



Pacientes Hospitalizados com COVID-19 e Indivíduos Saudáveis São Discordantes Para a Expressão Específica dos Alelos HLA-B em Plaquetas

Danilo Alves Carvalho, Ronaldo da Silva Francisco Junior, Cristina dos Santos Ferreira, Karla Livramento Mendonça de Souza Oliveira, Enrique Medina-Acosta

A síndrome respiratória aguda grave (SARS) associada à SARS-CoV-2, denominada doença do Coronavírus 19 (COVID-19), é caracterizada por uma diversidade de sintomas nos indivíduos preferencialmente em idade avançada e com história de comorbidades. O espectro de envolvimento e o viés na distribuição da gravidade da COVID-19 sugerem um componente genético que ainda não foi totalmente explicado. Pacientes com COVID-19 com comorbidades cardiovasculares apresentam risco aumentado de desenvolver complicações trombóticas, piorando seu quadro clínico. Entre outros agravos, há tromboembolismo pulmonar, tromboembolismo periférico, isquemia cerebral e cardíaca e patologias associadas à coagulação intravascular disseminada. As plaquetas contêm moléculas de mRNA, diversas em sequência e abundância, prontas para serem traduzidas sob demanda, e proteínas indispensáveis para funções em vias da coagulação, resposta imune e processos inflamatórios. Embora uma abundância diferencial de RNAs específicos tenha sido relatada em plaquetas de pacientes hospitalizados em comparação com indivíduos saudáveis, a variação entre grupos de pacientes hospitalizados ou admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) é limitada a 16 genes. Os perfis de expressão alelo-específica (ASE) dos mRNAs nas plaquetas não foram ainda avaliados. Como o ASE afeta a heterogeneidade da resposta imune (a expressão de receptores celulares e alelos HLA), nosso objetivo foi identificar locais variantes de nucleotídeo único (SNVs) em transcriptomas de plaquetas que são discordantes em seus perfis de ASE entre indivíduos saudáveis (5 indivíduos) e pacientes com COVID-19 internados (4 indivíduos) e não (6 indivíduos) em UTI, como resultado da gravidade da doença. Mapeamos SNVs com cobertura > 40 leituras, estimamos o ASE e classificamos os locais como concordantes ou discordantes entre os grupos de pacientes. Identificamos um perfil de expressão consistentemente discordante no SNV rs1050556 entre pacientes saudáveis (consistente com expressão bialélica) e COVID-19 internados em UTI (consistente com expressão monoalélica). O rs1050556 mapeia no locus HLA-B. Também previmos os alelos HLA-B. Os 15 indivíduos foram preditos como heterozigotos. A ocorrência de uma combinação específica de alelos HLA-B nos pacientes COVID-19 hospitalizados (B*37 e B*46:01 no grupo de UTI) pode explicar parcialmente a gravidade da doença. A combinação heterozigota dos alelos B*46:01 e B*15:523 sugere que o alelo B*15:523 atenua COVID-19, uma vez que B*46:01 está associado à gravidade da SARS. Para averiguar se rs1050556 é uma variante ligada a marcadores de gravidade em COVID-19 será necessária validação em estudos de réplica.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, plaquetas, expression alelo-especifica diferencial

*Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF
Fomento da bolsa: sem*



Hospitalized COVID-19 Patients and Healthy Subjects are Discordant for HLA-B Allele-Specific Expression in Platelets

Daniilo Alves Carvalho, Ronaldo da Silva Francisco Junior, Cristina dos Santos Ferreira, Karla Livramento Mendonça de Souza Oliveira, Enrique Medina-Acosta

The severe acute respiratory syndrome (SARS) associated with the SARS-CoV-2, called Coronavirus 19 disease (COVID-19), is characterized by a diversity of symptoms in individuals, preferably of advanced age a history of comorbidities. The spectrum of involvement and the bias in the distribution of severity in COVID-19 patients also suggest a genetic component that has not yet been fully explained. COVID-19 patients with cardiovascular comorbidities are at increased risk of developing thrombotic complications, worsening their clinical condition. Among other aggravations, there are pulmonary thromboembolism, peripheral thromboembolism, cerebral and cardiac ischemia, and pathologies associated with disseminated intravascular coagulation. The platelets contain cargo mRNA molecules, diverse in sequence and abundance, ready to be translated on-demand, and proteins indispensable for functions in pathways such as coagulation, immune response, and inflammatory processes. Although a differential abundance of specific cargo RNAs has been reported in hospitalized patients' platelets compared with healthy subjects, variation between groups of patients hospitalized or admitted in an intensive care unit (ICU) is limited to a few genes. The allele-specific expression (ASE) profiles of the cargo mRNAs have not been evaluated. Because ASE affects the heterogeneity of the immune response (i.e., the expression of cell receptors and HLA alleles), we aimed to identify single nucleotide variant sites (SNVs) in platelet transcriptomes that are discordant in their ASE profiles between healthy individuals (5 subjects) and hospitalized COVID-19 patients admitted (4 subjects) and not (6 subjects) to ICU, as an outcome of disease severity. We mapped SNVs with coverage > 40 reads, estimated the ASE, and classified the sites as concordant or discordant among groups of patients. We identified a consistently discordant expression profile at the SNV rs1050556 between healthy (consistent with biallelic expression) and COVID-19 patients admitted in ICU (consistent with monoallelic expression). The rs1050556 maps to the HLA-B locus. Whether rs1050556 can be a tag variant of severity in COVID-19 will require validation in replica studies. We also predicted the HLA-B alleles. The 15 subjects were predicted to be heterozygotes. The occurrence of a specific combination of HLA-B alleles in the hospitalized COVID-19 patients (i.e., B*37 and B*46:01 in the ICU group) may partly explain the disease severity. The heterozygote combination of B*46:01 and B*15:523 alleles suggests that the B*15:523 allele also attenuates COVID-19 since B*46:01 is associated with SARS severity.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, platelets, differential allele-specific expression

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: UENF

Fomento da bolsa: sem