



Trabajo de Fin de Grado en Farmacia

**FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN LA
SUSCEPTIBILIDAD Y GRAVEDAD
DE LA COVID-19**

Autora

Noelia Adrián González

Directores

Dra. María del Mar del Pino Yanes

Dra. Esther Herrera Luis

Curso académico 2021/2022

ÍNDICE

ABSTRACT	3
RESUMEN	4
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
• Locus 3p21.31	18
• Gen <i>ABO</i>	19
• Región <i>HLA</i>	20
• Gen <i>OAS</i>	20
• Gen <i>DPP9</i>	20
• Gen <i>TYK2</i>	20
• Gen <i>TMEM189-UBE2V1</i>	21
• Gen <i>IFNAR2</i>	21
• Gen <i>TMPRSS2</i>	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

ABSTRACT

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an emerging pathogen that has caused a global pandemic due to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This disease displays a highly variable clinical picture that ranges from asymptomatic disease to more severe disease such as pneumonia, hypoxia and severe respiratory distress, to the most critical disease with respiratory failure, sepsis, septic shock and/or multi-organ failure that can lead to death. COVID-19 is associated with several risk factors such as distinct ethnicity/race, sex, age, pre-existing comorbidities, and genetics factors. It is likely that a mixture of genetic and non-genetic factors interplays between virus and host genetics, and determines the severity of disease outcome.

In this work, a bibliography search has been carried out in order to identify the most important genes and genetic variants associated with increased susceptibility and severity of COVID-19. Our findings highlight genetic variation in the *ABO*, *HLA*, *OAS*, *DPP9*, *TYK2*, *TMEM189-UBE2V1*, *IFNAR2* and *TMPRSS2* genes, as well as the 3p21.31 locus (harboring *LZTFL1* and *CXCR6*, among others). Moreover, we describe the functional evidence that supports their implication in COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, GWAS, SUSCEPTIBILITY, SEVERITY

RESUMEN

El Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) es un patógeno emergente que ha provocado una pandemia mundial debido a la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Esta enfermedad muestra un cuadro clínico muy variable que comprende desde una enfermedad asintomática a manifestaciones más graves como la neumonía, hipoxia y dificultad respiratoria, o críticas como la insuficiencia respiratoria, sepsis, shock séptico y/o fallo multiorgánico que pueden provocar la muerte. El COVID-19 está asociado con varios factores de riesgo, como distintas etnias/razas, sexos, edad, comorbilidades preexistentes, y factores genéticos. Es probable que la mezcla de factores genéticos y no genéticos interactúe entre la genética del virus y del huésped y determine la gravedad del resultado de la enfermedad.

En este trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar aquellos genes y variantes genéticas más importantes, asociados con una mayor susceptibilidad y gravedad de COVID-19: *ABO*, *HLA*, *OAS*, *DPP9*, *TYK2*, *TMEM189-UBE2V1*, *IFNAR2* y *TMPRSS2*, así como el locus 3p21.31 (que alberga *LZTFL1* y *CXCR6*, entre otros). Además, describimos las evidencias funcionales que apoyan sus implicaciones en la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, GWAS, SUSCEPTIBILIDAD, GRAVEDAD

ABREVIATURAS

AAE	Afroamericanos
ACE 2	Enzima convertidora de angiotensina 2, del inglés <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
AFR	Poblaciones africanas
AMR	Poblaciones americanas mezcladas
ARN	Ácido ribonucleico
CCR	Receptor de quimiocinas CC, del inglés <i>CC Chemokine Receptor</i>
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
CXCR	Receptor de quimiocinas CXC, del inglés <i>CXC Chemokine Receptor</i>
DC-SIGN	Molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas 3 no integrina, del inglés <i>Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin</i>
DMV	Vesículas de doble membrana, del inglés <i>Double Membrane Vesicles</i>
DPP	Dipeptidil Peptidasas, del inglés <i>Dipeptidyl Peptidase</i>
EAS	Asiáticos orientales
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERGIC	Compartimento intermedio retículo endoplasmático-Golgi, del inglés <i>Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment</i>
EUR	Europeos
FiO ₂	Fracción de oxígeno inspirado
GWAS	Estudio de asociación de genoma completo, del inglés <i>Genomewide Association Study</i>
IC95%	Intervalo de confianza de 95%
IFN	Interferón, del inglés interferon
IFNAR	Receptor de interferón alfa y beta, del inglés <i>interferon-alpha/beta receptor</i>
IL-1	Interleucina-1, del inglés <i>interleukin 1</i>
Kb	Kilobases
LAT	Hispanos/Latinoamericanos
LZTFL1	Factor de transcripción de cremallera de leucina tipo 1, del inglés <i>Leucine Zipper Transcription Factor Like 1</i>
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
MID	Poblaciones de Oriente Medio
min	Minutos
mmHg	Milímetro de mercurio
OAS	2'-5'-oligoadenilato sintetasa, del inglés <i>2'-5'-oligoadenylate synthetase</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORF	Marcos de lectura abiertos, del inglés <i>Open Reading Frame</i>
RE	Retículo endoplasmático
PaO ₂	Presión arterial parcial de oxígeno
SARS-CoV-1	Coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave
SAS	Asiáticos del sur
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SLC6A20	Transportador de sodio/iminoácido, del inglés <i>sodium/imino-acid transporter</i>

SNP	Polimorfismo de un único nucleótido, del inglés <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
Sp O ₂	Saturación de oxígeno
TMPRSS2	Proteasa transmembrana serina 2, del inglés <i>Transmembrane protease serine 2</i>
TYK2	Tirosina quinasa 2, del inglés <i>tyrosine kinase 2</i>
µm	Micrómetro (unidad de longitud, una micra es equivalente a una milésima parte de un milímetro)

INTRODUCCIÓN

El coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se originó en Wuhan (China) a finales de 2019 y se propagó rápidamente en todo el mundo, llegando a ser reconocida la situación epidemiológica de pandemia global por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020¹. A fecha de agosto de 2022, el SARS-CoV-2 ha causado el fallecimiento de 6.451.016 millones de personas en todo el mundo, y más de 594 millones de personas contagiadas². En comparación, el coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) han tenido una propagación mucho menor, incluso de forma combinada¹.

El SARS-CoV-2 pertenece al género *Betacoronavirus* y es miembro de la familia *Coronavirinae*, que se caracteriza por su morfología esférica junto con las proteínas que se proyectan a la superficie en forma de punta. Bajo el microscopio electrónico, éstas le otorgan una apariencia de corona, lo cual origina el nombre de coronavirus¹.

Los coronavirus tienen uno de los genomas de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario más grandes con 27–32 kilobases (kb)³. En sentido 5'-3' el genoma, se compone de 14 marcos de lectura abiertos (ORF) (**Figura 1**). Dos tercios (ORF1a/b) codifican 16 proteínas no estructurales (forman el complejo de la replicasa) y el tercio restante codifica 9 proteínas accesorias (regulan la infección, pero no se incorporan al virión) y 4 proteínas estructurales. Las proteínas estructurales comprenden la espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y la nucleocápside (N)^{4,5}.

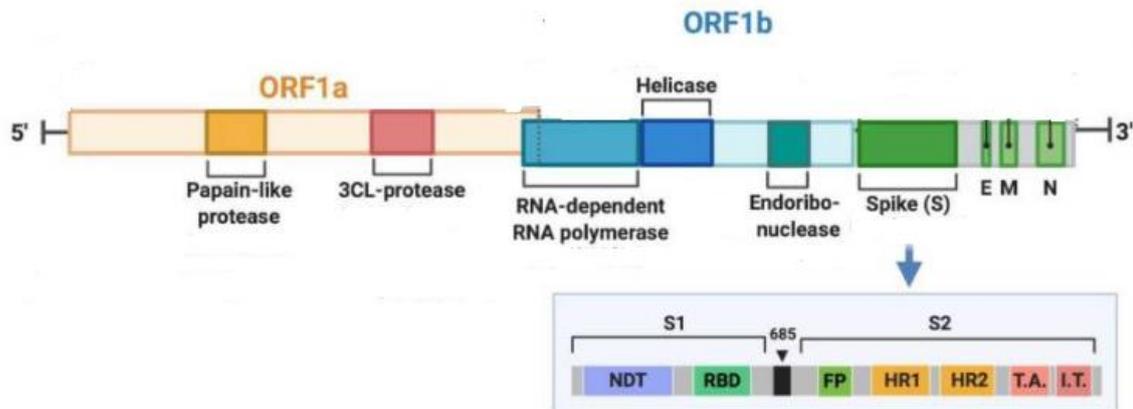


Figura 1. Organización genómica del SARS-CoV-2. Representa ORF1a y ORF1b, que codifican proteínas no estructurales como la proteasa similar a la papaína, la proteasa 3CL, la polimerasa de ARN dependiente de ARN, la helicasa y la endorribonucleasa. También se muestran los genes que codifican proteínas de espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). El cuadro destaca la organización genómica del gen de la espiga (S) que muestra distintos segmentos de codificación de las subunidades S1 y S2. Figura adaptada de Chilamakuri y Agarwal (2021)³.

En la envoltura viral se encuentran embebidas las proteínas S, M y E; mientras que la proteína N interacciona con el ARN viral y se ubica en el núcleo formando la nucleocápside (**Figura 2**). Cada una de estas proteínas va a tener una función: La proteína S es una glicoproteína formada por dos subunidades S1 y S2, cuya función es mediar la entrada viral en las células huésped por medio de la escisión de las subunidades. La proteína M es una glicoproteína estructural más abundante que da forma al virus y es responsable del transporte de nutrientes a través de la membrana celular. La proteína E participa en la liberación de partículas virales de las células huésped y en el ensamblaje durante la patogénesis. La proteína N se une al ARN viral y es necesaria para la estabilidad del ARN durante el ensamblaje viral. La proteína HE (hemaglutinina esterasa), presente en la superficie del virus, es importante para la penetración del virus en la célula hospedadora y en la patogénesis de este^{1,3}.

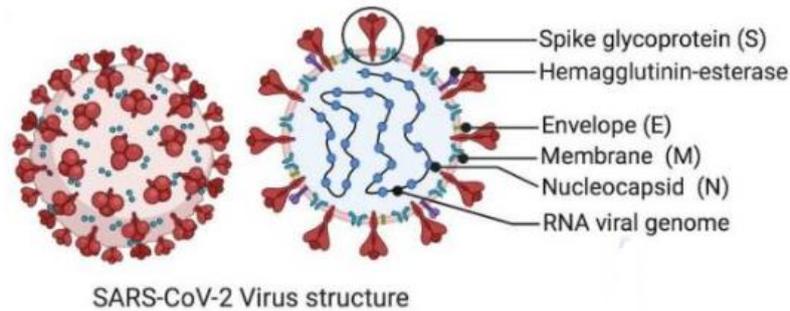


Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2. Representación esquemática de la estructura del virus SARS-CoV-2 y las posiciones de la glicoproteína espiga (S), la hemaglutinina esterasa, la envoltura (E), la membrana (M), la nucleocápside (N) y el genoma viral de ARN. Figura adaptada de Chilamakuri y Agarwal (2021)³.

El ciclo de vida (**Figura 3**) comienza con la entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped por la unión de la proteína S a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en todos los tejidos, pero sobre todo en pulmones, riñones, tronco encefálico, tejido adiposo, corazón, estómago, hígado y mucosa nasal y oral³. La entrada eficiente en la célula huésped depende de la escisión del sitio S1/S2 por las proteasas del huésped como la catepsina L, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y la furina. Esta escisión induce un cambio conformacional en la proteína S que promueve la fusión entre el virus y las membranas celulares y la posterior liberación de ARN genómico viral en el citoplasma. Una vez se libera en el citoplasma, el ARN genómico viral funciona como ARMm y se traduce en las proteínas replicasas (ORF1a/b) que modifican el retículo endoplásmico (RE) para formar vesículas de doble membrana (DMV) donde se produce la transcripción del ARN genómicos y subgenómicos; este último se utiliza como molde para traducir proteínas estructurales y accesorias que se insertan en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) para el ensamblaje del virión. Después del ensamblaje viral, las partículas virales recién formadas se transportan a la superficie celular en vesículas y se liberan por exocitosis^{4,5,6}.

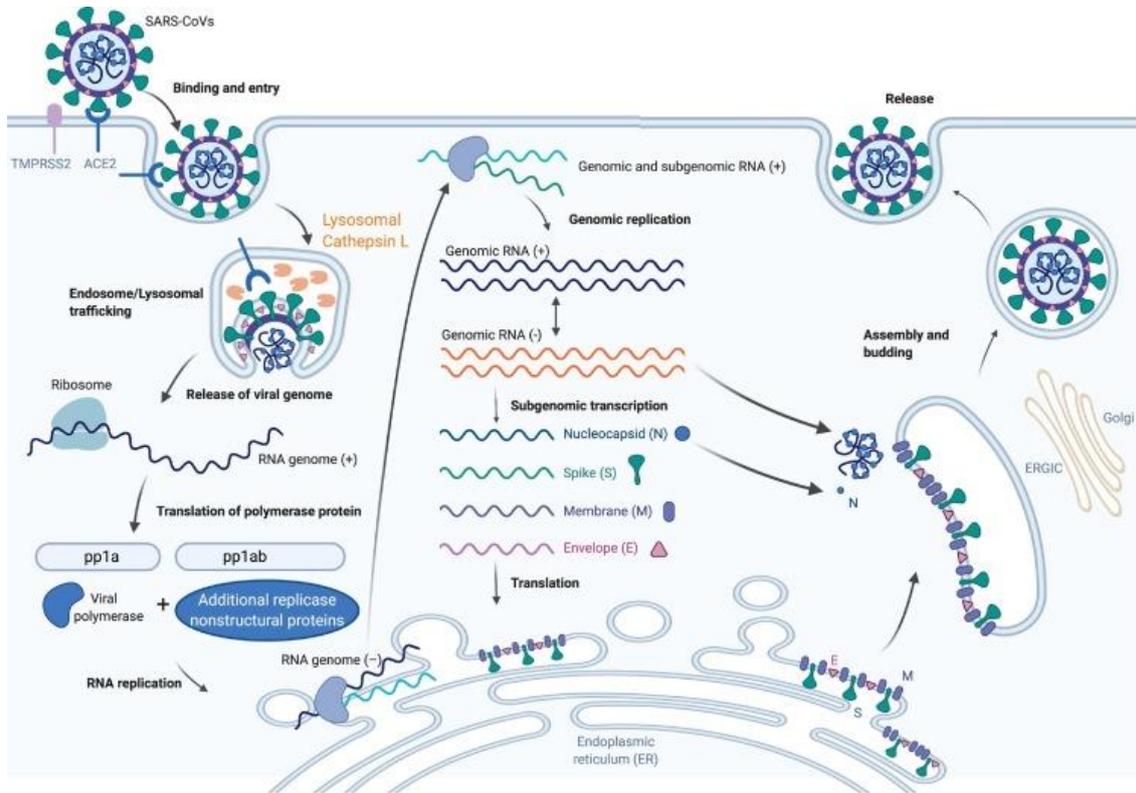


Figura 3. Ciclo de vida del SARS-CoV-2. Figura extraída de Harrison et al. (2020)⁴.

En cuanto a la transmisión del virus, la ruta mayoritaria es mediante el aire por gotas (> 5 micrómetros [μm]) o en forma de aerosoles que contienen las partículas virales. Otra forma de transmisión es persona a persona a través del contacto directo (secreciones mucosas nasales, orales)^{3,4}.

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 son muy heterogéneas, desde ningún síntoma hasta una enfermedad crítica. La infección por SARS-CoV-2 puede ser^{7,8}:

- Asintomática: individuos con prueba virológica positiva, pero sin síntomas compatibles con el COVID-19.
- Enfermedad leve: presentan síntomas como fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, anosmia, ageusia, pero sin dificultad para respirar.
- Enfermedad moderada: evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores con una saturación de oxígeno ($\text{Sp O}_2 \geq 94\%$ en aire ambiente al nivel del mar).
- Enfermedad grave: individuos con disnea y aumento de la frecuencia respiratoria ($\geq 30/\text{minutos}$ [min]), con una $\text{Sp O}_2 < 94\%$ en aire ambiente al nivel del mar, una relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado

($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) < 300 milímetros de mercurio (mmHg), frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min y requieren hospitalización.

- Enfermedad crítica: Individuos que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia multiorgánica^{7,8}.

El agravamiento de la COVID-19 está relacionado con factores genéticos y no genéticos. La edad avanzada y el sexo masculino son considerados factores de riesgo para una mayor gravedad de COVID-19⁹. Un estudio observó que el 83.8% de los hombres afectados por COVID-19 requieren ventilación mecánica y de estos, los individuos de menor edad lograron retirar la suplementación de ventilación con más probabilidades de éxito¹⁰. Incluso, se ha evidenciado que las poblaciones de ascendencia africana o asiática presentan un mayor riesgo de hospitalización, así como de gravedad y mortalidad por COVID-19⁹. Además, las personas que contraen COVID-19 y padecen comorbilidades, tales como hipertensión, diabetes, obesidad o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentan una tasa mayor de mortalidad^{11,12}.

El abordaje de los factores genéticos implicados en la COVID-19 se ha hecho desde múltiples perspectivas. Entre ellas, destacan los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association study*), cuyo objetivo es identificar variantes genéticas asociadas con una enfermedad o un rasgo de interés. Para ello, se realiza un escaneo de la variación genética a lo largo del genoma y se evalúa la asociación de las variantes genéticas con la enfermedad o rasgo de interés mediante procedimientos estadísticos. Las variantes genéticas más comúnmente estudiadas son los polimorfismos de un único nucleótido (SNPs, del inglés *single nucleotide polymorphisms*), que son cambios en la secuencia del ADN de un sólo nucleótido¹³.

OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo ha consistido en realizar una revisión bibliográfica acerca de las variantes genéticas asociadas con la COVID-19 mediante GWAS para recapitular aquellos genes que pudieran presentar una mayor relevancia en la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed¹⁴, utilizando las palabras “GWAS and COVID-19”. El período de búsqueda abarcó los artículos publicados hasta Julio de 2022. A continuación, se filtró los 297 resultados utilizando los criterios de acceso a texto completo y lengua inglesa, lo cual redujo la búsqueda a 262 resultados. Seguidamente, se llevó a cabo una selección utilizando como criterios de inclusión artículos que cubrían la asociación genética con la susceptibilidad y/o la gravedad de la COVID-19. Finalmente, tras la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 4 estudios que abordaron la influencia genética en la gravedad de la COVID-19, 7 estudios que exploran la susceptibilidad junto con la gravedad a la infección por COVID-19. Además, se revisó aquellas referencias de interés citadas en las publicaciones consultadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Numerosos estudios han demostrado la existencia de una asociación entre la arquitectura genética del huésped y la COVID-19. La **Tabla 1** recopila los GWAS de susceptibilidad y gravedad de la COVID-19 que han sido seleccionado para este trabajo, así como las variantes genéticas identificadas, el fenotipo y la población de estudio.

Tabla 1. Características y resultados principales de los estudios de susceptibilidad y/o gravedad de la COVID-19.						
Referencia	Población de estudio	Ascendencia	Grupo genético	Variante genética	Genes implicados	Fenotipo
Ellinghaus et al. (2020) ¹⁵	Pacientes con COVID-19 hospitalizados con insuficiencia respiratoria (requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica) n casos=1.980 n controles=2.381	EUR	3p21.31	rs11385942	<i>SLC6A20</i> <i>LZTFL1</i> <i>CCR9</i> <i>FYCO1</i> <i>CXCR6</i> <i>XCRI</i>	Susceptibilidad
			9q34.2	rs657152	<i>ABO</i>	Gravedad
Wang et al. (2020) ¹⁶	Pacientes con COVID-19 hospitalizados en estado asintomático 7,5%, leve 3,6%, moderado 67,8%, grave 16% y crítico 5,1% n casos=332	EAS	9q34.2	rs657152	<i>ABO</i>	Susceptibilidad
			21q22.3	rs12329760	<i>TMPRSS2</i> <i>GOLGA3</i> <i>DPP7</i> <i>TMPRSS2</i>	Gravedad
			20q13.13	rs6020298	<i>TMEM189-UBE2V1</i>	Gravedad
			15q14	rs200975425	<i>GOLGA8B</i>	Susceptibilidad
			22q11.21	rs200584390	<i>RIMBP3</i>	Susceptibilidad

	Pacientes con COVID-19 hospitalizados n casos=284 n controles 1=301 n controles 2=665		11p15.5	novel missense variant	<i>MUC2</i>	Susceptibilidad
Pairo-Castineira et al. (2021) ¹⁷	Pacientes con COVID-19 en estado crítico en cuidados intensivos n casos=2.244 n controles=8.380	AFR EAS EUR SAS	3p.21.31	rs73064425	<i>LZTFL1</i> <i>CXCR6</i> <i>FYCO1</i> <i>CCR3</i>	Gravedad
			6p22.1	rs9380142	<i>HLA</i>	Gravedad
			6p21.33	rs143334143	<i>CCHCR1</i>	Gravedad
			6p21.32	rs3131294	<i>NOTCH4</i>	Gravedad
			12q24.13	rs10735079	<i>OAS</i>	Gravedad
			19p13.3	rs2109069	<i>DPP9</i>	Gravedad
			19p13.2	rs74956615	<i>TYK2</i> <i>RAVER1</i>	Gravedad
21q22.1	rs2236757	<i>IFNAR2</i>	Gravedad			
Shelton et al. (2021) ¹⁸	Pacientes con COVID-19 hospitalizados, con neumonía y/o soporte respiratorio n casos=1.447 n controles=796.151	EUR LAT AAE	3p.21.31	rs13078854 rs2531743	<i>SLC6A20</i> <i>LZTFL1</i> <i>CCR9</i> <i>FYCO1</i> <i>CXCR6</i> <i>XCRI</i>	Gravedad
			9q34.2	rs9411378	<i>ABO</i>	Susceptibilidad

Andolfo et al. (2021) ¹⁹	Pacientes con COVID-19 hospitalizados n casos=6.406 n controles=902.088	EUR	21q22.1	rs13050728	<i>IFNAR2</i>	Gravedad
			21q22.3	rs3787946 rs9983330 rs12329760 rs2298661 rs9985159	<i>MX1</i> <i>TMPRSS2</i>	Susceptibilidad
Mousa et al. (2021) ²⁰	Pacientes con COVID-19 hospitalizados con SDRA, neumonía, insuficiencia respiratoria (requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica) o shock séptico n casos=453 n controles=157	EUR EAS SAS AMR	2q22.1	rs7605851	<i>THSD7B</i>	Gravedad
			2q24.3	rs7595310	<i>STK39</i>	Gravedad
			5q13.3	rs10507498	<i>PDE8B</i>	Gravedad
			11q14.2	rs72953026	<i>CTSC</i>	Gravedad
			13p14.11	rs10507497	<i>VWA8</i>	Gravedad
			13q33.1	rs599976	<i>METTL21C</i>	Gravedad
			14q22.3	rs10140801	<i>FBXO34</i>	Gravedad
			18p11.31	rs11659676	<i>RPL6P27</i>	Gravedad
	Pacientes con	EAS	3p21.31	rs35044562	<i>LZTFL1</i>	Gravedad

Wu et al. (2021) ²¹	COVID-19 grave n casos=1.072 n controles=3.875		6p21.1	rs1853837	<i>FOXP4-AS1</i>	Gravedad
			9q34.2	rs8176719	<i>ABO</i>	Gravedad
			19q13.11	rs74490654	<i>MEF2B</i>	Gravedad
COVID-19 Host Genetics Initiative (2021) ²²	Pacientes con COVID-19 en estado crítico (requieren asistencia respiratoria o han fallecido)* n casos=6.179 n controles =1.483.780	AFR EAS EUR SAS AMR MID	3p21.31	rs2271616‡	<i>SLC6A20</i>	Susceptibilidad
			3p21.31	rs10490770*†‡	<i>LZTFL1</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			3q12.3	rs11919389‡	<i>ZBTB11</i> <i>RPL24</i> <i>CEP97</i> <i>NXPE3</i>	Susceptibilidad
			6p21.1	rs1886814†	<i>FOXP4</i>	Gravedad
			8q24.13	rs72711165†	<i>TMEM65</i>	Gravedad
			9q34.2	rs912805253†‡	<i>ABO</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			12q24.13	rs10774671*†‡	<i>OAS</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			17q21.31	rs1819040†	<i>KANSL1</i>	Gravedad
			17q21.33	rs77534576*	<i>KAT7</i> <i>TAC4</i>	Gravedad
			19p13.3	rs2109069*†‡	<i>DPP9</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			19p13.2	rs74956615*†	<i>RAVERITYK2</i>	Gravedad
			19q13.33	rs4801778‡	<i>PLEKHA4</i>	Susceptibilidad
			21q22.11	rs13050728*†	<i>IFNAR2</i>	Gravedad

COVID-19 Host Genetics Initiative (2022) ²³	Pacientes con COVID-19 en estado crítico (requieren asistencia respiratoria o han fallecido)* n casos=9.376 n controles=1.776.645	AFR EAS EUR SAS AMR MID	1p21.3	rs148063273‡	<i>EFNA1</i>	Susceptibilidad
			1p21.3	rs67579710*†	<i>THBS3</i>	Gravedad
			3p21.31	rs73062389†‡	<i>SLC6A20</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			3p21.31	rs35508621*†‡	<i>LZTFL1</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			3q12.3	rs17412601‡	<i>NXPE3</i>	Susceptibilidad
			6p21.33	rs111837807*†	<i>CCHCR</i>	Gravedad
			6p21.1	rs41435745*†	<i>FOXP4</i>	Gravedad
			9q34.2	rs505922*†‡	<i>ABO</i>	Gravedad, Susceptibilidad
			11p15.5	rs35705950†	<i>MUC5B</i>	Gravedad
			11p13	rs766826†	<i>ELF5</i>	Gravedad
	12q24.13		rs10774679*†	<i>OAS</i>	Gravedad	
	12q24.33		rs12809318†	<i>FBRSL1</i>	Gravedad	
	17q21		rs61667602†	<i>CRHR1</i>	Gravedad	
	17q21.33		rs77534576†	<i>KAT7</i> <i>TAC4</i>	Gravedad	
	19p13.3		rs2109069*†‡	<i>DPP9</i>	Gravedad, Susceptibilidad	
	19p13.2		rs11085727*†	<i>TYK2</i>	Gravedad	
	19q13.33		rs4801778‡	<i>PLEKHA4</i>	Susceptibilidad	
19q13.33	rs1405655†	<i>NAPSA</i> <i>NR1H2</i> <i>POLD1</i>	Gravedad			
21q22.11	rs13050728*†	<i>IFNAR2</i>	Gravedad			
Casos de infección por COVID-19‡ n casos=125.584 n controles=2.575.347	Xp22.2	rs190509934‡	<i>ACE2</i>	Susceptibilidad		

Kousanathos et al. (2022) ²⁴	Pacientes con COVID-19 en estado crítico de cuidados intensivos n casos=7.491 n controles=48.400	EUR SAS AFR EAS	1p21.3	rs114301457 rs7528026 rs41264915	<i>MUC1 THBS3 EFNA4 TRIM46</i>	Gravedad
			2p16.1	rs1123573	<i>BCL11A</i>	Gravedad
			3p.21.31	rs2271616 rs73064425	<i>LZTFL1 CXCR6 CCR9 XCR1</i>	Gravedad
			6p21.33	rs9271609	<i>HLA-G HLA-DRB1 HLA-DQA1</i>	Gravedad
			11p13	rs61882275	<i>ELF5</i>	Gravedad
			12.q24.3	rs56106917	<i>FBRLS1</i>	Gravedad
			13q34	rs9577175	<i>ATP11A</i>	Gravedad
			19p13.3	rs12610495	<i>DPP9</i>	Gravedad
			19p13.2	rs34536443	<i>TYK2</i>	Gravedad
			21q22.1	rs17860115 rs8178521	<i>IFNAR2 IL10RB IFNAR1</i>	Gravedad
Horowitz et al. (2022) ²⁵	Pacientes con COVID-19 n casos=52.630 n controles=704.016	EUR AFR SAS EAS LAT	3p21.31	rs73064425	<i>LZTFL1</i>	Gravedad
			3p21.31	rs2531743	<i>SLC6A20</i>	Susceptibilidad
			6p21.33	rs143334143	<i>CCHCR1</i>	Gravedad
			9q34.2	rs879055593	<i>ABO</i>	Susceptibilidad
			19p13.3	rs2109069	<i>DPP9</i>	Gravedad
			21q22.1	rs2236757	<i>IFNAR2</i>	Gravedad
			Xp22.2	rs190509934	<i>ACE2</i>	Gravedad

Abreviaciones: AAE: Afroamericanos; AFR: Poblaciones africanas; AMR: Poblaciones americanas mezcladas; EAS: Asiáticos orientales; EUR: Europeos; LAT: Hispanos/Latinoamericanos; MID: Poblaciones de Oriente Medio; SAS: Asiáticos del Sur; n: Número de individuos.

- Locus 3p21.31:

Un GWAS de COVID-19 grave con insuficiencia respiratoria¹⁵ informó de una señal de asociación significativa a nivel genómico en el locus 3p21.31, que abarca seis genes: *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* y *XCR1*. El alelo GA de la variante rs11385942 se asoció con una expresión incrementada del transportador de sodio-iminoácido prolina 1 (SIT1) y del factor de transcripción *LZTFL1*, así como una expresión reducida del receptor de quimiocinas *CXCR6*. Además, la variante rs11385942 se relacionó significativamente con una frecuencia mayor de riesgo de insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica frente a los pacientes que sólo recibieron suplementos de oxígeno, y también con la predisposición de una infección más grave por parte de la población más joven. Asimismo, Wu et al. (2021)²¹ descubrió que el SNP rs35044562 en *LZTFL1* también está asociado con el riesgo de desarrollar una forma grave de COVID-19.

El gen *SLC6A20* se expresa en los neumocitos del pulmón²⁶ y codifica el transportador de sodio-iminoácido prolina 1 (SIT1) que interacciona con ACE2, el receptor de superficie celular para la entrada viral del SARS-CoV-2. Es posible que el aumento de la expresión de *SLC6A20* conduzca a un aumento de los niveles de proteína ACE2 y una mayor captación viral¹⁸.

El gen *LZTFL1* se expresa ampliamente en células epiteliales pulmonares humanas incluidas las células epiteliales ciliadas, que se han identificado como uno de los principales objetivos celulares para la infección por SARS-CoV-2¹⁵. *LZTFL1* está implicado en la ciliogénesis y el tráfico intracelular de proteínas ciliares, lo que puede afectar la función de las células epiteliales de las vías respiratorias²⁷.

También el locus 3p21.31 contiene genes que codifican para receptores de quimiocinas de las familias CC y CXC, específicamente *CCR9* y *CXCR6*²⁸. El gen *CCR9* codifica para un receptor de quimiocinas homeostático e inflamatorio que es expresado por los linfocitos T y los eosinófilos, participa en la regulación del reclutamiento celular y la modulación del proceso inflamatorio durante la infección por virus²⁹. La proteína codificada por el gen *CXCR6* controla la migración celular asociada con el sistema inmunitario mediante el tráfico de células efectoras a los sitios de inflamación, es decir, regula la localización específica de las células T CD8 de memoria residentes en el pulmón, que son fundamentales en la respuesta inmunitaria contra los patógenos respiratorios^{15,18,26,30}.

Se ha sugerido que el haplotipo de riesgo para la COVID-19 en el locus 3p21.3 es heredado de poblaciones neandertales ya que tiene una frecuencia alélica del 30% en asiáticos del sur, del 8% en europeos y del 4% en estadounidenses, pero está prácticamente ausente en africanos y asiáticos orientales³¹.

- Gen *ABO*:

La correlación entre el sistema ABO y la evolución de la COVID-19 ha sido ampliamente investigada. En población europea, se identificó como significativo el SNP rs657152, en el locus el locus 9q34.2, que coincide con el locus del grupo sanguíneo ABO¹⁵. Este estudio mostró que existe un mayor riesgo para las personas con el grupo sanguíneo A (odds ratio [OR]: 1.45; 95% de intervalo de confianza [IC95%]: 1,20–1,75; $p = 1,48 \times 10^{-4}$), y un efecto protector en las personas con el grupo sanguíneo O (OR: 0,65; IC95%: 0,53–0,79; $p = 1,06 \times 10^{-5}$), en comparación con otros grupos sanguíneos¹⁵. Estos resultados son congruentes con efectos de riesgo similar de grupos sanguíneos ABO encontrados en estudios no genéticos anteriores con población proveniente de China³².

Existen varias hipótesis que explican esta asociación: Una de ellas es por la presencia de anticuerpos anti-A en los individuos con grupos O y B, esto conllevaría a una reducción de la interacción de la proteína S del virus con el receptor ACE2 en la superficie celular debido al efecto neutralizante del anticuerpo anti-A que bloquea el sitio de unión (**Figura 4**)³³.

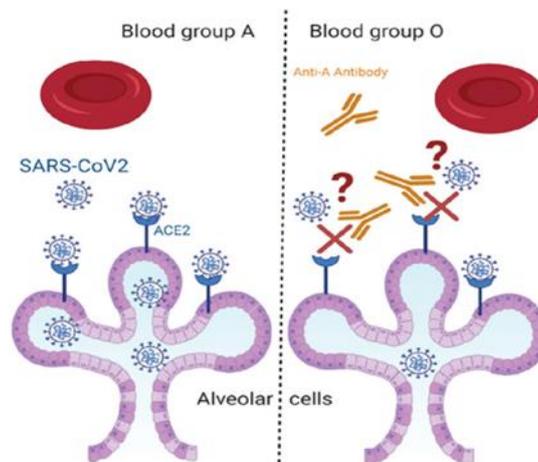


Figura 4. Interferencia del grupo sanguíneo con la adhesión del SARS-CoV-2 a las células huésped. Los anticuerpos anti-A presentes en el plasma en los individuos del grupo O y B se unen a la proteína S del SARS-CoV-2, lo que bloquea la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ACE2, evitando de esta forma la entrada del virus en el epitelio pulmonar. Figura extraída de Shibeeb et al. (2022)³⁴.

Otro de los mecanismos que se plantean es la producción de antígenos glicanos por parte del SARS-CoV-2, es decir, cuando el SARS-CoV-2 exhibe un antígeno glicano

específico que infecta a otro individuo con un grupo sanguíneo diferente, los anticuerpos anti ese antígeno bloquearán la interacción entre la proteína S y el receptor ACE2³⁴. También se ha sugerido, que factores de la coagulación como el factor VIII y el de Von Willebrand expresan antígenos A y B para aumentar su concentración y vida útil, provocando una mayor susceptibilidad a la infección^{34,35}. Otra de las hipótesis que se barajan, es que la variante rs657152 del locus ABO se encuentra asociada con niveles de CD209/DC-SIGN, siendo éste un sitio de unión para SARS-CoV³⁶.

- Región HLA:

El estudio reciente de Kousathanas et al. (2022)²⁴ usó secuenciación del genoma completo en 7.491 pacientes hospitalizados en el Reino Unido con COVID-19 en estado crítico. El alelo *HLA-DRB1*04:01*, localizado en la región del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) alcanzó la significación en todo el genoma. Se cree que este alelo protege contra la infección grave por COVID-19 (OR: 0,80; IC95%: 0,75–0,86; $p = 1,6 \times 10^{-10}$) pero se requiere de más estudios para confirmar estos resultados.

- Gen *OAS*:

Un GWAS en 2.244 pacientes críticos con COVID-19 del Reino Unido¹⁷ detectó la variante rs10735079 como significativa a nivel genómico. Esta variante se encuentra en el locus 12q24.13, donde que se encuentra el grupo de genes de la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OAS). Su papel es la degradación del ARN viral mediante la activación de la RNasa L en la infección viral²⁸.

- Gen *DPP9*:

El polimorfismo rs2109069 es una variante intrónica en el gen que codifica para la dipeptidil peptidasa 9 (*DPP9*), situado en el locus 19p13.3, que se asocia con manifestaciones más graves de la infección por SARS-CoV-2 puesto que se relaciona con la fibrosis pulmonar idiopática. Además, otra dipeptidil peptidasa, específicamente, DPP4, es el receptor de entrada para MERS-CoV^{17,22,25,37}.

- Gen *TYK2*:

Un consorcio internacional para investigar las causas genéticas de la COVID-19²² identificó que la variante principal que se asocia con riesgo de enfermedad crítica y hospitalización por COVID-19, rs74956615T>A en el gen *TYK2* (tirosin kinasa 2), se

correlaciona con la variante sin sentido rs34536443:G>C del mismo locus (19p13.2), que muestra un efecto protector contra las enfermedades autoinmunes^{17,24}.

- Gen *TMEM189-UBE2VI*:

Wang et al. (2020)¹⁶ estudiaron pacientes de la ciudad Shenzhen (China) y revelaron que el SNP intrónico rs6020298 (*TMEM189-UBE2VI*) en la región 20q13.13 sobrepasó el umbral de significación genómica. El componente *TMEM189-UBE2VI* está involucrado en la vía de señalización de la interleucina-1 (IL-1), que se encuentra elevada en pacientes con COVID-19 grave y/o crítico que sufren una elevación de citoquinas. Por tanto, este locus está implicado en la gravedad de la COVID-19 más que en la susceptibilidad a COVID-19. Sin embargo, no se ha descrito una asociación significativa para este locus en población europea, y debido al pequeño tamaño muestral del estudio, se requieren estudios adicionales para validar esta asociación.

- Gen *IFNAR2*:

La variante intrónica rs2236757 en el gen que codifica para el receptor de interferón alfa y beta (*IFNAR2*) se ha asociado significativamente con COVID-19 crítico y una expresión baja de interferón (IFN) tipo 1¹⁷. Otro estudio identificó el SNP rs13050728 como la variante más importante en esta región. El alelo C de rs13050728 se asoció con una menor probabilidad de COVID-19 grave y un aumento expresión de *IFNAR2*²². *IFNAR2* es un componente del receptor de citoquinas en la vía antiviral IFN tipo 1, que es activado por el SARS-CoV-2 y está desregulado en casos de COVID-19 grave²⁵.

- Gen *TMPRSS2*:

Un extensivo estudio del cromosoma 21 utilizando datos de GWAS¹⁹ identificó cinco variantes comunes (rs3787946, rs9983330, rs12329760, rs2298661, rs9985159) en el locus 21q22.3 que mostraron asociaciones con COVID-19 grave. Estas variantes se localizaban en la región que contiene el gen que codifica para la serina proteasa transmembrana 2 (*TMPRSS2*) y el gen que codifica para la proteína de unión a trifosfato de guanosina inducida por interferón Mx1 (*MXI*). Estas variantes eran menos frecuentes entre los pacientes hospitalizados en comparación con los controles. Asimismo, en otro estudio con un número menor de casos¹⁶ describió que la variante sin sentido rs12329760 en *TMPRSS2* era menos frecuente entre los pacientes graves en comparación con el resto

de los pacientes asintomáticos y leves. Esta variante está asociada con la alteración de la valina a metionina en el aminoácido 197 (p.Val197Met), provocando una disminución en la estabilidad de la proteína TMPRSS2 y la unión a ACE2, lo que conlleva una afectación en la entrada del virus en las células. Esto es debido a que TMPRSS2 participa en la escisión de la proteína S en los sitios S1/S2 y S2, que es vital para la fusión³⁸.

CONCLUSIONES

Como resultado de esta revisión bibliográfica, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Los GWAS de susceptibilidad y gravedad de la COVID-19 han revelado variantes genéticas en genes implicados en el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 a través de la interacción con ACE2, o la regulación de la respuesta antiviral o proinflamatoria del huésped, entre otros.
2. La señal del locus 3p21.31, que ha sido la más extensiva y consistentemente replicada en GWAS de susceptibilidad o gravedad de la COVID-19, se sugiere que se hereda de los neandertales.
3. En el sistema ABO, el grupo sanguíneo O ejerce un efecto protector y el grupo sanguíneo A ejerce un efecto de riesgo para la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.
4. A pesar de los avances descritos hasta la fecha, se requieren estudios genéticos y funcionales adicionales para validar algunos de estos descubrimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 2020;9(3):186. doi:10.3390/PATHOGENS9030186
2. World Health Organization. Tablero de la OMS sobre el coronavirus (COVID-19) . Accessed August 23, 2022. <https://covid19.who.int/>
3. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10(2):1-29. doi:10.3390/CELLS10020206
4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/J.IT.2020.10.004
5. Wang YT, Landeras-Bueno S, Hsieh LE, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological Aspects of SARS-CoV-2. *Trends Microbiol.* 2020;28(8):605-618. doi:10.1016/J.TIM.2020.05.012
6. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. *Emerg Top Life Sci.* 2020;4(4):383-390. doi:10.1042/ETLS20200165
7. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2022(5). doi:10.1002/14651858.CD013665.PUB3
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/JAMA.2020.2648
9. Gao Y dong, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428-455. doi:10.1111/ALL.14657
10. Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, et al. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med.* 2020;172:106130. doi:10.1016/J.RMED.2020.106130
11. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0241955
12. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0250602
13. Marees AT, de Kluiver H, Stringer S, et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: Quality control and statistical analysis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2018;27(2). doi:10.1002/MPR.1608
14. PubMed. Accessed September 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
15. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-1534. doi:10.1056/NEJMOA2020283
16. Wang F, Huang S, Gao R, et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. *Cell Discov.* 2020;6(1):83. doi:10.1038/S41421-020-00231-4
17. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature.* 2021;591(7848):92-98. doi:10.1038/S41586-020-

- 03065-Y
18. Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet* 2021 536. 2021;53(6):801-808. doi:10.1038/s41588-021-00854-7
 19. Andolfo I, Russo R, Lasorsa VA, et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19. *iScience*. 2021;24(4):102322. doi:10.1016/j.isci.2021.102322
 20. Mousa M, Vurivi H, Kannout H, et al. Genome-wide association study of hospitalized COVID-19 patients in the United Arab Emirates. *EBioMedicine*. 2021;74. doi:10.1016/J.EBIOM.2021.103695
 21. Wu P, Ding L, Li X, et al. Trans-ethnic genome-wide association study of severe COVID-19. *Commun Biol*. 2021;4(1):1034. doi:10.1038/S42003-021-02549-5
 22. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472-477. doi:10.1038/S41586-021-03767-X
 23. COVID-19 Host Genetics Initiative. A first update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2022;608(7921):E1-E10. doi:10.1038/S41586-022-04826-7
 24. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*. 2022;607(7917):97-103. doi:10.1038/S41586-022-04576-6
 25. Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nat Genet*. 2022;54(4):382-392. doi:10.1038/S41588-021-01006-7
 26. Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*. 2021;45(6):1158-1174. doi:10.1002/CBIN.11572
 27. Wei Q, Chen ZH, Wang L, et al. LZTFL1 suppresses lung tumorigenesis by maintaining differentiation of lung epithelial cells. *Oncogene*. 2016;35(20):2655-2663. doi:10.1038/ONC.2015.328
 28. Kotsev SV, Miteva D, Krayselska S, et al. Hypotheses and facts for genetic factors related to severe COVID-19. *World J Virol*. 2021;10(4):137. doi:10.5501/WJV.V10.I4.137
 29. Yao Y, Ye F, Li K, et al. Genome and epigenome editing identify CCR9 and SLC6A20 as target genes at the 3p21.31 locus associated with severe COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):85. doi:10.1038/S41392-021-00519-1
 30. Kasela S, Daniloski Z, Bollepalli S, et al. Integrative approach identifies SLC6A20 and CXCR6 as putative causal genes for the COVID-19 GWAS signal in the 3p21.31 locus. *Genome Biol*. 2021;22(1):242. doi:10.1186/S13059-021-02454-4
 31. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. 2020;587(7835):610-612. doi:10.1038/s41586-020-2818-3
 32. Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv*. 2020;73(2):328-331. doi:10.1101/2020.03.11.20031096
 33. Guillon P, Clément M, Sébille V, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085-1093. doi:10.1093/GLYCOB/CWN093
 34. Shibebe S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19

- susceptibility and severity: a review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(1):70. doi:10.1016/J.HTCT.2021.07.006
35. Murray GP, Post SR, Post GR. ABO blood group is a determinant of von Willebrand factor protein levels in human pulmonary endothelial cells. *J Clin Pathol.* 2020;73(6):347-349. doi:10.1136/JCLINPATH-2019-206182
 36. Katz DH, Tahir UA, Ngo D, et al. Proteomic Profiling in Biracial Cohorts Implicates DC-SIGN as a Mediator of Genetic Risk in COVID-19. *medRxiv.* Published online June 11, 2020:2020.06.09.20125690. doi:10.1101/2020.06.09.20125690
 37. Made CI van der, Netea MG, Veerdonk FL van der, Hoischen A. Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19. *Genome Med.* 2022;14(1):96. doi:10.1186/S13073-022-01100-3
 38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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. doi:10.1016/J.CELL.2020.02.052