

Susceptibilidad genética a COVID-19

Genetic susceptibility to COVID 19

Estefanía Montoya^{1,2}, Joaquín Rueda^{1,2,3}

¹Unidad de Genética. Hospital HLA Vistahermosa. Alicante.

²Cátedra de Biomedicina Reproductiva Vistahermosa. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

³Departamento de Histología y Anatomía. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 cursa en algunos pacientes de forma asintomática, mientras que en otros puede llegar a ser letal. Los factores de riesgo asociados a COVID-19 hasta la fecha (edad, sexo y existencia de patologías previas) no son suficientes para explicar esta amplia variabilidad clínica interindividual. Investigaciones recientes apuntan a que el componente genético juega un papel fundamental en la respuesta a la infección. Determinadas variantes en los genes asociados a los receptores celulares del virus, a la respuesta del sistema inmunitario o al sistema de grupos sanguíneos ABO podrían condicionar el riesgo a infectarse o la gravedad de la enfermedad. El conocimiento de estos factores genéticos podría mejorar la atención a pacientes con COVID-19 mediante estratificación de riesgos y diseño de tratamientos personalizados.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Las palabras clave: Covid-19, susceptibilidad genética, infección

Aceptado: Octubre 2020

Correspondencia: Joaquín Rueda

j.rueda@umh.es

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Some patients are asymptomatic to SARS-CoV-2 infection, while in others it can be lethal. The risk factors associated with COVID-19 to date (age, sex, and existence of previous pathologies) are not sufficient to explain this wide interindividual clinical variability. Recent research indicates that the genetic component plays a fundamental role in the response to infection. Certain variants in genes associated with the cellular receptors of the virus, immune system response or the ABO blood group system could determine the risk of infection or the severity of the disease. Knowledge of these genetic factors could improve the care of patients with COVID-19 through risk stratification and design of personalized treatments.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: Covid-19, genetic susceptibility, infection

INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha, el coronavirus SARS-CoV-2 ha infectado como mínimo a 46 millones de personas y se ha cobrado la vida de más de 1,2 millones de personas en todo el mundo. Las manifestaciones clínicas de COVID-19 pueden variar desde una infección asintomática hasta una enfermedad letal, por lo que es evidente que existen diferencias individuales significativas en cuanto a la susceptibilidad a sus efectos patogénicos. Sabemos que los principales factores de riesgo son: la edad (aumentando de forma notable la mortalidad en pacientes de edad avanzada), el sexo (teniendo los hombres peor pronóstico que las mujeres) y la existencia de co-morbilidades (1). No obstante, sorprendentemente, durante la pandemia se han detectado casos de pacientes jóvenes sin patologías previas que han requerido hospitalización, lo que pone de manifiesto la amplia variabilidad clínica interindividual y apunta a que deben existir otros elementos moduladores de la gravedad de la enfermedad (2).

¿Qué factores adicionales están implicados en que algunos pacientes sean más vulnerables que otros a la infección por SARS-CoV-2? Se han barajado varias hipótesis, como el efecto de la carga viral al inicio de la infección o la posible existencia de variantes del virus con distinto grado de patogenicidad (3,4). Sin embargo, la teoría que cada vez está cobrando mayor fuerza es la influencia del componente genético sobre la respuesta del organismo a la infección por SARS-CoV-2, es decir, la susceptibilidad genética. Dicha susceptibilidad genética hace referencia a la predisposición de un individuo a padecer una determinada enfermedad en función de su carga genética. Actualmente, existen numerosos proyectos de investigación dirigidos a identificar qué factores genéticos influyen sobre la susceptibilidad a COVID-19, lo que podría suponer un paso determinante hacia el control de la pandemia (1). Los primeros resultados indican que el componente genético podría jugar un impor-

tante papel determinando la severidad de los síntomas, la respuesta del sistema inmune a la infección o el riesgo de infectarse (2).

El objetivo principal del presente artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre el conocimiento científico actual de la susceptibilidad genética a COVID-19. Para ello, se recabará la información más relevante sobre los factores genéticos que se han relacionado con la respuesta a la enfermedad y su potencial aplicación a nivel clínico. También se dará una visión general sobre nuevas líneas de investigación.

MÉTODO

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica empleando la base de datos Pubmed. Inicialmente, se realizó una primera aproximación con la siguiente estrategia de búsqueda y palabras clave: (“genetic susceptibility”) OR (“genetic predisposition”) OR (“genetic vulnerability”) AND (“SARS-CoV-2”) OR (“COVID-19”). Se incluyeron, principalmente, artículos en inglés, sin descartar revisiones. Como filtro, se indicó “Humans”. La búsqueda no se filtró en función de unas fechas determinadas, puesto que se trata de un tema muy reciente.

Una vez establecidos los principales temas a tratar, se realizó una búsqueda específica empleando las palabras clave: (“SARS-CoV-2”) AND (“ACE2”) AND (“TMPRSS2”), (“SARS-CoV-2”) AND (“HLA”), (“SARS-CoV-2”) AND (“type I interferon”), (“SARS-CoV-2”) AND (“cytokine storm”), (“SARS-CoV-2”) AND (“ABO blood group”).

Por otro lado, se ha buscado bibliografía procedente de las referencias de los artículos encontrados.

También se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos digital del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) empleando la palabra clave “COVID-19” (5).

RESULTADOS

Variabilidad genética en la interacción con el virus

Desde el descubrimiento del virus SARS-CoV-2, se han dedicado numerosos esfuerzos a identificar la vía de entrada del virus a la célula con el objetivo de diseñar terapias dirigidas a regular esta interacción y, de esta forma, inhibir la infección. Se ha descubierto que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) actúa como receptor del virus en la superficie celular uniéndose a la proteína S viral (6) y se han identificado aminoácidos críticos en esta interacción (7,8). Se estima que determinadas variantes en el gen que codifica dicha enzima (ACE2) afectan a la interacción con la proteína S viral, por lo que los individuos portadores de estas variantes podrían presentar una mayor resistencia a la infección (9).

Por otra parte, se ha demostrado que la entrada del virus también es dependiente de la serina proteasa celular TMPRSS2 (6). Algunos estudios sugieren que determinados polimorfismos en el gen *TMPRSS2* estarían asociados a un incremento en sus niveles de expresión, lo que conllevaría a un aumento de la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 (10,11). Una de estas variantes podría estar regulada por andrógenos, sugiriendo un posible mecanismo que explicaría que los hombres tengan peor pronóstico que las mujeres (11).

Según estos datos, la interacción entre ACE2 / TMPRSS2 y SARS-CoV-2 se ha postulado como potencial diana terapéutica de futuros tratamientos antivirales que puedan controlar la infección desde las primeras fases (12).

Aunque son necesarios más estudios, estos resultados sugieren que el estudio de variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* podría ayudar a predecir el riesgo individual de infección, así como a identificar con antelación a aquellos individuos con un mayor riesgo de tener un peor pronóstico (11).

Variabilidad genética en la respuesta del sistema inmunitario

Otras líneas de investigación se centran en estudiar variaciones en la respuesta del sistema inmunitario como posible explicación a las diferentes manifestaciones clínicas de COVID-19. Entre las moléculas que confieren susceptibilidad general a infecciones se encuentra el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), implicado en el reconocimiento del virus, asegurando, de este modo, una respuesta inmune eficaz (1). El sistema HLA consta de miles de variantes distintas, por lo que se ha sugerido una posible asociación entre esta variabilidad genética y la sus-

ceptibilidad a SARS-CoV-2 (13,14). Los primeros estudios bioinformáticos han identificado determinados polimorfismos que presentan una baja capacidad de unión a SARS-CoV-2, de forma que, los individuos portadores de estas variantes serían más vulnerables a la infección (14,15).

Recientemente, se ha constatado que al menos el 10 % de los pacientes con neumonía grave secundaria a COVID-19 presenta autoanticuerpos frente a unas moléculas encargadas de regular la actividad del sistema inmunológico, los interferones (IFN) tipo 1 (16). Estas proteínas son producidas por las células del sistema inmunológico pocas horas después de una infección viral, desencadenando una potente actividad frente al virus. Este estudio muestra evidencias de que los pacientes tenían dichos autoanticuerpos neutralizantes antes de la infección, lo que indica que hay personas que tendrían bloqueada una importante vía de respuesta antiviral de forma natural y serían, de esta forma, más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. También se ha observado que la mayoría de pacientes con COVID-19 grave y con estos autoanticuerpos son varones, reflejando que su producción podría estar relacionada con el sexo (16). Este hallazgo podría explicar, al menos parcialmente, que la tasa de mortalidad sea mayor en hombres que en mujeres.

Otro estudio ha demostrado que el 3,5 % de los pacientes con COVID-19 grave tiene alteraciones en genes implicados en la respuesta antiviral mediada por la vía de IFN de tipo I (17). Por lo tanto, el sistema inmune de estos individuos tendría una menor capacidad para combatir la infección por SARS-CoV-2.

Tras varios meses de pandemia, se ha observado que algunos pacientes con COVID-19 grave manifiestan la denominada “tormenta de citoquinas” debido a una respuesta inflamatoria desmesurada e inapropiada capaz de dañar distintos tejidos (18). Esta respuesta se ha asociado con un desequilibrio en la producción de determinadas citoquinas, por lo que se ha propuesto que polimorfismos en los genes asociados a estas citoquinas estarían relacionados con esta manifestación clínica (19,20).

Estos datos están encaminando al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas orientadas a regular la respuesta inmunitaria de forma individualizada, además de facilitar la predicción del pronóstico de pacientes con COVID-19 (1,20).

El sistema ABO

Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado el sistema de grupos sanguíneos ABO como fuente de diversidad de respuesta clínica (21–23). Globalmente, estos estudios apuntan a que el grupo A sería más

vulnerable a contraer COVID-19, mientras que los individuos del grupo O estarían más protegidos. Un estudio reciente indica que los pacientes en estado crítico por COVID-19 de los grupos A o AB tienen un mayor riesgo de necesitar ventilación mecánica y permanecer durante más tiempo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que los pacientes de los grupos O o B (24).

A pesar de que el mecanismo subyacente sigue sin conocerse, se ha propuesto que los pacientes de grupo O desencadenarían una respuesta inmune más eficaz que el resto de grupos y que podría existir una relación entre el grupo sanguíneo y los niveles de ACE2 (22,25).

Colaboraciones científicas

Dadas las numerosas evidencias que ponen de manifiesto la importancia del factor genético en la respuesta a COVID-19, la comunidad científica mundial se ha movilizado para establecer colaboraciones con el objetivo de avanzar en el descubrimiento de la susceptibilidad genética a SARS-CoV-2 a través de estudios genómicos a gran escala.

Por ejemplo, “*The COVID-19 Host Genetics Initiative*” ha creado una red creciente de más de 200 proyectos enfocados a identificar los determinantes genéticos de la susceptibilidad, severidad y pronóstico de COVID-19 (26).

Además, el consorcio internacional “*The COVID Human Genetic Effort*” tiene como objetivo descubrir variantes monogénicas asociadas a la respuesta a COVID-19 y profundizar en los mecanismos moleculares, celulares e inmunológicos por los que causan resistencia a la infección o predisposición a la forma severa de la enfermedad (27).

Con el objetivo de encontrar determinantes genéticos que puedan predisponer a la forma grave de COVID-19, se ha creado un proyecto liderado por el Dr. Ángel Carracedo, investigador del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Raras) y director de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y del grupo de Medicina Xenómica de la Universidad de Santiago de Compostela, y el Dr. Pablo Lapunzina, investigador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital La Paz de Madrid y director científico del CIBERER. Para ello, se realizará un estudio de asociación de genoma completo de 8.000 pacientes con infección por SARS-CoV-2 y secuenciación de genoma completo de 300 de ellos (28).

CONCLUSIONES

A pesar de que la información que disponemos acerca de los mecanismos que subyacen a la susceptibilidad genética a COVID-19 es limitada, a medida que se conoce más in-

formación, se está demostrando que el componente genético juega un papel fundamental en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha apuntan a que la variabilidad genética podría explicar por qué algunas personas son asintomáticas, mientras que otras presentan manifestaciones clínicas graves, llegando a ser una infección letal.

Por una parte, variantes en los receptores que utiliza el virus para entrar en la célula (ACE2 y TMPRSS2) podrían condicionar el riesgo de que un individuo se infecte. Mientras que variantes en genes asociados a la respuesta del sistema inmunitario a la infección o al sistema de grupos sanguíneos ABO influirían sobre la gravedad de las manifestaciones clínicas.

La comunidad científica internacional está destinando numerosos esfuerzos a identificar los factores genéticos implicados en la infección por SARS-CoV-2, ya que se prevé que serán de gran utilidad para combatir la pandemia. Este hallazgo podría contribuir a identificar a personas en riesgo de sufrir una infección grave y permitiría diseñar nuevas estrategias preventivas y/o terapéuticas de forma personalizada en función de la variante genética del paciente, siendo un ejemplo de medicina de precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán A, Aceituno P, Allende A, Andrés A, Bartumeus F, Bastolla U, et al. Una visión global de la pandemia COVID-19: Qué sabemos y qué estamos investigando desde el CSIC [Internet]. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España). 2020.
2. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, Dela Cruz CS, Nebert DW, et al. COVID-19 vulnerability: The potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics*. 2020;14(1):1–7.
3. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):e70.
4. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *J Hum Genet*. 2020.
5. Repositorio institucional del Consejo Superior de Investigaciones Científicas <https://digital.csic.es/>.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (80-). 2020;367(6485):1444–8.
8. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221–4.
9. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020;92(9):1580–6.
10. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: An ACE2 and

-
- TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):1–8.
11. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10087–98.
 12. Ragia G, Manolopoulos VG. Inhibition of SARS-CoV-2 entry through the ACE2/TMPRSS2 pathway: a promising approach for uncovering early COVID-19 drug therapies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Jul;1–8.
 13. Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, Eriksson N, Noble SM, Tung JY, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nat Commun.* 2017;8(1).
 14. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020;94(13):1–12.
 15. Romero-López J, Carnalla-Cortés M, Pacheco-Olvera D, Ocampo-Godínez J, Oliva-Ramírez J, Moreno-Manjón J, et al. A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: an ecological approach. *J Med Virol.* 2020;
 16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science (80-)*. 2020 Sep 24.
 17. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, Ogishi M, Sabli IKD, Hodeib S, Korol C, Rosain J, Bilguvar K, Ye J, Bolze A, Bigio B, Yang R, Arias AA, Zhou Q, Zhang Y, Onodi F, Korniotis S, Karpf L, Philippot Q, Chbihi M, Bonnet-Madin L, Do CJ. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science (80-)*. 2020;5(1):55.
 18. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020 May;130(5):2202–5.
 19. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020 May;181(5):1036–1045.e9.
 20. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2020 Jul;34(7):8787–95.
 21. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 Jun;
 22. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jan 1;2020.
 23. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020 Oct;509:220–3.
 24. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine D V, Stukas S, et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 2020 Oct;4(20):4981–9.
 25. Luo J-Q, He F-Z, Luo Z-Y, Wen J-G, Wang L-Y, Sun N-L, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jun;24(6):306–13.
 26. Initiative TC-19 HG. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jun;28(6):715–8.
 27. Casanova J-L, Su HC. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell.* 2020 Jun;181(6):1194–9.
 28. Centro de Investigación Biomédica en Red <https://www.ciberisciii.es/>.
 29. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev.* 2020 Jul;296(1):205–19.
-