IMPACTO DE VARIANTES GENÉTICAS DOS GENES CNGB1, PNKD E CNGA1 NA PERDA OU DIMINUIÇÃO DO OLFATO E PALADAR EM PESSOAS COM COVID LONGA

Rafael Pelissari Cavadas[1]*; Danielle Ribeiro Campos da Silva[12]; Alexia Stefani Siqueira Zetum[1]; Felipe Ataides Mion[1]; Vinicius do Prado Ventorim[1]; Arthur Ribeiro Pêgos[3]; Raquel Silva dos Reis Trabach[1]; Iuri Drumond Louro[1]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

[2] Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia Dr Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

[3] Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha, ES, Brasil

Email: *rafael.cavadas@edu.ufes.br

Campo de Pesquisa: Humana

Introdução: A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode deixar problemas de saúde que duram por 3 meses ou mais, chamados COVID Longa (CL). Entre eles, a perda/diminuição do olfato e paladar são sintomas frequentes que afetam a qualidade de vida. A persistência dessas alterações sugere que fatores genéticos podem influenciar quem desenvolve tais sequelas e sua gravidade, visto que ocorrem independentemente da gravidade do quadro agudo da infecção. **Objetivo**: Investigar a associação entre variantes de nucleotídeo único (SNVs) nos genes *CNGB1*, *PNKD* e *CNGA1* e a ocorrência de perda e/ou diminuição do olfato e paladar em indivíduos com CL. **Materiais e Métodos**: Trata-se de um estudo caso-controle com 177 voluntários previamente infectados por SARS-CoV-2 e não vacinados. A amostra foi dividida em um grupo controle (n = 106), no qual os participantes não relataram nenhuma sequela da doença, e 72 participantes compondo o grupo caso, com sintomas persistentes da perda total/parcial do olfato e/ou paladar. Amostras de sangue foram utilizadas para extração de DNA e sequenciamento de exoma completo, considerando variantes com Phred ≥ 20. As associações genótipo-fenótipo foram avaliadas pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher ($p < 0,05$). Este trabalho seguiu *guidelines* de referência e foi aprovado pela UFES (CAAE: 37094020.6.0000.5060). **Resultados**: Foram observadas associações significativas entre SNVs de dois genes analisados e as sequelas neurossensoriais (*CNGB1* e *PNKD*). O rs483053 do gene *CNGB1* ($p=0,024$), e as variantes do gene *PNKD*, rs2292551 ($p=0,001$), rs12987180 ($p=0,002$), rs2292553 ($p<0,001$) e rs2292554 ($p<0,001$) foram associadas significativamente com o desenvolvimento da sequela. As variantes do gene *CNGA1* não mostraram associação quando olfato e paladar foram analisados em conjunto. **Discussão**: Os achados indicam que variantes nos genes *CNGB1* e *PNKD* podem influenciar a persistência de sintomas neurossensoriais pós-infecção por SARS-CoV-2. A proteína CNGB1 participa da transdução olfativa mediada por canais iônicos dependentes de nucleotídeos cíclicos, enquanto a PNKD atua na regulação sináptica e mecanismos neuronais. Assim, é plausível que as SNVs afetem a expressão ou funcionalidade dessas proteínas, contribuindo para disfunções olfatórias e gustativas observadas em pessoas com CL, já discutidas por Afshar *et al*. (2020); Issa et al. (2018) e Shen *et al*. (2015). **Conclusão**: As variantes identificadas nos genes *CNGB1* e *PNKD* mostraram associação significativa com perda ou diminuição de olfato e paladar em indivíduos com CL. Esses resultados reforçam o papel de fatores genéticos na persistência de sintomas neurossensoriais, abrindo caminho para futuros estudos funcionais e de predição de risco genético.

Palavras-chave: COVID Longa. CNGB1. PNKD. CNGA1. Sequelas neurossensoriais.

References:

1. AFSHAR, Farid et al. Awareness of olfactory impairment in a cohort of patients with CNGB1-associated retinitis pigmentosa. **Eye**, v. 34, n. 4, p. 783-784, 2020.
2. GEADA, Sara et al. Mutational Spectrum, Ocular and Olfactory Phenotypes of CNGB1-Related RP-Olfactory Dysfunction Syndrome in a Multiethnic Cohort. **Genes**, v. 14, n. 4, p. 830, 2023.
3. **GeneCards**. CNGA1 Gene - Cyclic Nucleotide Gated Channel Subunit Alpha 1. 17 jul. 2025. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CNGA1&keywords=cnga1>. Acesso em: 20 de oct. 2025
4. **GeneCards**. CNGB1 Gene - Cyclic Nucleotide Gated Channel Subunit Beta 1. 17 jul. 2025. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CNGB1&keywords=cngb1>. Acesso em: 20 de oct. 2025
5. ISSA, Peter Charbel et al. Olfactory dysfunction in patients with CNGB1-associated retinitis pigmentosa. **JAMA ophthalmology**, v. 136, n. 7, p. 761-769, 2018.
6. SHEN, Yiguo et al. Protein mutated in paroxysmal dyskinesia interacts with the active zone protein RIM and suppresses synaptic vesicle exocytosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 10, p. 2935-2941, 2015.
7. SUN, Nawei et al. The PNKD gene is associated with Tourette Disorder or Tic disorder in a multiplex family. **Molecular psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 1487-1495, 2018.
8. YU, Yunqing; LIAO, Ping; JIANG, Ruotian. Ion Channels in Odor Information Processing of Neural Circuits of the Vertebrate Olfactory Bulb. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 24, p. 13259, 2024.