



[londondeposit / depositphotos](#)

Corona: por que razão ataca tão duramente algumas pessoas?

A pertença a um grupo de risco não é o único factor que determina a gravidade da doença Covid-19. A genética e a epigenética também têm uma palavra a dizer. Esta constatação deverá melhorar a prevenção e a terapêutica em casos graves.

Novos estudos revelam: também a biologia molecular das pessoas afectadas determina a evolução de uma infecção com o novo coronavírus. Por isso, nem os jovens estão sempre protegidos de uma evolução grave da infecção. E algumas pessoas idosas e com doenças prévias, apesar do risco teoricamente elevado, poderão praticamente não desenvolver sintomas.

(...)

Diante do novo coronavírus, somos todos iguais. Pelo menos é o que queremos pensar. Contudo, a realidade é outra. Mesmo em pessoas do mesmo sexo e com a mesma idade, com doenças prévias equiparáveis e um peso corporal semelhante, a infecção de Covid-19 poderá atacar com uma intensidade muito diferente. Algumas morrem ou debatem-se ao longo de meses com sequelas graves. Outras, apesar de comprovada a infecção, não manifestam nenhum sintoma, ou apenas sintomas ligeiros.

Qual é então o segredo escondido atrás das diferentes evoluções da Covid-19? Era algo que se desconhecia até há pouco tempo, mas agora são inúmeras as evidências de que a genética e a epigenética desempenham um papel igualmente importante. São assim decisivos, não só o código de ADN herdado dos nossos antepassados, como também o ambiente activo extragenético em que o ADN se encontra.

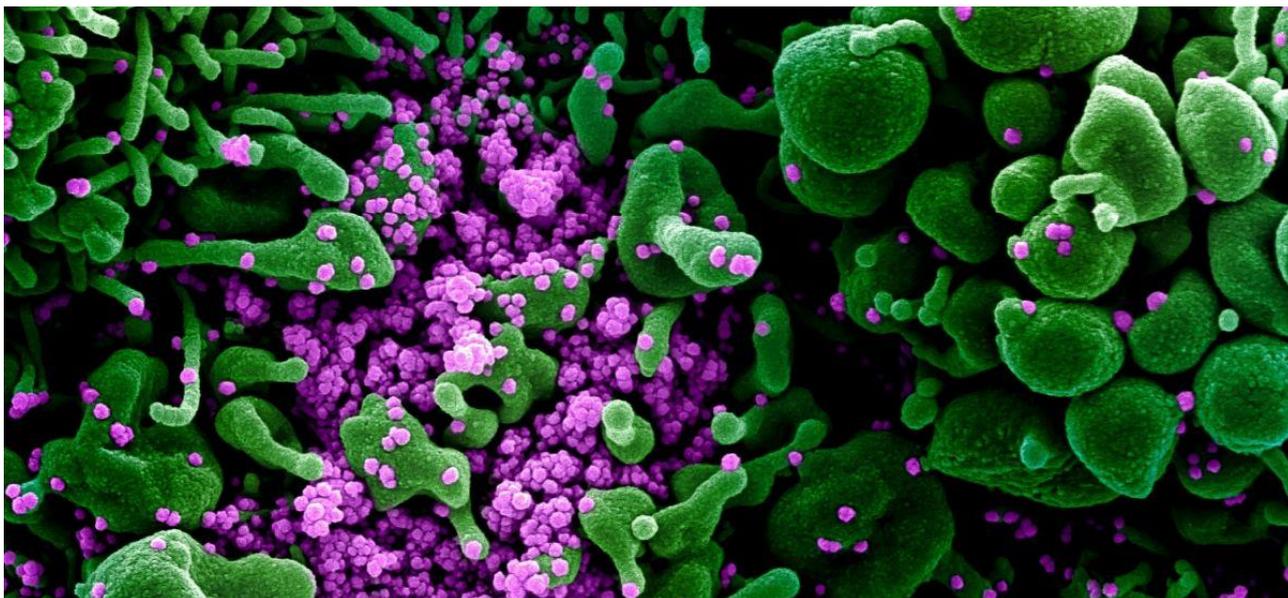
Êxito na busca de indícios em dados de doentes espanhóis e italianos

Por um lado, determinadas variantes genéticas garantem que as pessoas geram biomoléculas algo diferentes e, deste modo, se tornam mais resistentes ou mais propensas do que outras. Poder-se-ia também dizer que o *hardware* das células é diferente. Por outro, trata-se de diferenças nas estruturas epigenéticas. Estas proporcionam às nossas células um programa individualizado. Pequenos apêndices bioquímicos ligados ou integrados no ADN de uma célula, decidem, como reguladores de intensidade ou interruptores, quais dos seus genes podem ser devidamente utilizados pela célula e quais não.

Isto não muda o tipo de biomolécula — enzimas, mensageiros, receptores, substâncias construtoras e afins —, mas sim a sua frequência e composição dentro e fora da célula. O código do ADN é interpretado pela

epigenética e, em interação com o ambiente, é lido com intensidades diferentes. Para mantermos a imagem, neste caso é portanto o *software* das células que influencia o risco de doença. E este também foi influenciado pelo passado individual da pessoa infectada.

A importância que o código genético, ou seja, a genética, parece ter pôde ser constatada de forma especialmente impressionante nas análises de uma grande equipa europeia de geneticistas. O «Severe Covid-19 GWAS Group» pesquisou sistematicamente dados de doentes de Espanha e Itália usando um chamado estudo de associação genómica (GWAS) em busca de variantes na molécula de ADN que fossem especialmente frequentes nas pessoas com doença grave de Covid-19. Rapidamente a equipa chegou a resultados: um grupo de genes no cromossoma numero 3 e uma parte do ADN que co-determina o nosso grupo sanguíneo apresentam-se frequente e claramente alterados nas pessoas com doença grave.



Muitos novos coronavírus do tipo SARS-CoV-2 (roxo) fixam-se a células de tecido para nele introduzir o seu código genético e reproduzir-se. A imagem foi colorida posteriormente.

NIAID-RML

Na verdade, ainda ninguém sabe se e de que modo os genes envolvidos influenciam directamente a doença. Também se desconhece que genes das porções de ADN em causa são afectados exactamente. Afinal de contas, os resultados são apenas correlações descobertas com base em cálculos matemáticos. Mas uma coisa é certa: os resultados fornecem promissores pontos de partida para outras investigações. É muito bem possível que as terapêuticas e os métodos de diagnóstico futuros para o coronavírus se baseiem no *hardware* biomolecular agora isolado.

«Este é o mais importante factor de risco genético para as infecções e os internamentos graves por SARS-CoV-2.» (Jeanette Erdmann)

Na verdade, as variantes genéticas correspondentes estão decididamente associadas ao destino que nos espera. Ou alteram directamente o risco de doença, ou apontam indirectamente para outros factores de risco. Pelo menos no que toca à secção do cromossoma número 3, os primeiros resultados foram entretanto até confirmados por outros cientistas, disse a geneticista de Lübeck, Jeanette Erdmann, ao *Science Media Center*. Trata-se do «mais importante factor de risco genético para as infecções e os internamentos graves por SARS-CoV-2».

O biólogo evolutivo de Leipzig, Hugo Zeberg, descreve o risco à *spektrum.de* com um pouco mais de pormenor: «A probabilidade de as pessoas que tenham herdado esta variante genética terem de receber ventilação artificial em caso de infecção com o novo coronavírus Sars-CoV-2 é cerca de três vezes superior». Juntamente com o colega Svante Pääbo, Zeberg publicou recentemente evidências de que esta anomalia

genética tem origem no Homem de Neandertal; num tempo em que as duas espécies se misturaram entre si.

Apesar das evidentes desvantagens na crise do coronavírus, ao longo de uma evolução de cerca de 40 000 a 60 000 anos, esta anomalia genética manteve-se portanto, até aos nossos dias, nalguns de nós. Deve assim pressupor-se que a variante genética também implicará vantagens, presume o biólogo molecular de Kiel, Andre Franke: «A maior parte do genoma do Homem de Neandertal, cerca de 95 por cento dos nossos genomas», terá desaparecido ao longo da evolução. Dado que a nova variante genética de risco para o coronavírus agora descoberta permaneceu até hoje, terá seguramente «um papel positivo». Poderá talvez assegurar um sistema imunitário especialmente activo. O que é bom, por princípio, mas com uma infecção por coronavírus, em combinação com outros factores de risco, como excesso de peso, problemas cardíacos ou idade avançada, poderá também ser desvantajoso.

Os genes dos Neandertais parecem ter vantagens e desvantagens

É no entanto controverso dizer se as variantes genéticas correspondentes têm efectivamente origem no ADN do Homem de Neandertal. Já no Verão, Jeanette Erdmann considerou que os fundamentos de dados de uma publicação anterior eram «demasiado frágeis». Desde então, o estudo foi contudo avaliado por especialistas independentes e aceite pela *Nature*, a revista especializada de reputação mundial.

Cerca de metade de todas as pessoas no Sul da Ásia e cerca de 16 por cento dos europeus têm a presumível herança genética do Neandertal e, como tal, transportam no seu ADN, segundo o estudo da *Nature*, um risco acrescido e geneticamente ancorado relativamente ao coronavírus. A variante será especialmente frequente em pessoas do Bangladesh (63 por cento). Esta indicação encaixa na realidade, já que se sabe que os seus habitantes sofrem de doença mais grave de Covid-19 do que a média.

Numa fase seguinte, os investigadores querem agora naturalmente perceber de que modo as variantes genéticas de risco do coronavírus agora descobertas influenciam as pessoas no plano biológico. Querem deste modo desvendar alguns dos segredos do novo vírus. Procuraram febrilmente novos métodos para detectar precocemente as pessoas em risco e evoluções potencialmente fatais da doença, bem como para alcançar um melhor tratamento. O objectivo é conseguir explicar da forma mais completa possível os mecanismos patológicos, bem como o seu combate personalizado e preciso.

Neste ponto entra em jogo também a epigenética, ou seja, o *software* das células, marcado pelo ambiente e pelo passado dos doentes. Trata-se na verdade de interruptores e reguladores de intensidade extragenéticos com cuja ajuda as células do organismo reagem ao ambiente e às exigências da vida. Ao contrário dos genes, que só raramente sofrem mutações, e só por acaso, as estruturas epigenéticas podem alterar-se de forma muito específica, em pouco tempo e como reacção a influências externas. Ajudam os seres vivos na sua evolução biológica e na adaptação a curto prazo às variações nas condições ambientais. São assim candidatos especialmente auspiciosos a futuras abordagens ao diagnóstico e ao tratamento da Covid-19.

Os coronavírus manipulam a epigenética das suas células hospedeiras

Já em 2017 — ou seja, muito antes do aparecimento do SARS-CoV-2 — os epidemiologistas Alexandra Schäfer e Ralph Baric, de Chapel Hill, EUA, indicavam num artigo de síntese que os coronavírus como o SARS-CoV-1 ou o MERS alteram a epigenética das suas células hospedeiras. Por esta via, as células atacadas parecem ser reprogramadas de modo que possam gerar muitos novos vírus. Para este efeito, recorrem a todo o reportório epigenético: constroem grupos metilos (CH3) no ADN ou removem-nos, modificam a proteína histona em torno da qual o ADN se enrola, mais ou menos firmemente, influenciam os ARN não codificadores, os quais, por sua vez, regulam a eficácia da tradução do código do ADN de gene para proteína e alteram a situação especial de determinadas secções genómicas dentro do núcleo celular.

Todos estes processos não alteram a genética das células, mas alteram profundamente a quantidade e o tipo de genes activos em cada momento. Deste modo, o vírus manipula a identidade das células que ataca. Se, um dia, os investigadores conseguissem suprimir especificamente estes processos epigenéticos, teriam nas suas mãos, em potência, um meio de combate antiviral altamente eficaz.

Sobretudo, no entanto, a epigenética explica, em parte, por que motivo algumas pessoas ficam muito mais gravemente doentes do que outras. A responsabilidade parece residir em diferenças extragenéticas do sistema imunitário das pessoas infectadas — mas também na epigenética das células que os vírus usam para penetrar no organismo.

Existem assim indícios de que algumas vacinas — como a BCG para a tuberculose, mas também a vacina para a pólio ou para o sarampo — poderão também ajudar indirectamente contra a Covid-19. Presumivelmente, à semelhança das infecções anteriores, estas vacinas não só preparam o sistema imunitário específico dos vacinados, como também combatem especificamente o tipo de patógenos presentes no momento. Mais ainda, parecem além disso promover uma chamada resposta imunológica inespecífica, dita inata.

As vacinas também alteram o sistema imunitário inespecífico

A estimulação do sistema imunitário inato poderá deixar «uma cicatriz epigenética» nas células responsáveis, escreve o imunologista de Bona, Mihai Netea, juntamente com o seu colega de Milão, Alberto Mantovani, no reputado *New England Journal of Medicine*. Trata-se de um padrão de estruturas extragenéticas que reforçam ou facilitam especificamente a capacidade de activação dos genes que ajudam as células a combater todos os tipos possíveis de patógenos. Como é evidente, também os vírus SARS-CoV-2 terão mais dificuldade em afectar as pessoas com esta configuração epigenética de base do que outras.

Com esta ideia de base, segundo Netea e Mantovani, faz pleno sentido que vários estudos actuais estejam a investigar se uma vacina BCG poderia ajudar contra a Covid-19. O próprio Netea está a participar em dois destes estudos. É no entanto demasiado cedo para se emitir uma recomendação geral, reconhecem cautelosamente os investigadores. Ainda é preciso esperar os resultados definitivos. «Não é recomendável a utilização da BCG como profilaxia ou tratamento da Covid-19 fora de um ensaio clínico controlado», diz a conclusão.

Todavia, um sistema imunitário especialmente activo nem sempre é bom para os doentes com coronavírus. Por vezes, como reacção aos patógenos, ocorre uma libertação excessiva de citocinas, os chamados mensageiros, o que provoca reacções inflamatórias. Se se desencadear este tipo de tempestade de citocinas, vários órgãos internos entram em sofrimento e a Covid-19 assume um trajecto perigoso. O Instituto Robert Koch refere-se neste caso à «fase inflamatória tardia da doença». O sistema imunitário dos doentes dispara assim para lá do alvo, por assim dizer.

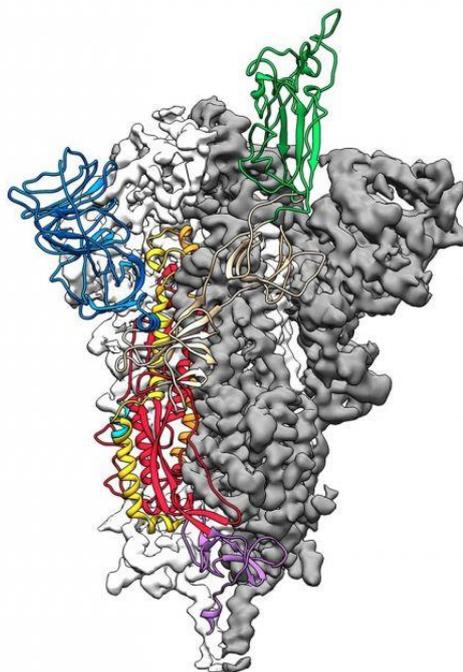
Não menos importante no combate a esta reacção excessiva e fatal, aos doentes com Covid-19 é adicionalmente administrado oxigénio ou têm de ser ventilados artificialmente, frequentemente com o medicamento dexametasona — tal como, por exemplo, não há muito tempo, aconteceu com o presidente dos Estados Unidos, Donald Trump. Esta estimula uma reacção geral de stresse, suprimindo assim o sistema imunitário e amortecendo também a tempestade de mensageiros inflamatórios.

Existem actualmente indícios conclusivos de que, nas pessoas de risco elevado de evoluções graves de Covid-19, a regulação epigenética destes genes está alterada de modo que monitoriza a libertação das citocinas. A consequência será que uns têm muito mais propensão para as tempestades de citocinas do que outros.

A epigenética altera o número de pontos de ancoragem do coronavírus

Estes resultados foram publicados no Verão por Amr Savalha, da Universidade de Pittsburgh, EUA, e colegas, na revista especializada *Clinical Immunology*. No mesmo estudo encontram-se evidências para um outro modo de a epigenética de determinadas células corporais influenciar o risco individual de Covid-19. Foram analisadas pessoas com a doença auto-imune *Lupus erythematoses*, pertencentes deste modo ao grupo de risco do coronavírus. Nestes doentes, uma quantidade especialmente reduzida dos grupos metilos epigeneticamente activos parece estar ligada ao chamado gene ACE2. Esta particularidade leva a que o respectivo gene possa ser lido com especial facilidade e que as células correspondentes possuam uma quantidade especialmente elevada das proteínas cujo *hardware* é codificado pelo gene ACE2.

Mas que tem este pormenor que ver com o risco de Covid-19 e com a presumível gravidade da evolução da doença? O gene ACE2 contém um plano de construção do célebre receptor com o mesmo nome, o ACE2. Trata-se precisamente da estrutura na qual os espigões em coroa na superfície do vírus se ancoram com precisão para depois injectar o seu código genético nas células.



Estrutura espacial da chamada proteína espigão (spike) do Sars-COV-2. São as típicas excrescências com a forma de espinhos que se projectam para fora da bainha dos coronavírus e que ajudam a ancorar nas células. Dado que, por este motivo, estes vírus fazem lembrar uma coroa, foram baptizados de coronavírus. (A bainha não está representada. Está em baixo da proteína espigão.)

UT Austin, McLellan Lab

Apenas quando os vírus encontram receptores ACE2 suficientes é que poderão infectar uma pessoa. Quanto mais pontos de ancoragem como estes uma célula tiver, mais vírus poderão teoricamente entrar e mais grave poderá ser a evolução da doença.

A regulação epigenética desta importante proteína está assim cada vez mais no foco da ciência. É promessa de novas abordagens no diagnóstico, tratamento e prognóstico da evolução da Covid-19. Desenvolver um teste que determine o grau de metilação do gene ACE2 e de eventualmente outros genes relevantes para a doença deverá em todo o caso ser um procedimento fácil. Existe já actualmente uma série de outros testes epigenéticos, como o da idade biológica de uma pessoa. Será claramente mais difícil comprovar a validade de um tal teste também com base nas evidências necessárias. Estudos futuros mostrar-nos-ão se seremos bem-sucedidos.

Um plano muito promissor: a edição do epigenoma

Um bocadinho ainda mais longe da aplicação prática temos o plano de Jamie Hackett, do European Molecular Biology Laboratory (EMBL), em Roma. Ele pretende manipular com precisão a epigenética de células comprovadamente com ACE2. Com a sua equipa, o biólogo molecular levou assim mais além o procedimento CRISPR/Cas9, que ficou conhecido como «tesoura genética» e que acabou de vencer o Prémio Nobel da Química, de modo que se possa alterar, não o gene, mas sim o ambiente extragenético. Com esta ferramenta, ele pretende agora usar esta ferramenta para colocar epigeneticamente o gene ACE2 das células num estado em que não possa ser activado. Tal impediria a produção dos receptores, roubando ao vírus a sua porta de entrada e tornando as células imunes contra o SARS-CoV-2.

Em experiências realizadas com ratinhos, os investigadores já estão a testar o procedimento. Contudo, antes da utilização em pessoas, há que responder a muitas perguntas e superar difíceis obstáculos. Por exemplo, não foram ainda esclarecidas as potenciais consequências negativas de uma insuficiência de receptores ACE2. Quantidades reduzidas da proteína, a longo prazo, aumentam o risco de hipertensão, diz Hackett, mas: «Em períodos breves, a perda do receptor ACE2 parecer ser relativamente bem tolerada».

Este será um dos motivos por que o biólogo molecular pretende modificar o gene apenas epigeneticamente, e não geneticamente. Este método tem efeitos apenas durante um determinado tempo. Na verdade, a epigenética de uma célula — a contrário da sua genética — está em fluxo permanente, em muitos pontos variáveis. Pode ser utilizada em períodos de risco elevado, como por exemplo durante uma pandemia. E, depois, passado um determinado tempo, as células afectadas regressam por si só ao programa inicial — pelo menos em teoria.

Para a crise actual, esta abordagem muito promissora virá provavelmente já tarde. Mas é provável que, mais cedo ou mais tarde, nos venha a prestar um bom serviço. Quase todos os virologistas pressupõem que a pandemia actual não será a última do seu género.



Autor

Dr. Peter Spork

Há 30 anos jornalista científico independente, palestrante e autor de livros de especialidade, entre os quais os *bestsellers* da *Spiegel*: *Gesundheit ist kein Zufall* e *Der zweite Code*.

Artigo original: <https://www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/genetik-epigenetik-beeinflusst-coronarisiko/>

Pura Communications – Tradutora: Ana Pinto Mendes