

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE BASE ÚNICA (SNPS) EM GENES RELACIONADOS ÀS VIAS DE MORTE CELULAR

Danilo Santana Rodrigues¹, Iago Ribeiro Souza Silva¹, Theolis Costa Barbosa², Clarissa Cunha Santana¹

RESUMO

As vias de morte celular, como apoptose e autofagia, são fundamentais para a regulação da resposta imune e para o equilíbrio fisiológico. Alterações genéticas que afetam essas vias podem modificar a evolução de diferentes doenças, sobretudo infecciosas, impactando o prognóstico clínico. Entre os fatores genéticos de maior relevância estão os polimorfismos de nucleotídeo único, os quais têm sido associados à modulação da expressão e função de genes cruciais nesses processos. Considerando a diversidade de evidências disponíveis, este estudo realizou uma revisão sistemática de literatura, seguindo as diretrizes PRISMA, com busca na base PubMed de artigos publicados até abril de 2024. Foram analisados artigos que investigaram SNPs em genes relacionados às vias de morte celular, resultando na identificação de variantes genéticas potencialmente associadas à suscetibilidade e ao desfecho de doenças humanas, em especial as infecciosas. O objetivo principal foi listar os SNPs descritos na literatura, comparar os genes identificados com anotações em bancos genéticos de referência e destacar as variações já investigadas especificamente na população brasileira.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças infecciosas, Morte celular, Polimorfismos genéticos de base única

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) IN GENES RELATED TO CELL DEATH PATHWAYS

ABSTRACT

Cell death pathways, such as apoptosis and autophagy, are fundamental for immune regulation and physiological balance. Genetic alterations affecting these pathways can influence the progression of various diseases, particularly infectious ones, with direct impact on clinical outcomes. Among the most relevant genetic factors are single nucleotide polymorphisms, which have been associated with changes in the expression and function of key genes in these processes. Considering the diversity of available evidence, this study conducted a systematic literature review, following PRISMA guidelines, with a search performed in the PubMed database up to April 2024. Articles investigating SNPs in genes related to cell death pathways were analyzed, resulting in the identification of genetic variants potentially associated with susceptibility and disease outcomes, especially in infectious conditions. The main objective was to list SNPs reported in the literature, compare the identified genes with annotations in reference genetic databases, and highlight the variants that have already been investigated specifically in the Brazilian population.

KEYWORDS: Cell death, Infectious diseases, Single-base genetic polymorphisms

¹ Graduação em Medicina, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (dsrcivil@gmail.com)

¹ Graduação em Medicina, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (iagoribeiro.mv2013@hotmail.com)

¹ Professora Assistente, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (clarissa.santana@uesb.edu.br)

² Tecnologista em Saúde Pública, Instituto Gonçalo Moniz (theolis.bessa@fiocruz.br)

INTRODUÇÃO

As vias de morte celular desempenham papel central na manutenção da homeostase e no controle de processos fisiológicos e patológicos. Alterações nessas vias podem favorecer a progressão de doenças crônicas e infecciosas, influenciando diretamente o prognóstico dos pacientes (Newton et al., 2024). Nesse contexto, os polimorfismos genéticos de base única (SNPs) surgem como fatores genéticos relevantes, uma vez que podem modificar a expressão ou função de genes relacionados a esses mecanismos celulares, resultando em respostas distintas frente a agentes infecciosos e condições inflamatórias (Huyen et al., 2022). Estudos têm apontado que variantes em genes como ATG5, ATG16L1, IRGM e PD-1 estão associados a maior susceptibilidade ou pior evolução em doenças como tuberculose, hanseníase, hepatites virais e HIV, ressaltando a importância da investigação genética na compreensão da fisiopatologia dessas enfermidades (He et al., 2023). Diante da diversa e crescente produção científica na área, revisões sistemáticas se tornam ferramentas de investigação fundamentais para consolidar o conhecimento disponível e identificar padrões consistentes de associação entre SNPs e doenças. Assim, o objetivo deste trabalho é listar, com base em dados da literatura, SNPs em genes envolvidos nas vias de morte celular e sua influência em diferentes condições clínicas. Em seguida, buscar-se-á comparar os genes identificados com anotações disponíveis em bases de dados genéticos, a fim de verificar a correspondência e a relevância das informações. Por fim, pretende-se listar as variações genéticas associadas à morte celular que já foram investigadas especificamente na população brasileira.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste numa revisão sistemática de literatura realizada conforme as diretrizes PRISMA. A busca foi realizada na base de dados PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) com a seguinte estratégia de busca: ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "polymorphisms" OR "polymorphism" OR "SNP" OR "single nucleotide polymorphism") AND ("Cell Death"[Mesh] OR "cell death" OR "autophagy") AND (Humans[Mesh] OR patients OR population OR frequency) AND (COHORT OR case-control OR cross sectional) AND (HUMAN NOT animal), excluindo-se artigos de revisão e meta-análises.

A lista de artigos obtida foi filtrada para trabalhos com data de publicação em até 16/04/2024, resultando em 799 artigos. Os artigos foram analisados quanto aos critérios de elegibilidade estabelecidos (artigos em língua inglesa; tema relacionado aos SNPs em genes associados às vias de morte celular; disponibilidade gratuita no PUBMED; polimorfismos identificados com código de referência de SNPs (RefSNP) do NCBI

(*Database of Genetic Variation*)), bem como quanto aos critérios de exclusão (revisões; validação de técnicas e métodos; abordagem experimental in vitro; sem abstract aberto para consulta; avaliação de medicamentos; artigos que não se enquadrem nos critérios de elegibilidade). Assim, o banco de dados foi organizado obtendo-se dos artigos: gene e tipo de morte celular relacionado, o RefSNP, a troca de base associada, o genótipo predominante e as influências que esse SNP teve no desfecho da doença e na expressão da proteína relacionada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos critérios acima estabelecidos, identificou-se 163 trabalhos não elegíveis. Os 627 artigos restantes foram então lidos na íntegra e então realizada listagem dos SNPs citados. Nessa etapa, um total de 346 artigos foram incluídos na base de dados e outros 281 foram excluídos, conforme ilustra a Figura 1.

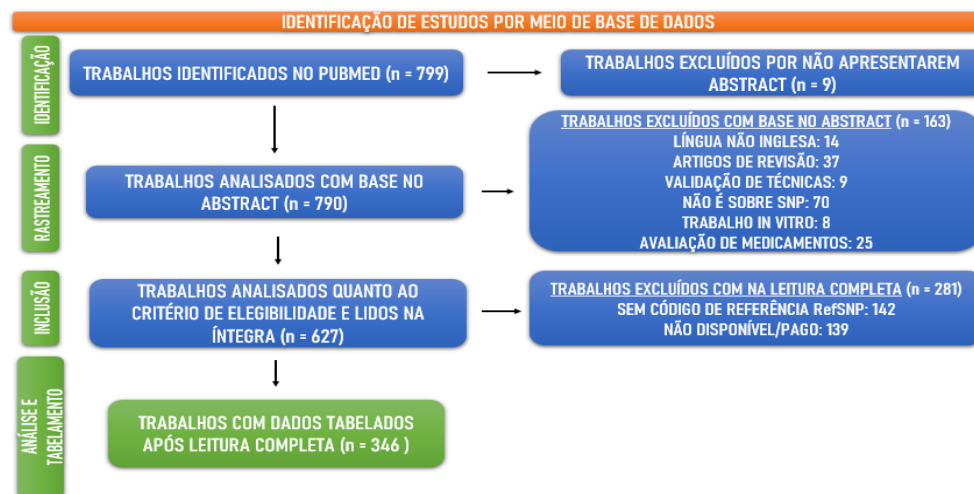


FIGURA 1: Identificação, exclusão e tabelamento de trabalhos com base nos critérios de elegibilidade.

Listou-se, assim, 671 genes associados a 1875 SNPs. Desses genes, ATG5, ATG16L1, IRGM, PD-1 e NOD2 foram os mais evidenciados e as variantes investigadas tenderam a impactar negativamente nas doenças, inclusive na tuberculose.

Para além de uma análise geral, verificou-se também a relação entre os SNPs em genes de via de morte celular com as doenças infecciosas. Dessa forma, dos 346 artigos elegíveis, 45 investigaram SNPs em infecções. Dos 170 SNPs listados dentro dessa seleção, 65 foram associados a um prognóstico negativo, 30 dos quais avaliados no contexto da Tuberculose. A apoptose e autofagia estão entre os mecanismos mais representados, o que se relaciona diretamente com a forma como as mortes celulares modulam o controle de infecções, porquanto a apoptose elimina células infectadas e a autofagia degrada patógenos intracelulares, podendo conter ou agravar doenças. Além

disso, polimorfismos nos genes ATG5, ATG16L1, IRGM, PD-1 e CTLA4 foram mais frequentemente associados às infecções. A Tabela 1 apresenta os genes para os quais os polimorfismos apresentaram impacto negativo em doenças nos artigos pesquisados.

TIPO DE MORTE	GENES	DOENÇAS
autofagia	ATG16L1	Hanseníase; Pneumonia; Tuberculose
autofagia	ATG5	Hanseníase; Hepatite C; Tuberculose; HIV
autofagia	CTLA4	Hanseníase; Tuberculose
autofagia	IRGM	Sepse; Úlcera De Buruli; Tuberculose
autofagia	ULK1	Hepatite C
apoptose	PD-1	Citomegalovírus; COVID-19; Hanseníase; Hepatites B E C; Tuberculose; HIV
apoptose	YWHAE; RNF7; MERTK; TULP1; GLT8D2; LOC340515; PKD1L1; ALKBH3	Tuberculose
autofagia	LAMP1; LAMP3; P2RX7; WIPI1; MTOR; p53; ATG2A; ATG2B; ATG4C; ATG9B; ATG10; ATG16L2	Tuberculose

TABELA 1: Relação dos genes, morte celular e doenças infecciosas com impacto negativo observados na presença dos SNPs.

CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

A revisão e sistematização de dados sobre os genes e os SNPs avaliados demonstram sua relevância consistente na modulação das vias de morte celular. A análise voltada para doenças infecciosas permitiu observar uma possível associação desses SNPs com desfechos negativos nessas doenças, em especial, a tuberculose. Tais achados reforçam a relevância de SNPs como potenciais preditores de suscetibilidade e evolução clínica em condições em que a resposta imunológica depende fortemente da regulação da morte celular. Os achados indicam a importância da variabilidade genética no desenvolvimento de doenças e enfatizam a necessidade de investigações mais direcionadas a diferentes contextos populacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HE, J. et al. Association of PI3K/AKT/mTOR pathway autophagy-related gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis susceptibility in a Chinese population. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 56, p. e0104-2023, 2023.
- HUYEN, P. T. M. et al. Circulating level of sPD-1 and PD-1 genetic variants are associated with hepatitis B infection and related liver disease progression. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 115, p. 229–236, fev. 2022.
- NEWTON, K. et al. Cell death. **Cell**, v. 187, n. 2, p. 235–256, jan. 2024.