

## Doentes assintomáticos e infeções mortais. A diferença pode estar nos genes

A resposta imunológica aos vírus não é igual para todas as pessoas, e isso está inscrito nos genes de cada um. Um grupo de investigadores do Instituto Gulbenkian de Ciência quer identificar essas suscetibilidades para o Sars-cov-2

### Filomena Naves

17 Maio 2020 — 00:07



Os investigadores Carlos Penha Gonçalves e Jocelyne Demengeot coordenam projecto no IGC

© Gerardo Santos / Global Imagens

Tudo começou com os testes de diagnóstico para a Covid-19 há quase dois meses. Com a escalada dos casos em perspetiva, os investigadores do Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) decidiram juntar-se à rede nacional de diagnóstico para a infeção pelo Sars-cov-2, [como aconteceu por todo o país com outros centros de investigação biomédica e para as ciências da vida](#) ligados às universidades e à Fundação Champalimaud.

Esse tem sido, de resto, um importante contributo no controlo da [covid-19](#) em Portugal. A iniciativa nasceu de uma reação espontânea da comunidade científica, e os investigadores não têm dúvidas de que esse esforço vai continuar enquanto for necessário. Mas, numa casa de ciência como o IGC, o desafio de um novo agente patogénico não tardou a traduzir-se em novas ideias de trabalho, na busca de respostas para o que ainda não se sabe sobre o vírus e a doença que ele provoca.

"Os testes de diagnóstico continuam, fazemos algumas centenas diariamente, mas as coisas acabaram por evoluir também para um estudo mais científico", conta Carlos Penha Gonçalves, que lidera o grupo de investigação sobre genética das doenças no IGC.

"Queremos perceber quais são os fatores genéticos que conduzem a uma doença mais severa ou, pelo contrário, assintomática, tanto na suscetibilidade individual à doença, como na resposta imunológica. E esta é uma oportunidade para estudar essas questões", sublinha.

Além do novo conhecimento que se espera com esta investigação, a esperança é que ele abra também portas ao desenvolvimento de terapias inovadoras para os diferentes grupos de doentes.

O projeto, que é coordenado por Carlos Penha Gonçalves e pela especialista em imunologia Jocelyne Demengeot, líder no IGC do grupo de fisiologia dos linfócitos (células do sistema imunológico), já está a rolar. Dentro de alguns meses, lá mais para fim do ano, a equipa espera ter dados preliminares para responder a algumas destas questões.

### **Avaliar os profissionais na linha da frente**

Quando os testes para a covid-19 se iniciaram no IGC, percebeu-se logo que uma das questões decisivas ia ser a da monitorização dos profissionais de saúde que estão na linha da frente, nos hospitais, a lidar com estes doentes. E então, naturalmente, surgiu a hipótese de os testar de forma sistemática, englobando médicos, enfermeiros, auxiliares e técnicos.

"Estabelecemos uma parceria com os hospitais Fernando Fonseca Amadora-Sintra e o Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, que inclui os hospitais Egas Moniz, Santa Cruz e São Francisco Xavier, e numa primeira fase vamos testar mil profissionais de saúde, mas estamos a contar alargar a participação a três mil, incluindo mais hospitais públicos e privados no estudo", adianta Jocelyne Demengeot.

A importância desta monitorização é evidente para os próprios hospitais e para o sistema de saúde: esse conhecimento permite uma gestão mais informada e racional das equipas, garantindo ao mesmo tempo maior segurança ao pessoal hospitalar e aos próprios utentes.

Mas a possibilidade de avançar no conhecimento sobre a doença e a forma como ela afeta diversamente as pessoas é a outra vertente do trabalho, que pode vir a ser decisiva também no combate à pandemia.

Os investigadores vão recolher amostras dos profissionais de saúde a cada três semanas, durante um período de pelo menos três meses, mas os coordenadores do projeto estimam que a monitorização se prolongará para lá disso. "Enquanto estivermos em situação de

pandemia, e não sabemos ainda quanto tempo ela vai durar, continuaremos a recolha de amostras, embora a regularidade possa ser mais espaçada", admite Jocelyne Demengeot.



Os investigadores Carlos Penha Gonçalves e Jocelyne Demengeot  
© Gerardo Santos / Global Imagens

O projeto já se iniciou - "vamos em mais de uma centena de amostras nesta altura", conta Penha Gonçalves - e, dentro de duas semanas, a equipa espera já ter uma primeira visão obre a taxa de infeção nos profissionais de saúde.

"Queremos perceber se o facto de estas pessoas estarem na linha da frente se traduz numa taxa de infeção mais elevada em relação ao resto da população", explica o co-coordenador do projeto.

Será feita também uma avaliação da imunidade dos participantes, para se perceber se, não havendo infeção ativa, já estiveram infetados e, em caso afirmativo, se isso deu lugar à produção de anticorpos.

"Usaremos o teste serológico desenvolvido pelo consórcio que também integrámos [o Serology4Covid] e vamos estudar os anticorpos para perceber se são neutralizantes e conferem proteção contra o vírus", adianta Jocelyne Demengeot. Além do IGC, o [Serology4Covid](#) integra o Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, da Universidade de Lisboa, o IBET- Instituto de Biologia Celular e Tecnológica, o Centro de

Estudos de Doenças Crónicas da Nova Medical School (CEDOC-NMS) e o ITQB Nova, ambos da Universidade Nova de Lisboa.

A essa informação juntar-se-á depois a análise detalhada de um conjunto de 15 genes potencialmente envolvidos no processo infeccioso pelo Sars-cov-2, bem como na resposta imunitária à sua presença no organismo, para avaliar as suscetibilidades à infeção pelo vírus, e compreender os mecanismos moleculares que as determinam.

### Quando a vulnerabilidade está no ADN

Uma larga maioria das pessoas infetadas, cerca de 95%, tem apenas sintomas ligeiros, ou é mesmo assintomática, mas ninguém sabe explicar porquê.

Por outro lado, cinco a 10% dos infetados desenvolvem formas mais graves da doença, que requerem hospitalização, muitas vezes nos cuidados intensivos, com necessidade respiração assistida. E uma parte destes morre.

Estas são em geral pessoas mais velhas, com mais de 70 ou 80 anos, frequentemente com patologias associadas. Mas abaixo dessas faixas etárias, as doenças crónicas, como a diabetes, problemas cardiovasculares e respiratórios, hipertensão e obesidade, são também fatores de risco para infeções severas, como a curta história desta pandemia já mostrou.

E depois há pessoas mais jovens e sem doenças crónicas conhecidas que ficam gravemente doentes com este coronavírus, a maioria não tanto devido à infeção, mas por causa da resposta exacerbada do seu próprio sistema imunitário, que danifica o organismo e pode conduzir à morte. Também aqui não há ainda uma explicação satisfatória.

O palpite dos cientistas é que as diferentes reações do organismo, e nomeadamente esta, que induz a resposta intempestiva do sistema imunitário, são determinadas pelo ADN.

"Estas vulnerabilidades, que estão inscritas nos genes de cada um de nós, só se manifestam nestas alturas, quando o organismo fica perante um agente infeccioso novo, e por isso só nestes momentos é isto que pode ser estudado", sublinha Carlos Penha Gonçalves.

Na mesma linha, Jocelyne Demengeot resume a ideia: "Temos variações genéticas que estão na base destas diferenças e é isso que queremos estudar".

### Campanha de angariação de fundos

Um processo infeccioso é um jogo complexo entre um agente patogénico e o organismo humano. O coronavírus Sars-cov-2, à semelhança de outros, usa uma proteína específica, a proteína S, como chave para entrar nas células humanas e aí iniciar o processo de

infeção. Essa proteína liga-se a recetores que existem nas células, chamados ACE2, e é assim que o vírus abre a porta celular.

Por seu lado, o sistema imunitário reconhece a presença dos agentes estranhos e ensaia um contra-ataque, usando células especializadas para o fazer.

Todos estes processos são regulados por genes, que ainda não estão todos identificados.



No Instituto Gulbenkian de Ciência estão a ser feitos diariamente centenas de testes de diagnóstico para covid-19

© Gerardo Santos / Global Imagens

"Vamos estudar os genes que regulam os recetores ACE2 nas células e os que codificam a resposta imunológica. A ideia é identificar as respetivas variantes genéticas que possam estar associadas a uma maior, ou menor, severidade da doença", explica Penha Gonçalves. E sublinha: "A nossa hipótese é que algumas das moléculas que o sistema imunológico usa para reconhecer o vírus, as citocinas, podem exacerbar a resposta inflamatória. Vamos procurá-las e verificar se é assim".

O objetivo é incluir também doentes no projeto, o que permitirá fazer um estudo molecular mais aprofundado, relacionando a informação genética com os dados clínicos dos participantes.

"Estamos em conversações com hospitais públicos e privados para incluir duas a três centenas de doentes no estudo. Os dados clínicos podem sugerir até outros genes para investigarmos", adianta Penha Gonçalves.

Um dos mecanismos para os quais a equipa do IGC quer olhar em detalhe é o da resposta imunológica inata às infeções virais, que também é regulada geneticamente, e que envolve uma pequena molécula chamada interferão. Este interferão é produzido pelas células quando elas são infetadas por um vírus e o seu papel é atrasar o processo de infeção.

A potência desta resposta, determinando uma resposta mais severa ou mais moderada do organismo, pode estar igualmente relacionada com a evolução da doença.

"Estes mecanismos são conhecidos, mas não sabemos como estão a funcionar em relação a este vírus, uma vez que eles se comportam de forma diversa face a diferentes vírus. Nós queremos verificar o que acontece neste caso", adianta Carlos Penha Gonçalves.

Na SARS e na MERS, infeções respiratórias graves causadas por dois coronavírus surgidos em 2003 e 2013, respetivamente, observou-se em muitos doentes este fenómeno das respostas severas do sistema imunitário, e os estudos na altura pareciam indicar que este mecanismo do interferão não era decisivo nesse processo, mas acabou por não ser possível chegar a uma conclusão definitiva. Quando aquelas epidemias ficaram controladas, o financiamento para a investigação sobre elas desapareceu, e os estudos tiveram de parar - muitos deles a meio.

"Não houve investigação suficiente e é uma pena, porque não se conseguiu gerar conhecimento que nesta altura seria muito importante para nós", lamenta Carlos Penha Gonçalves.

Agora, com o Sars-cov-2, não há outra alternativa senão mergulhar na investigação sobre o vírus e a doença. É o que os investigadores do IGC, e de muitos outros centros de investigação no país, e no mundo, estão precisamente a fazer.

"Já existe também um consórcio internacional, o Covid Human Genetic Effort, que está a fazer estes estudos genéticos relacionados com a covid-19, mas para todo o genoma, e nós também queremos participar nisso", adianta o investigador.

O grupo coordenado por Jocelyne Demengeot e Carlos Penha Gonçalves conta para já com verbas da Fundação Gulbenkian, mas a ideia é concorrer também a financiamentos nacionais e internacionais.

A par disso, o IGC lançou uma campanha de angariação fundos para reforçar o projeto de avaliação dos profissionais de saúde para a covid-19. Chama-se "TESTAR + SALVAR +

Profissionais de com Saúde", e pode contribuir para fazer a diferença no contexto desta pandemia, que virou as nossas vidas do avesso.

***Este artigo faz parte de uma série dedicada aos investigadores portugueses e apoiada por abbvie***