

Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19

Genetic variability in the case of COVID-19 infection

La enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19), que produce el síndrome respiratorio agudo grave ocasionado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha sido sin duda el brote más desafiante en relación con los brotes anteriores que involucraron al síndrome respiratorio agudo grave producido por el coronavirus (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio oriental ocasionado por el coronavirus (MERS-CoV). Entre las enseñanzas que la actual pandemia nos deja, es su alta transmisión y las grandes variaciones en la gravedad de la enfermedad, por lo que la variabilidad genética puede influir en la respuesta inmune y la gravedad de los síntomas.¹ Es por ello, que se presentan los aspectos genéticos estudiados en la actualidad que pueden influir en las diferentes formas de presentación del SARS-CoV-2.

Uno de los aspectos a describir inicialmente son los polimorfismos genéticos del gen *ACE2* (OMIM 300335), que codifica el receptor celular para el COVID-19. Las variantes alélicas de este gen pueden influir en la unión de la proteína con el virus y la posterior invasión a la célula. Igualmente, los polimorfismos en las proteasas celulares pueden facilitar la entrada del virus a la célula, como la furina y el *TMPRSS2*, una proteasa de serina transmembrana 2.¹ Las variantes de esta última han sido igualmente sugeridas en la gravedad de la infección.² Por ejemplo, un estudio realizado en ~ 81 000 genomas humanos encontró que el polimorfismo de *ACE2* p.Arg514Gly presente en la población africana/afroamericana estuvo asociado con afecciones cardiovasculares y pulmonares y el p.Val160Met (rs12329760) en *TMPRSS2*, son candidatos potenciales para la susceptibilidad genética diferencial al COVID-19, así como para factores de riesgo, incluidos como el cáncer y el alto riesgo en pacientes masculinos.³ Por otra parte, las variantes en el gen *ACE2* como K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L y D509Y tienen afinidad para unirse al SARS-CoV-2 y pueden desempeñar un papel en la resistencia a COVID-19. Sin embargo, estas variantes son muy infrecuentes.⁴

Por otra parte, se ha sugerido una posible asociación entre la variabilidad genética en los genes de la clase I del complejo mayor de

histocompatibilidad, la cual está conformada por el antígeno leucocitario humano (HLA A, B y C). Específicamente, el producto del gen *HLA-B*46:01* presenta menor número de sitios de unión de péptidos del COVID-19, lo que significa que las personas con este alelo pueden ser más vulnerables, debido a la capacidad reducida para la presentación del antígeno viral a las células inmunes. Por el contrario, se ha identificado que la proteína codificada por el gen *HLA-B*15:03* tiene una mayor capacidad para presentar péptidos altamente conservados, que se comparten entre los coronavirus humanos comunes,⁵ permiten la inmunidad cruzada de células T protectoras,⁵ por lo que los portadores de este genotipo pueden ser más propensos a desarrollar inmunidad.⁵ Estos resultados han sido demostrados en estudios previos ante el SARS-CoV.⁵ Otra investigación ha demostrado que los genes *HLA-Cw*1502* y *DRB1*0301* pueden ser los factores de resistencia en la infección por SARS-CoV. Por otro lado, *HLA-B*0703*, ha mostrado un aumento significativo en el grupo de pacientes con SARS-CoV.⁶ Por lo tanto, las asociaciones entre el genotipo del HLA y la gravedad de la enfermedad pueden extenderse a otros virus no relacionados. Posterior al desarrollo de una vacuna, las personas con tipos de HLA de alto riesgo deberán tener prioridad para la inmunización.⁵

Además, los genes que regulan el receptor *Toll-like*, las vías del complemento y las rutas inflamatorias inducidas por la tormenta de citoquinas parecen subyacer a la gravedad de COVID-19, y dichos genes podrían representar la tercera opción, posterior a los ya comentados genes *ACE2* y *HLA*.⁷

Por otra parte, se encuentra el complejo ADF/cofilina, donde el ADF es el factor de despolimerización de actina, codificado por el gen *DSTN* (OMIM 609114) y la cofilina es una proteína moduladora de actina, la cual se encuentra codificada por los genes *CFL1* (OMIM 601442) y *CFL2* (OMIM 601443). En etapas iniciales de la infección viral, se produce la hiperactivación de la cofilina y polimerización ineficiente de la actina. Es por ello, que variantes alélicas en estos tres genes, así como en el ya comentado gen *ACE2*, deben ser estudiados, ante el amplio espectro de fenotipos exhibidos por el SARS-CoV-2.¹

Los estudios de asociación genómica completa (GWAS), delinearon factores genéticos en el huésped que contribuyen a una presentación grave caracterizada por insuficiencia respiratoria, en pacientes españoles e italianos y se analizaron 8 582 968 polimorfismos de un solo nucleótido, y se realizó un metanálisis de los dos paneles de casos y controles. Las asociaciones de replicación cruzada detectaron asociaciones con rs11385942 en el locus 3p21.31 y con rs657152 en el locus 9q34.2, las cuales fueron significativas a nivel del todo el genoma. En la primera, la señal de asociación abarcó los genes *SLC6A20* (OMIM 605616), *LZTFL1* (OMIM 606568), *CCR9* (OMIM 604738), *FYCO1* (OMIM 607182), *CXCR6* (OMIM 605163), y *XCR1* (OMIM 60055). Por su parte, en el locus 9q34.2 coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO (OMIM 616093). El análisis específico del grupo sanguíneo mostró un mayor riesgo en el grupo sanguíneo A, que en otros grupos sanguíneos y un efecto protector en el grupo sanguíneo O en comparación con otros grupos sanguíneos.⁸ No obstante, otro estudio arrojó que los pacientes con grupos sanguíneos B y AB tenían más probabilidades de dar positivo a la infección, y el O tenía menos probabilidades de serlo. Por su parte los pacientes Rh + tenían más probabilidades de dar positivo.⁹

Comprender la susceptibilidad genética a la infección y a su gravedad, aún está apenas en sus inicios. La secuenciación de genomas en pacientes seleccionados podría encontrar diferencias de variante de un solo nucleótido en genes posiblemente relevantes o regiones genómicas en los grupos afectados y asintomáticos.¹ La comunidad científica está tratando de abordar este problema combinando esfuerzos de investigación utilizando bases de datos genéticas existentes para convertirla en áreas activas de investigación. El esclarecimiento de la genómica y las vías genéticas relacionadas con la susceptibilidad de la infección podría ayudar a los médicos a lidiar ante posibles futuros rebrotes de esta pandemia.¹

Aún quedan preguntas sin respuestas sustanciales sobre el papel de la variabilidad genética individual en la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. Presumimos que los genotipos de HLA individuales pueden inducir diferencialmente la respuesta antiviral mediada por células T y podrían alterar potencialmente el curso de la enfermedad y su transmisión.⁵

Es de esperar que los aspectos genéticos involucrados en la susceptibilidad y pronóstico en la infección producida por el COVID-19 sean multifactoriales, y la sumatoria de todos estos hallazgos aportados por la comunidad científica internacional, sirvan para la mejor comprensión de estos aspectos, y poder brindar especial apoyo a los individuos que presenten mayor susceptibilidad y riesgos.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a

Prof. Dr. Antonio Cárdenas Tadich^a

Dr. Michele Callea^b

- a. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.
- b. Unidad Operativa de Odontostomatología, Ospedale Gesù, Roma, Italia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.304>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.304>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Callea M. Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):304-305.

REFERENCIAS

1. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics*. 2020;14(1):17.
2. 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;15(11):10087-98.
3. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an *ACE2* and *TMPRSS2* polymorphism analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):216.
4. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, et al. Human *ACE2* receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*. 2020;10.1101/2020.04.07.024752
5. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood M, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol*. 2020; 94(13):e00510-20.
6. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, Lak M, Ranjbar R. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol*. 2020;10.1002/jcp.29868.
7. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020;10.1096/fj.202001115R.
8. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283.
9. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *MedRxiv*. 2020.03.11.20031096.