



CONTRIBUIÇÃO DAS VARIANTES NA EMERGÊNCIA SARS-COV2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Gabriel Muniz Manholer¹, Clarissa Torresan², Marcela Funaki Dos Reis³

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC¹²/ICETI-Unicesumar. gabrielmanholer78@gmail.com

²Coorientadora, Doutora, Departamento de Genética, UNICESUMAR. clarissa.torresan@unicesumar.edu.br

³Orientadora, Doutora, Departamento de Genética, UNICESUMAR. marcelafunaki@gmail.com

RESUMO

O sars-cov-2 é um vírus de elevada capacidade de transmissão, com um grande potencial gerador de morte e responsável pela pandemia que se iniciou ao final de 2019. Devido a alta taxa de mutação, ainda se desconhece o reservatório natural, como foi a sua emergência para passagem do reservatório natural até a capacidade de infecção de humanos, a abrangência da atual imunização e como será a evolução desta pandemia. Nesse sentido, essa pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a contribuição das variantes de sars-cov2 no processo da infecção causadora da covid-19. Os dados serão coletados em bases de dados pré-definidas e analisadas de forma seletiva seguindo um protocolo para revisões sistemáticas levando em conta o período de publicação e a caracterização dos estudos. As informações obtidas terão como finalidade analisar o resultado das mutações no contexto das alterações clínicas, taxa de infecção, processo de imunização e nas necessidades de novas medidas preventivas.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus; Mutações; Transmissibilidade.

1 INTRODUÇÃO

O primeiro coronavírus foi isolado no ano de 1937, sendo apenas no ano de 1965, que um grupo de estudos internacional, avaliou e dividiu as proteínas replicativas em alguns quadros de leitura aberta para identificar os inúmeros pontos que diferenciam essa família em distintas classificações de cluster e desta forma foi organizada a nomeação do grupo.

Em seres humanos o coronavírus causa a SARS- Cov (Síndrome Respiratória Aguda Grave), doença reconhecida pela primeira vez em novembro de 2002 na província de Guangdong, China. Neste caso, o vírus avançou mais de 30 países, infectando grande parcela da população (GORBALENYA 2020).

No ano de 2012, foi registrado que o vírus havia sofrido uma nova mutação, dando origem a MERS-Cov (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). E, em 2019, surgiu uma nova infecção, caracterizada também por uma síndrome respiratória aguda grave nomeada neste momento como COVID-19, denominada então de SARS-Cov2 (CHENG 2007).

O genoma do Coronavírus (27–32 kb) é formado por uma fita RNA simples de sentido positivo, que é maior do que qualquer outro vírus de RNA. A proteína do nucleocapsídeo (N) forma o capsídeo fora do genoma, envolto por um envelope, que está em conjunto com três proteínas estruturais: proteína de membrana (M), proteína de pico (S) e proteína de envelope (E). Sendo um membro da família dos coronavírus, o tamanho do genoma do SARS-CoV-2 é de aproximadamente 29,9. O SARS-Cov2 apresenta 4 proteínas estruturais (M, S, E N), e dezesseis não estruturais (nps1-16), destas cada uma desempenha determinada função de ligação e patogênese (UZUNIAN, 2020)

No processo de infecção viral por SARS-CoV-2 é necessário à ligação da glicoproteína S com seu receptor de superfície celular nas células do hospedeiro. Nesse caso, o receptor mais importante é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente principalmente nas células pulmonares.



Assim, a proteína S desempenha importante função no processo de infecção, mas também no processo de imunogenicidade, pois é o alvo de neutralização de anticorpos vacinais (ASSELTA, *et al.*, 2020).

Nesse sentido, se torna relevante o estudo do papel das variantes de SARS-Cov2, será que estas variantes são mais infecciosas/transmissíveis do que a forma emergente de 2019? É possível que as variantes de SARS-Cov2 atinjam mais indivíduos da população causando gravidade do quadro clínico em indivíduos não portadores de comorbidades? Estas variantes trazem a necessidade de novas medidas preventivas? E, é possível que estas variantes prejudiquem o processo de imunização da população? Estes são os questionamentos norteadores desta pesquisa e são baseados em evidências atuais.

Diante de um momento de pandemia e desenvolvimento de vacinas o estudo das variantes de SARS-Cov2 é necessário.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura que objetiva a síntese de resultados obtidos em pesquisas primárias a partir do tema abordado: contribuições das variantes do vírus SARS-Cov2 no processo da infecção causadora da COVID-19 estabelecendo uma relação com os objetivos secundários.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed, BVS, Scielo e Capes Periódicos. Como descritores os termos: mutações, mutações e covid-19, mutações e sars-cov2, variantes genéticas, variantes e sars-cov2, variantes e covid-19. Estes descritores foram utilizados para pesquisa em português e inglês.

Como critérios de inclusão foram delimitados três fundamentos norteadores (MIRANDA, SANIMIA, REIS; 2021): primeiramente será avaliado o período de publicação compreendido entre 2011 a 2021, o idioma e título dos artigos.

Como critérios de exclusão foram delimitados os seguintes parâmetros para análise dos artigos: repetição em ambas as bases de dados (artigos que aparecem em mais de uma base de dados foram contabilizados uma única vez), teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, resumos de anais, editoriais e resumos simples e expandidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos mais recentes têm colocado que o SARS-COV-2 foi originado do morcego e que o pangolim malaio seja seu hospedeiro intermediário. Sua estrutura é de extrema importância no contexto de ligação e replicação, principalmente devido a proteína S (spike) constituinte (BELTRÁN *et al.*, 2021).

A proteína S detém 3 domínios principais, os dois principais são S1 N-terminal (S1-NTD) que se ligam ao açúcar e S1 C-terminal (S1-CTD) quem mantém ligação com o receptor proteico ACE2 ou DPP4. Durante a entrada na célula, as proteases, representadas pelas Furinas e tripsinas, desempenham papel muito importante de clivagem em locais específicos dos picos de coronavírus. Essa proteína S é clivada em dois fragmentos que são associados de forma não covalente, o S1 (que contém o RBD), e o S2 que vai participar da fusão a membrana da célula após a ligação da Spike ao ACE 2 (BARTON MI *et al.*, 2021).



De acordo com Dash *et al* (2021), ao sequenciar a região spike e RBD de 35 casos isolados de SARS-CoV-2, mostrou-se diferenças na intensidade da ligação entre o RBD e o ACE2 de cinco espécies diferentes, o que mostra que o RBD mutante pode gerar uma ligação mais forte, fazendo com que ocorra uma maior infectividade.

No processo de evolução da pandemia, surgiram novas variantes do vírus que são mais infecciosas do que a forma original (alfa, beta e gama) isso devido principalmente a mutações na proteína spike, mas também devido a variantes do ACE2 na interação desta com spike. Desse modo, a infecção prévia por SARS-CoV-2 e as vacinas atuais são responsáveis por induzir respostas de anticorpos direcionados a esse foco de ligação, principalmente a proteína spike RBD por anticorpos neutralizantes e mesmo assim existem mutações em seu domínio RBD que com seu mecanismo de escape consegue entrar e obter uma certa resistência ao anticorpo neutralizante (QIAO; OLIVERA, 2021).

Em relação aos países, a mutação N501Y apareceu na Alfa-B.1.1.7 (identificada pela primeira vez no reino Unido); a Beta-B.351 (identificada na África do Sul) e a Gama-P1 (Brasil). As mutações S477N, E 484K e N501Y foram responsáveis pelo aumento de afinidade ao receptor, sendo a N501Y a de maior intensidade e tem exemplos como a K417T e K417N que diminuíram a atividade (KUMAVATH *et al.*, 2021).

Em relação a gravidade, quanto maior for a afinidade, maior será sua intensidade/potencial letal, pois segundo Kumavath *et al.* (2021), ao aumentar essa interação, faria com que o número de tecidos infectados fosse aumentado da mesma forma.

Sendo assim, pode-se dividir as variantes em dois grandes grupos: a) **Variantes de interesse (VOI):** estas provavelmente apresentam alterações na ligação com receptor, redução na eficácia dos tratamentos e redução dos anticorpos de neutralização após vacinação prévia (WU K *et al.*, 2021). Exemplos: B.1.525, foi documentada em dezembro de 2020 na Nigéria e no Reino Unido e tem seu material as mesmas mutações da linhagem B.1.1.7 (E 484 K). Temos também nesse grupo a B.1.526, que foi documentada em Nova Iorque em novembro de 2020, e apresenta uma certa particularidade, ela pode vir de duas formas, uma mutação E484K na proteína S, que ajuda os vírus a escaparem dos anticorpos e outra S477N, que tem capacidade de aumentar a ligação com o receptor. Por último a P.2, que foi identificada em abril de 2020 no Brasil, esta apresenta mutação na spike (E484K, D614G e V1176F) (BERNAL *et al.*, 2021). b) **Variantes de preocupação (VOC):** nesse caso, aqui já existem evidências mais assertivas quanto a sua gravidade e transmissibilidade. Primeiro exemplo é a B.1.1.7, foi mencionada pela primeira vez no Reino Unido em dezembro de 2020, esta apresenta mutação N501Y no domínio RBD, esta variante se mostra de 40 até 50% mais infecciosa que as demais (ABU-RADDAD *et al.*, 2021). Outra de extrema importância é a B.1.351, identificada em dezembro de 2020 na África do Sul, nesse tipo, as mutações observadas se referem ao domínio RBD (E484K, N501Y, K417N), alguns estudos apontam que esta variante apresentou maior transmissibilidade, escape de anticorpos neutralizantes, principalmente um estudo realizado na África, onde pacientes que receberam a AstraZeneca, não apresentaram boa evolução, já a Pfizer teve os melhores resultados. (MADHI S *et al.*, 2021; ABU-RADDAD *et al.*, 2021). Outra de grande relevância é a P.1, esta surgiu em novembro de 2020 em Manaus, Brasil, ela apresenta mutações E484K, N501Y e K417T no sítio de ligação RBD. Os mecanismos de superioridade, se mantem os mesmos, neutralização diminuída aos anticorpos neutralizantes, alguns estudos mostram efetividade de 49,9% da CoronaVac com a primeira dose (HITCHINGS *et al.*, 2021). Por último a B.1.617, que surgiu na Índia, mas que já tem sido detectada em vários países, ela contém 3



sublinhagens e tem uma mutação dupla E484Q e L452R, os impactos sobre vacinas e tratamentos não é bem elucidado, mas que parece seguir a linha das outras (EDARA *et al.*, 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente estudo foi possível analisar que existem diversas variantes e que estas, com suas particularidades causam alterações de transmissibilidade e fuga dos mecanismos de defesa impostos pelo organismo, principalmente relacionados aos seus anticorpos neutralizantes. É importante ressaltar também o papel da proteína spike e de seu receptor ACE2 na célula, que contribuem imensamente para patogenicidade e atualmente é alvo de muitos estudos das empresas farmacêuticas para combater a infecção e diminuir a gravidade do infectado.

5 REFERÊNCIAS

ABU-RADDDAD, L. J. *et al.* Chemaitelly, H.; BUTT, A. A. National Study Group for COVID19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. **N. Engl. J. Med.**, v. 385, n. 2, p. 187-189, 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2104974?articleTools=true>. Acesso em: 22 mar. 2022.

ASSELTA, R. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 11, p. 10087-10098, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346072/>. Acesso em: 19 dez. 2021.

BARTON, M. I. *et al.* Effects of common mutations in the SARS-CoV-2 Spike RBD and its ligand, the human ACE2 receptor on binding affinity and kinetics. **eLife**, v. 10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8480977/>. Acesso em: 29 jul. 2022.

BELTRÁN-PAVEZ, C. *et al.* Insights into neutralizing antibody responses in individuals exposed to sars-cov-2 in Chile. **Sci. Adv.**, v. 7, n. 7, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880587/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

BERNAL, J. L. *et al.* Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. **medRxiv**, 2021. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1.full.pdf+html>. Acesso em: 29 jul. 22.

CALLAWAY, E. Fast-spreading COVID variant can elude immune responses. **Nature**, v. 589, n. 7843, p. 500-501, 2021. Disponível em: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-00121-z/d41586-021-00121-z.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2021.

CHENG, V. C. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as agent of emerging and reemerging infection. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 20, n. 4, p. 660-694, 2007. Disponível em:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/pdf/0023-07.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2022.

DASH, P. *et al.* Sequence analysis of Indian SARS-CoV-2 isolates shows a stronger interaction of mutant receptor-binding domain with ACE2. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 104, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833473/pdf/main.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

EDARA, V. *et al.* Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. **bioRxiv**, 2021. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.09.443299v1.full.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2022.

GOBALENYA, A. E. *et al.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat. Microbiol.**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095448/pdf/41564_2020_Article_695.pdf. Acesso em: 19 nov. 2021.

HITCHINGS, M. D. *et al.* Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARSCoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. **medRxiv**, 2021. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255081v1.full.pdf+html>. Acesso em: 22 mar. 2022.

KUMAVATH, R. *et al.* The Spike of SARS-CoV-2: Uniqueness and Applications. **Front. Immunol.**, v. 12, p. 1-15, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297464/pdf/fimmu-12-663912.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MIRANDA, M. L. S.; SANOMIA, M. S.; REIS, M. F. Aspectos genéticos da doença de Hirschsprung: uma revisão integrativa dos genes confirmados e candidatos a patogenia. **Temas em Saúde**, v. 21, n. 1, p. 37-62, 2021. Disponível em: Acesso em: 15 jul. 2022.

MADHI, S. A. *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 20, p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7993410/pdf/NEJMoa2102214.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2022.

QIAO, B.; OLIVERA, C. M. Enhanced Binding of SARS-CoV-2 Spike Protein to Receptor by Distal Polybasic Cleavage Sites. **ACS Nano**, v. 14, n. 8, p. 10616-10623, 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsnano.0c04798>. Acesso em: 22 ago. 2022.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNnt7xRh/?format=pdf&lang=pt>.



WU, K. *et al.* Serum neutralizing activity elicited by mrna-1273 vaccine. **N Engl J Med.**, v. 384, n. 15, p. 1468-1470, 2021. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8008744/pdf/NEJMc2102179.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2022.