

A RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPS) E A COVID-19

Data de submissão: 13/04/2023

Data de aceite: 02/06/2023

Marcos Jessé Abrahão Silva

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Ananindeua - Pará
<http://lattes.cnpq.br/6159451262343720>

Caroliny Soares Silva

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/1125933440047319>

Beatriz dos Reis Marcelino

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6708828002778508>

Marcelo Cleyton da Silva Vieira

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/0351467012019184>

Everaldina Cordeiro dos Santos

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6858250270162217>

Jeanne Gonçalves Cabral

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/4196478475773103>

Rebecca Lobato Marinho

Universidade do Estado do Pará (UEPA),
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/7767071098251183>

Karla Valéria Batista Lima

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9795461154139260>

Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima

Instituto Evandro Chagas (IEC),
Laboratório de Biologia Molecular,
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/7224464870209425>

RESUMO: Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são mutações genéticas que em genes envolvidos na reposta imune podem desencadear respostas imunes e inflamatórias prejudicadas ou exacerbadas. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo revisar sobre a relação entre SNPs de genes candidatos envolvidos com a susceptibilidade e/ou progressão à doença por coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Trata-se

de uma revisão integrativa da literatura conduzida através dos descritores: “Polimorfismo de Nucleotídeo Único”; “Imunogenética”; “COVID-19”; “SARS-COV-2”, em conjunto com operador booleano “AND”, nos bancos de dados PubMed e Lilacs no período de dezembro de 2019 a julho de 2022. Foram encontrados 15 artigos, os quais avaliavam os SNPs dos genes Receptor Toll-like (TLR) 3, TLR4, Interleucina (IL) - 6, IL-10, fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), IL-4, IL-17A, Receptor de Vitamina D (VDR), enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), Protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e IL-28B relacionados com a COVID-19. As funções dos SNPs em cada gene citado foram expostas como forma de correlação com a apresentação final do papel deles na doença. Os genes envolvidos na resposta imune contra infecção por SARS-CoV-2 foram vistos neste trabalho como potenciais alvos na procura de biomarcadores genéticos, baseada nos seus SNPs, de modo que novos estudos os direcionando em outras partes do globo podem criar estratégias de diagnóstico, profilaxia e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Polimorfismo de nucleotídeo único; COVID-19; Imunogenética.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (SNPS) AND COVID-19

ABSTRACT: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are genetic mutations that in genes involved in the immune response can trigger impaired or exacerbated immune and inflammatory responses. In this sense, this work aimed to review the relationship between SNPs of candidate genes involved with susceptibility and/or progression to coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV- two). This is an integrative literature review conducted through the descriptors: “Single Nucleotide Polymorphism”; “Immunogenetics”; “COVID-19”; “SARS-COV-2”, together with the Boolean operator “AND”, in the PubMed and Lilacs databases from December 2019 to July 2022. Fifteen articles were found, which evaluated the SNPs of the Toll-Receptor genes like (TLR) 3, TLR4, Interleukin (IL) - 6, IL-10, tumor necrosis factor - alpha (TNF- α), IL-4, IL-17A, Vitamin D Receptor (VDR), Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) and IL-28B related to COVID-19. The functions of the SNPs in each mentioned gene were exposed as a way of correlating with the final presentation of their role in the disease. The genes involved in the immune response against SARS-CoV-2 infection were seen in this work as potential targets in the search for genetic biomarkers, based on their SNPs, so that new studies targeting them in other parts of the globe can create diagnostic strategies, prophylaxis and treatment.

KEYWORDS: Single nucleotide polymorphism; COVID-19; Immunogenetics.

1 | INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) é uma patologia infecciosa causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e já foi responsável por mais de 6 milhões de mortes mundialmente e cerca de 550 milhões de casos (OMS, 2022). As apresentações clínicas da doença são variáveis e cerca de 20% dos casos são

sintomáticos, de modo que a taxa de mortalidade varia entre os países. Uma das causas para este feito pode se concentrar em fatores genéticos do hospedeiro (HUANG *et al.*, 2020).

Nessa conjuntura, o grau de expressão de certos genes mostrou estar relacionado diretamente com a infecção por SARS-CoV-2. A averiguação de possíveis genes candidatos, principalmente, os de interesse imunogenético é de grande valia já que mutações nos genes envolvidos na resposta imune podem desencadear diferentes expressões gênicas, o que gera aspectos diferentes de susceptibilidade e/ou gravidade da doença (HUANG; WANG, 2021). Dentre os tipos de polimorfismos genéticos (mutações), os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) correspondem a uma alteração pontual de uma base nucleotídica no gene (Adenina-A, Citosina-C, Guanina-G ou Timina-T) e são os mais frequentes no genoma humano. Eles variam de frequência e presença nos diversos tipos de população graças às exposições epigenéticas e ambientais do indivíduo (ao *background* genético) (GHANAVI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é relacionar SNPs de genes candidatos envolvidos com a susceptibilidade e/ou progressão à COVID-19 em humanos a partir de pesquisas já publicadas na literatura.

1.1 Receptor Toll-like 3 (TLR3)

Em um estudo italiano de caso-controle de Croci *et al.* (2021) realizado na população do mesmo país investigou o SNP rs3775291 (L412F), também chamado de C1235T, do gene TLR3 (localizado no cromossomo 4q.35.1) para a COVID-19. Nesse sentido, os autores encontraram associação significativa entre a presença do SNP e maior risco de COVID-19 severa em homens e impacto positivo direto deste polimorfismo sobre inibição da autofagia durante a resposta antiviral do hospedeiro (CROCI *et al.*, 2021). O SNP rs3775291 é uma mutação não-sinônima do tipo *missense* de C>T no resíduo 412 do éxon 4 do gene TLR3 que causa substituição de códon transformando aminoácido de Leucina (Leu) para Fenilalanina (Phe). Este polimorfismo tem efeitos negativos na capacidade de ligação de RNA de fita dupla (dsRNA) e na expressão da superfície celular de TLR3, mas não na modificação da expressão gênica (HABIBABADI *et al.*, 2020).

Em estudo egípcio de caso-controle de Aloseudy *et al.* (2022) realizado na população do mesmo país analisou a associação entre o SNP rs3775290 e a doença, no qual os indivíduos com genótipo mutante recessivo (T/T) demonstraram maior risco de desenvolver pneumonia por COVID-19, porém, sem associação significativa com mortalidade (ALSEOUDY *et al.*, 2022). O SNP rs3775290 (Phe459Phe) também conhecido como C1377T é uma mutação sinônima no éxon 4 do gene, responsável por ocasionar alteração de base de C>T, sem mudança de aminoácido de Phe no resíduo 459. Este polimorfismo detém função incerta na expressão e ativação de TLR3, mas supõe-se que ele leve à reduzida sinalização do receptor (SKEVAKI *et al.*, 2015).

1.2 Receptor Toll-like 4 (TLR4)

Estudo transversal egípcio de Taha *et al.* (2021) realizada na população deste país investigou os SNPs rs4986790 e rs4986791 de TLR4 para a severidade, progressão e tempestade de citocinas da doença em destaque. Os resultados dessa pesquisa concluíram que há associação significativa entre mortalidade, severidade e altos níveis de interleucina (IL) - 6, os quais foram correlacionados com a tempestade de citocinas, para quando os SNPs estavam presentes independentemente (TAHA *et al.*, 2021).

O SNP rs4986790 presente no éxon 3 de TLR4 (gene presente no cromossomo 9q.33.1), também conhecido como 896A/G, Asg299Gly ou D299G é uma mutação não sinônima do tipo *missense*, caracterizada por alteração de nucleotídeo A>G, a qual gera modificação de aminoácido de Asparagina (Asp) para Glicina (Gly) no resíduo 299. Este SNP rs4986790 é responsável por diminuir a expressão do receptor TLR4 em duas vezes, interferindo, assim, no reconhecimento de possíveis agentes invasores (SARLI *et al.*, 2017).

O SNP rs4986791 também chamado de Thr399Ile ou 1196C/T no éxon 3 é caracterizado por mutação não sinônima do tipo *missense*, devido à modificação de C>T com troca de aminoácido de Treonina (Thr) para Isoleucina (Ile) no códon 399. Como consequência, essa troca prejudica o domínio extracelular do receptor TLR4, sendo associada à hiporresponsividade à interação ligante e TLR4 (KIM *et al.*, 2012).

1.3 Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ECA2)

O estudo realizado por Alimoradi *et al.* (2022) analisou SNPs do gene ECA2 e observou que no rs2285666 (G8790A), o genótipo selvagem (GG) e o alelo G foram significativamente associados à prevalência e ao risco de infecção por SARS-CoV-2, mas não foi significativamente associado ao agravamento da doença. Srivastava *et al.* (2020) analisaram a estrutura filogenética dos haplótipos derivados do mesmo SNP e mostraram uma correlação do alelo A com a menor taxa de infecção e a baixa taxa de letalidade entre as populações indianas. O gene ECA2 está localizado no cromossomo Xp22.2, e contém aproximadamente 2,4 kb e 18 éxons. O SNP rs2285666 é caracterizado pela mudança de G>A no nucleotídeo + 4 do íntron 3 do gene que causa alterações no splicing do RNA mensageiro (mRNA) e na expressão do gene ECA2 (SRIVASTAVA *et al.*, 2020; GOMÉZ *et al.*, 2020). Esta mutação resulta na maior expressão da proteína ECA2, aumentando a quantidade circulante no sangue de Angiotensina 1-7 e assim inibindo a vasoconstrição, resultando na diminuição de doenças cardiovasculares (YANG *et al.*, 2014).

O estudo de caso-controle realizado na Alemanha por Möhlendick *et al.* (2021), também analisando SNP rs2285666 do gene ECA2 para COVID-19 comparou pacientes positivos para SARS-CoV-2 com os negativos e verificou-se que aqueles indivíduos portadores de GG ou de alelos G na região rs2285666 em ECA2, obtiveram um risco de quase duas vezes maior de infecção por SARS-CoV-2. Além disso, nesse estudo também foi detectada uma associação significativa entre o risco da fatalidade por COVID-19 e o

genótipo GG (MOHLENDICK *et al.*, 2021).

Molina *et al.* (2022) realizaram um estudo com outros SNPs presentes no gene ECA2. O trabalho contou com a inclusão de 318 pacientes com resultado positivo para SARS-CoV-2. Foi constatado a heterozigosidade (G/A) presente nos SNPs rs2074192 e rs1978124 em mulheres sugere um efeito protetor (MOLINA *et al.*, 2022). O SNP rs1978124 consiste em uma modificação de base nucleotídica de A>G no íntron 1. O mecanismo envolvido na mudança da função da proteína ACE2 a partir da mutação do SNP rs1978124, pode estar relacionado com a eficiência do *splicing* de mRNA (intensificador ou silenciador) ou na regulação pós transcricional, no entanto ainda necessitam de mais investigações para o esclarecimento (PAN *et al.*, 2018). O SNP rs2074192 está localizado no íntron 16 e corresponde a uma modificação da base nucleotídica de G>A (PALMER, *et al.*, 2008). Chen *et al.* (2017) relata que a presença do alelo G foi associado com a menor circulação de Ang-1-7.

1.4 Protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2)

O *TMPRSS2* está localizado no cromossomo 21q22.3, mas diversos elementos expressos no cromossomo X podem influenciar na sua transcrição. O estudo de uma coorte alemã realizado por Schönfelder *et al.* (2021) investigou os SNPs rs2070788, rs383510 e rs1232970 no gene *TMPRSS2* para com a susceptibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e o agravamento dos casos. Os resultados desta pesquisa demonstraram um aumento de 1,73 vezes no risco de infecção para portadores de CC na região rs383510 do gene *TMPRSS2*, no entanto não foi relacionado com a gravidade dos casos de COVID-19. Os demais SNPs analisados nesta pesquisa não tiveram associações significativas.

O SNP rs12329760 (c.478G>A, p.V160M) é descrito como uma mutação *missense* de C>T (PANIRI, *et al.*, 2020). Monticelli *et al.* (2021) relataram que o SNP rs12329760 possui efeito protetor sobre os pacientes. Isso ocorre devido a uma mutação *missense* que possui efeito desestabilizador na proteína codificada pelo *TMPRSS2*, que pertence a uma família de proteases de membrana, onde algumas estão envolvidas na infecção por SARS-CoV-2 (MONTICELLI, *et al.*, 2021). Essa modificação é descrita como prejudicial ao *TMPRSS2* e causa a substituição de uma valina conservada por uma metionina, afetando a sua atividade catalítica e lhe tornando menos capaz de mediar a entrada do SARS-CoV-2 nas células (DAVID *et al.*, 2022). O SNP rs383510 T>C (c.445+195A>G) localizado no íntron 5-6, está localizado em uma região reguladora putativa (SCHONFELDER *et al.*, 2021). O estudo realizado por Cheng *et al.* (2015) identificou que o rs383510 T regulava a expressão do *TMPRSS2*, onde o alelo T exibiu um nível transcricional mais elevado do que a variante C.

1.5 Interleucina 17 ou Interleucina 17A (IL-17/IL-17A)

A expressão de IL-17 (ou IL-17A) resulta em indução à resposta pró-inflamatória,

sintomas inflamatórios sistêmicos e infiltração de células inflamatórias nos tecidos onde é expresso.

Os SNPs rs3819025 (G>A) e rs2275913 (G>A) presentes no gene *IL-17A* são SNPs onde há a mudança G>A, nas posições 52186476 e 52186235 respectivamente do cromossomo 6. O SNP rs3819025 causa uma variação em uma região intrônica, cuja presença do alelo G tem sido associada ao aumento da expressão tecidual desta citocina. Já o SNP rs2275913, que resulta em uma variante de 2 kilobases da região próxima a ponta 5' do gene, tem sido investigado em associação a desordens inflamatórias, porém, sem função ainda definida (MÁRQUEZ PETE *et al.*, 2021).

Um estudo envolvendo ambos os SNPs realizado por Azevedo *et al.* (2021) mostrou que o alelo G (genótipos GG e GA), respectivamente, nos SNPs rs3819025 e rs2275913 está relacionado a alta expressão de *IL-17A* no tecido pulmonar de indivíduos que morreram por COVID-19, embora pelo rs2275913 essa expressão tecidual tenha sido maior no genótipo GG (AZEVEDO *et al.*, 2021).

1.6 Interleucina 4 (IL-4)

O gene *IL-4* está localizado no cromossomo 5q31.1. Em estudo de associação de genoma completo (GWAS), realizado por Paim *et al.* (2021) foi observado que o alelo T do SNP rs2070874 (C>T) apresentou uma frequência que variou de 14% a 76% em populações com altas taxas de infecção e mortalidade nos diferentes continentes estudados, indicando uma relação entre esse polimorfismo e o curso da COVID-19, a persistência do SARS-CoV-2 e a sua predominância em áreas específicas do globo terrestre (PAIM *et al.*, 2021). O SNP rs2070874 causa uma alteração na região não traduzida 5' (5' Prime UTR), que influencia na transcrição do gene.

1.7 Interleucina 6 (IL-6)

O gene da *IL-6* está localizado no braço longo do cromossomo 7 (região 7p21). Em relação às variantes regulatórias genéticas que afetam os níveis basais de *IL-6*, especificamente em pacientes com COVID-19, o SNP 174 G/C (rs1800795) é uma variante que demonstrou afetar os níveis séricos de *IL-6* em que o alelo C e o genótipo CC são relatados por conferir níveis elevados da própria citocina gerada e ter correlação com maior mortalidade (SMIESZEK *et al.*, 2021).

1.8 Interleucina 10 (IL-10)

O gene da *IL-10* está localizado no cromossomo 1 (1q31-1q32) e apresenta três únicos SNPs na região promotora, dentre eles, um na posição -1082 G/A, o SNP rs1800896, o qual apresenta relação com a COVID-19. Uma análise das frequências dos polimorfismos de *IL-10* identificou uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a ocorrência do genótipo AG do *locus* rs1800896 e a prevalência de casos de COVID-19 (KARCIOGLU

BATUR; HEKIM, 2021).

1.9 Fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α)

O gene TNF- α está localizado no braço curto do cromossomo 6 (p21). O genótipo AA do polimorfismo rs1800629 do TNF- α apresentou maior incidência da doença (susceptibilidade) em comparação aos demais genótipos. Quanto aos caracteres demográficos e laboratoriais, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os diferentes genótipos, exceto para idade, linfopenia, Proteína C Reativa (PCR) e níveis séricos de ferritina. O genótipo AA do TNF- α também está associado a um padrão mais agressivo da doença (SALEH *et al.*, 2020).

1.10 Receptor da Vitamina D (VDR)

O gene VDR está mapeado no braço longo do cromossomo 12, na região 12q13.11. Possui nove éxons distribuídos por ~100 Kb, cinco promotoras, oito éxons codificantes e seis éxons não traduzidos (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020). Estudo de Abdollahzadeh *et al.* (2021) analisou a associação entre 8 polimorfismos do gene VDR e a gravidade da COVID-19 em uma população iraniana. Nesse sentido, eles obtiveram achados de associações significativas relacionadas a desfechos desfavoráveis para as seguintes variantes do gene, como: Apal (rs7975232), Tru9I (rs757343), CDX2 (rs11568820), FokI (rs2228570), EcoRV (rs4516035) (ABDOLLAHZADEH *et al.*, 2021).

Os SNPs Tru9I e Apal são responsáveis por modificar a estabilidade do RNA mensageiro (mRNA) codificado pelo gene VDR (ABDOLLAHZADEH *et al.*, 2021). A função do FokI neste gene consiste na tradução de uma proteína VDR com 3 aminoácidos mais longa, que é associada a uma atividade transcricional reduzida em 1,7 vezes (KÖSTNER *et al.*, 2009). No que se refere ao SNP CDX-2, ele está relacionado ao aumento da ligação à proteína CDX-2 e à atividade de transcrição do promotor de VDR (FANG *et al.*, 2003). No que tange ao EcoRV, este é um SNP de região reguladora que pode afetar a transcrição de VDR através de diferenças de ligação de fatores transcricionais (HALSALL *et al.*, 2004).

1.11 Interleucina 28B ou Interferon Lambda 3 (IL-28B/IFNL3)

O gene IFNL3 está presente no cromossomo 19 (q13.2) e possui 6 éxons. Em um estudo realizado no Irã em 2020 por Rahimi *et al.* (2021) com 750 pacientes com infecção por COVID-19, avaliando a associação entre os SNPs de IFNL3 e a resistência e suscetibilidade à infecção pela doença, demonstrou-se que a frequência dos genótipos protetores de SNPs do IFNL3 (rs12979860 CC, rs12980275 AA, rs8099917 TT) foi significativamente maior entre os pacientes sobreviventes (RAHIMI *et al.*, 2021). Os SNPs rs12979860, rs12980275 e rs8099917 ainda tem função incerta na expressão gênica (ECHEVERRÍA *et al.*, 2018).

21 CONCLUSÃO

Os estudos sobre os SNPs são importantes, pois eles podem fornecer informações sobre as possíveis respostas dos indivíduos a certos tratamentos ou drogas e suscetibilidade a elementos, como patógenos infecciosos. No caso da infecção por SARS-CoV-2, SNPs de genes envolvidos na resposta imune do hospedeiro, sobretudo, IL-6, IL-10, TNF- α , IL-4, IL-17A, VDR, ECA2, TMPRSS2, IL-28B, TLR3 e TLR4 foram descritos pela influência direta de suas atividades na COVID-19. Logo, novos estudos direcionados a estes SNPs dos genes em destaque sob populações de diferentes partes do globo podem agregar novas técnicas preditivas e opções terapêuticas e profiláticas para com a doença.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHZADEH, R. *et al.* **Association of Vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients.** *Infection, Genetics and Evolution*, v. 96, p. 105098, dez. 2021.
- ALSEOUDY, M. M. *et al.* **Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study.** *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, v. 235, p. 108929, fev. 2022.
- ALIMORADI, N. *et al.* **SNPs of ACE1 (rs4343) and ACE2 (rs2285666) genes are linked to SARS-CoV-2 infection but not with the severity of disease.** *Virology Journal*, v. 19, n. 1, p. 1-9, 19 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-022-01782-6>.
- AZEVEDO, M. L. V. *et al.* **Lung neutrophilic recruitment and IL-8/IL-17A tissue expression in COVID-19.** *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 656350, 2021.
- CHAROENNGAM, Nipith; HOLICK, Michael F. **Immunologic effects of vitamin D on human health and disease.** *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020.
- CHEN, Y. Y. *et al.* **Relationship between genetic variants of ACE 2 gene and circulating levels of ACE 2 and its metabolites.** *Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics*, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 189-195, 11 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12625>.
- CHENG, Z. *et al.* **Identification ofTMPRSS2as a Susceptibility Gene for Severe 2009 Pandemic A(H1N1) Influenza and A(H7N9) Influenza.** *Journal Of Infectious Diseases*, [S.L.], v. 212, n. 8, p. 1214-1221, 22 abr. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv246>.
- CROCI, S. *et al.* **The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males.** *Autophagy*, p. 1–11, 29 dez. 2021.
- DAVID, A. *et al.* **A common TMPRSS2 variant has a protective effect against severe COVID-19.** *Current Research In Translational Medicine*, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 1-21, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2022.103333>.

ECHEVERRÍA, N. *et al.* **IL28B gene polymorphism rs12979860, but not rs8099917, contributes to the occurrence of chronic HCV infection in Uruguayan patients.** *Virology Journal*, v. 15, p. 40, 2 mar. 2018.

FANG, Y. *et al.* **Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, v. 18, n. 9, p. 1632–1641, set. 2003.

GHANA VI, J. *et al.* **Human genetic background in susceptibility to tuberculosis.** *International Journal of Mycobacteriology*, v. 9, n. 3, p. 239, 2020.

GÓMEZ, J. *et al.* **Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome.** *Gene*, v. 762, p. 145102, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2020.145102>.

HABIBABADI, H. M. *et al.* **Association of TLR3 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to HTLV-1 infection in Iranian asymptomatic blood donors.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, p. e20200026, 2020.

HALSALL, J. A. *et al.* **A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma.** *British Journal of Cancer*, v. 91, n. 4, p. 765–770, 16 ago. 2004.

HUANG, C. *et al.* **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet* (London, England), v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.

HUANG, S.-W.; WANG, S.-F. **SARS-CoV-2 Entry Related Viral and Host Genetic Variations: Implications on COVID-19 Severity, Immune Escape, and Infectivity.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 6, p. 3060, 17 mar. 2021.

KARCIOGLU BATUR, L.; HEKIM, N. **Correlation between interleukin gene polymorphisms and current prevalence and mortality rates due to novel coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in 23 countries.** *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 10, p. 5853–5863, 1 out. 2021.

KIM, E. J. *et al.* **Association Between Toll-Like Receptors/CD14 Gene Polymorphisms and Inflammatory Bowel Disease in Korean Population.** *Journal of Korean Medical Science*, v. 27, n. 1, p. 72–77, jan. 2012.

KÖSTNER, K. *et al.* **The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature.** *Anticancer research*, v. 29, n. 9, p. 3511–3536, set. 2009.

MÁRQUEZ PETE, N. *et al.* **Influence of the FCGR2A rs1801274 and FCGR3A rs396991 Polymorphisms on Response to Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Journal of Personalized Medicine*, v. 11, n. 6, p. 573, 18 jun. 2021.

MÖHLENDICK, B. *et al.* **ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19.** *Pharmacogenetics And Genomics*, v. 31, n. 8, p. 165–171, 14 maio 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

MOLINA, M. S. *et al.* **Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease.** Plos One, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 1-14, 4 fev. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0263140>.

MONTICELLI, M. *et al.* **Protective Role of a TMPRSS2 Variant on Severe COVID-19 Outcome in Young Males and Elderly Women.** Genes, v. 12, n. 4, p. 1-15, 19 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes12040596>.

MOLINA, M. S. *et al.* **Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease.** Plos One, v. 17, n. 2, p. 1-14, 4 fev. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0263140>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 14 maio. 2022.

PAIM, A. A. O. *et al.* **Will a little change do you good? A putative role of polymorphisms in COVID-19.** Immunology Letters, v. 235, p. 9–14, 2021.

PALMER, B. R. *et al.* **Angiotensin-converting enzyme 2 A1075G polymorphism is associated with survival in an acute coronary syndromes cohort.** American Heart Journal, [S.L.], v. 156, n. 4, p. 752-758, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.06.013>.

PAN, Y. *et al.* **Association of ACE2 polymorphisms with susceptibility to essential hypertension and dyslipidemia in Xinjiang, China.** Lipids In Health And Disease, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-9, 20 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0890-6>.

PANIRI, A. *et al.* **First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations.** Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics, [S.L.], v. 39, n. 10, p. 3576-3593, 1 jun. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>.

RAHIMI, P. *et al.* **The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients.** Virology Journal, v. 18, n. 1, p. 221, dez. 2021.

SARLI, A. *et al.* **Investigation of associations of ARMS2, CD14, and TLR4 gene polymorphisms with wet age-related macular degeneration in a Greek population.** Clinical Ophthalmology, v. Volume 11, p. 1347–1358, jul. 2017.

SCHÖNFELDER, K. *et al.* **Transmembrane serine protease 2 Polymorphisms and Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 Infection: a german case-control study.** Frontiers In Genetics, v. 12, p. 1-6, 21 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.667231>.

SKEVAKI, C. *et al.* **Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases.** Clinical and Experimental Immunology, v. 180, n. 2, p. 165–177, 14 abr. 2015.

SMIESZEK, S. P. *et al.* **Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients.** Cytokine, v. 148, p. 155662, 1 dez. 2021.

SRIVASTAVA, A. *et al.* **Genetic Association of ACE2 rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India.** *Frontiers In Genetics*, [S.L.], v. 11, p. 1-6, 25 set. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.564741>.

TAHA, S. I. *et al.* **Toll-Like Receptor 4 Polymorphisms (896A/G and 1196C/T) as an Indicator of COVID-19 Severity in a Convenience Sample of Egyptian Patients.** *Journal of inflammation research*, v. 14, p. 6293–6303, 27 nov. 2021.

YANG, M. *et al.* **The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: a meta-analysis involving 14,122 patients.** *Journal Of The Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 1240-1244, 17 set. 2014. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1177/1470320314549221>.