathogenesis of COVID-19 and core ferroptotic genes related with the occurrence and severity of this disease. **Evolutionary bioinformatics online**, v. 19, p. 11769343231153293, 2023.
5. WESTMEIER, Jaana *et al.* Macrophage migration inhibitory factor receptor CD74 expression is associated with expansion and differentiation of effector T cells in COVID-19 patients. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1236374, 2023.