

REVISIÓN

LOS GENES DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR COVID-19

THE GENES TO COVID-19 SUCEPTIBILITY

Antonio López Farré

Profesor Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Académico Correspondiente Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Comorbilidades;
COVID-19;
Células huésped;
Polimorfismos
Genéticos;
Polimorfismos de un
único nucleótido.

Keywords:

Comorbidities;
COVID-19;
Genetic
Polymorphisms;
Host cells;
Single nucleotide
polymorphisms.

Resumen

El COVID-19 está afectando de forma muy diferentes a las personas. Entre esta variabilidad en la susceptibilidad a COVID-19 se encuentran personas infectadas que sin embargo sintomatológicamente se encuentran o no afectadas o si tienen síntomas estos son muy leves. En otras infecciones virales, se ha demostrado la existencia de polimorfismos genéticos que modifican la susceptibilidad a la infección viral y a sus síntomas. En el caso del COVID-19 también se han identificados polimorfismos genéticos en diferentes proteínas relacionadas con la interacción e internamiento del COVID-19 en la célula huésped. Estos polimorfismos genéticos en genes que codifican para proteínas como ACE1, ACE2, CD140 o TMPRS han sido ya asociados con mayor facilidad del virus para infectar a la célula, pero también de resistencia a la infección. Es evidente que además de la variabilidad genética de las proteínas relacionadas con la interacción COVIDS-19 célula huésped, también será importante los polimorfismos genéticos que se localicen en genes relacionados con las consecuencias patológicas promovidas por la infección por COVID-19, como pueden ser genes relacionados con el sistema de la trombo-coagulación o de la respuesta inflamatoria. Además, la influencia de otros factores como el estilo de vida, el ejercicio físico, pero también las comorbilidades pueden influir en la infección por COVID-19 regulada genéticamente.

Abstract

COVID-19 is affecting people in very different ways. Among this variability in the susceptibility to COVID-19 some infected people will remain non-symptomatically affected or if they have symptoms, these will be very slight. In other viral infections, the existence of genetic polymorphisms that modify the susceptibility to viral infection and its symptoms has been demonstrated. In the case of COVID-19, genetic polymorphisms have also been identified in different proteins related to the interaction and internament of COVID-19 in the host cell. These genetic polymorphisms identified as single nucleotide polymorphism in genes encoding proteins such as ACE1, ACE2, CD140 or TMPRS have already been associated with greater ease of the virus to infect the cell, but also for infection resistance. It is evident that, the genetic variability of the proteins related to the COVIDS-19-host cell interaction is important, however, it could be also important the existence of genetic polymorphisms located in genes related to the pathological consequences promoted by COVID-19 infection, such as genes related to the thrombo-coagulation system or the inflammatory response. In addition, the influence of other factors including life-style, physical exercise but also co-morbidities may modely genetic-mediated COVID-19 infection.

INTRODUCCIÓN

“Durante la Segunda Guerra Mundial, los Aliados analizaron los impactos que las defensas antiaéreas alemanas producían sobre sus aviones. Pensaron entonces reforzar esas zonas para hacer más resistentes a los aviones. Pero un matemático, Abraham Wald llegó a una conclusión diferente. La localización de los impactos, en forma de agujeros, producidos

por las balas solo los habían estudiado en aquellos aviones que pudieron regresar a su base de origen. Es decir, las áreas que debían ser reforzadas serían justamente aquellas que no habían recibido impactos, porque esos serían con probabilidad los lugares que permitirán que los aviones continuaran en vuelo. Este fenómeno se llamó “sesgo de supervivencia.”

El 2 de Febrero de 2020 con 3.711 personas a bordo del transatlántico Diamond Princess fueron confinados

Autor para la correspondencia

Antonio López Farré

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ajlf@telefonica.net

cuando el 19% de las personas (699) fueron infectados por COVID-19. Esta fue la primera oportunidad de analizar como evoluciona el COVID-19 en un ambiente aislado, pero también sirvió para detectar que inicialmente el 17,9% del pasaje, posteriormente se recalcularía hasta un 39,9%, eran personas infectadas por COVID-19 pero asintomáticas. Este porcentaje de personas infectadas por COVID-19 se ha mantenido y observado en todas las poblaciones afectadas por el virus. Así, podemos destacar que en la zona del Véneto en Italia, entre el 50%-60% de los infectados mostraron pocos o ningún síntoma. Entre los 565 japoneses evacuados desde Wuhan, el 31% de los infectados eran asintomáticos. En el Who Study on Global AGEing and Adult Health, el 80% de los infectados sufrieron síntomas ligeros o no tenían síntomas (1). Ante todas las observaciones, las preguntas que surgen es ¿cuáles son los sesgos de supervivencia para COVID-19? ¿Podría ser que en nuestro ADN estén algunas de las claves de resistencia al COVID-19?

Es decir, las hipótesis relacionadas con este razonamiento serían:

1. Podrían existir genes o variantes genéticas involucrados en la resistencia o sensibilidad al COVID-19.
2. Podrían existir mecanismos genéticos de resistencia y sensibilidad al COVID-19 que definan la evolución de los pacientes una vez que estos hayan sido infectados.

Lo primero que tenemos que valorar es si realmente estas dos hipótesis podrían ser factibles en su veracidad.

INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN LAS INFECCIONES VIRALES

Recurriendo a la literatura científica, podemos vislumbrar que se han identificado variantes genéticas que puedan alterar las posibilidades de contraer una enfermedad infecciosa. Así por ejemplo, una mutación en el gen CCR5 (CC-quimioquina 5) se ha identificado como protectora para la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). También se han identificado otras variantes que puedan afectar la evolución del paciente positivo para VIH. Otro ejemplo, son los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) que influyen en la respuesta inmune y que pueden explicar por qué algunas personas eliminan espontáneamente la infección por el virus de la hepatitis C, mientras que en otras se establece como enfermedad crónica.

Una vez conocido que para otros virus si parece tener influencia la genética en relación a las sensibilidades a la infección, entonces, tenemos que conocer que se ha avanzado en el conocimiento de la relación de variantes genéticas con la susceptibilidad a la infección por COVID-19. En primer lugar hay que señalar que existen algunos modelos en silicio prediciendo la predisposición genética a la infección por COVID-19.

Estos modelos han definido:

1. Variantes comunes en múltiples locis que tienen un efecto débil-modulando en la sensibilidad a la infección.
2. Variantes en uno o varios genes capitales para la infección del virus y/o para favorecer la replicación en la célula infectada.
3. Las variantes en estos genes tendrían un impacto mayor si existen comorbilidades en la persona.
4. Variantes genéticas que podemos definir como raras que sin embargo tengan efectos importantes sobre un aumento de la sensibilidad a la infección por COVID-19.
5. La existencia de interacciones ambientales con los genes incluyendo en este apartado el tabaquismo.

LA GENÉTICA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Para realmente conocer la importancia de la genética a la sensibilidad a la infección por COVID-19, primero deberíamos conocer los mecanismos de infección que utiliza el virus. El virus COVID-19, también nombrado como SARS-COV-2, utiliza una serie de proteínas localizada en la membrana de las células humanas. La primera de estas proteínas, y probablemente hasta la fecha la más estudiada, es la proteína ACE2 (2). La proteína ACE2 se expresa en la membrana celular y el virus se adhiere a ella para comenzar la infección.

La proteína ACE2 transforma la angiotensina I en angiotensina 1-9 y posteriormente esta se convertirá en la angiotensina 1-7. También la proteína ACE2 puede la angiotensina II en angiotensina 1-7. (Figura 1).

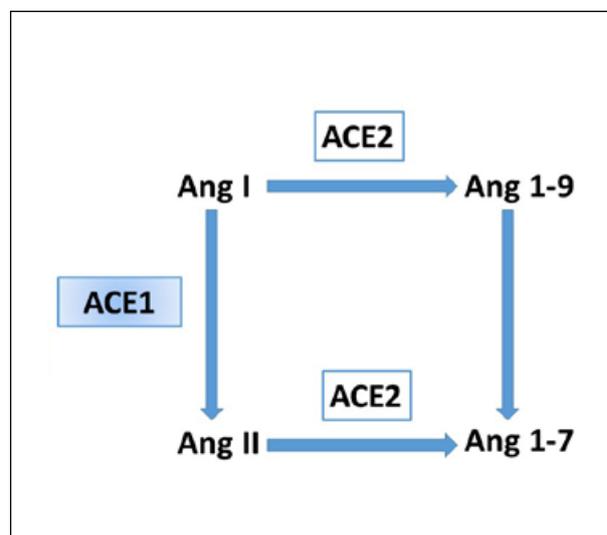


Figura 1. Angiotensinas derivadas de la actividad ACE1 y ACE2.

La actividad ACE2, debido fundamentalmente a la formación de angiotensina 1-7 se ha relacionado con la reducción de la vasoconstricción, reducción de hipertrofia, reducción de fibrosis, reducción de aterosclerosis, aumento de la natiuresis y aumento de la diuresis. Entre otras células, la presencia de ACE2 se ha identificado en las células de origen epitelial (pulmón, intestino, endotelio, mucosa de cavidad oral) y también testículos. También se han identificado múltiples SNPs (del inglés Single Nucleotide Polymorphisms), es decir variantes de un único nucleótido en la secuencia de un gen, en el gen que codifica para ACE2 asociados a la mayor o menor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial (3,4).

En relación con la infección por COVID-19, se han identificado múltiples polimorfismos del gen ACE2 potencialmente asociados a la infección por COVID-19 (5).

Estos polimorfismos se han identificado algunos nonsense, es decir que producen un colon de terminación, generando una proteína ACE2 aberrante. Esto, en principio, aumentaría la probabilidad en las personas con polimorfismos ACE2 nonsense de obtener una resistencia mayor a la infección por COVID-19. En este sentido, polimorfismos en el gen ACE2 como S19p, E23K, T27A, N64K, H378R o Q102P, por nombrar algunos, aumenta la susceptibilidad a infección por COVID-19. Sin embargo, polimorfismos como K31R, N33I, H34R, G326E, Q388L ó D509Y, se relacionaron con una menor capacidad de unión de COVID-19

Podríamos preguntarnos entonces, si el gen ACE2 y sus variantes genéticas parecen tener tanta importancia en la mayor o menor susceptibilidad a la infección por COVID-19, que se sabe de ACE1. Existen algunos datos en la literatura sobre la influencia de variantes genéticas del ACE1 con la infección por COVID-19. El gen ACE1 tiene dos variantes alélicas principales, una consiste en una delección (variante alélica D) y otra una inserción (variante alélica I). En el trabajo publicado por Delanghe y cols en Clinical Chemical Acta (2020) se sugiere que los pacientes con genotipo DD, que se acompaña de concentraciones plasmáticas y celulares mayores de actividad de la enzima convertidora de angiotensina I, y de una mayor concentración local de angiotensina II, se asoció a una menor infección por COVID-19 (5). Aunque este hecho tenga alguna relación con la capacidad vasoconstrictora de la angiotensina II y con una menor permeabilidad endotelial debido a este vasoconstrictor. En la infección por COVID-19, no solamente participa la proteína ACE2. Hay otras proteínas que al parecer utiliza el virus para penetrar en las células que va a infectar. Una de estas proteínas es la proteína TMPRSS2. La proteína TMPRSS2 es una proteasa transmembrana de Serina 2, que se expresa en células como las endoteliales. Esta proteína coopera con ACE2 para que el virus infecte la célula huésped ya que el resultado de esta cooperación es la fusión de la membrana viral con la del huésped. En concreto, TMPRSS2 estimula la proteína S (spike) del virus (Figura 2).

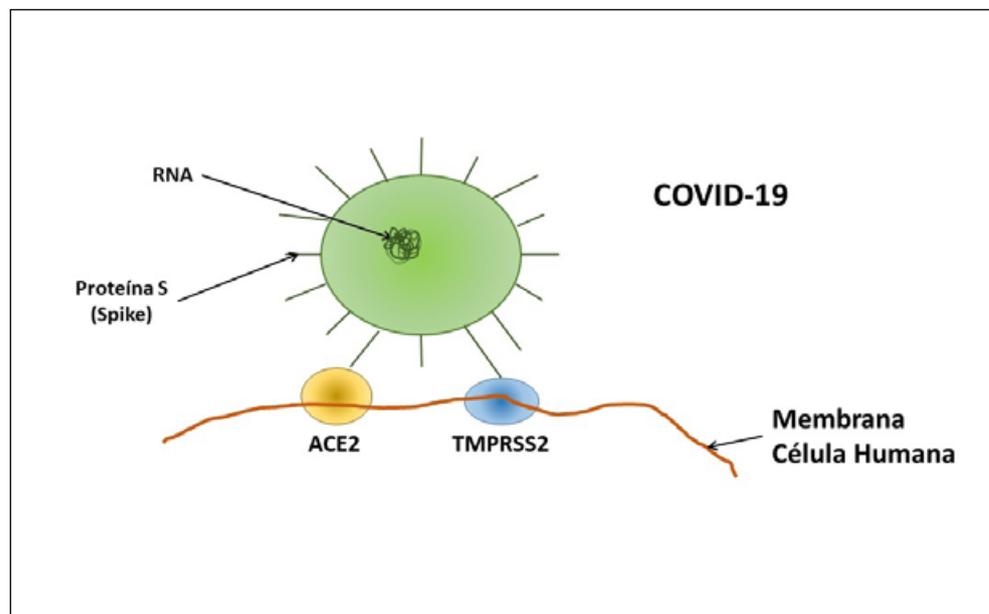


Figura 2. La proteína ACE2 y TMPRSS2 cooperan para que el virus COVID-19 se fusione con la membrana de la célula huésped.

al ACE2 y, por lo tanto, a una mayor resistencia a la infección. En este sentido, se han establecido tres polimorfismos genéticos especialmente relacionados con la mayor estabilización de la proteína ACE2 y por lo tanto, con una mayor susceptibilidad a la infección. Estos polimorfismos son Asn720Asp, Lys26Arg y Gly211Arg. El polimorfismo Asn720Asp parece ser muy raro en la población asiática y sin embargo es muy frecuente en Italia y en otros países europeos (5).

En las investigaciones realizadas sobre el gen TMPRSS2, se han descrito alrededor de 68 variantes en este gen que podrían estar asociadas a la diferente susceptibilidad genética del COVID-19 (6). Un dato interesante es que en el gen TMPRSS2 se han identificado variantes genéticas asociadas al cáncer de próstata, lo que podría también vincularse a que la relación oncológica de TMPRSS2 podría también estar asociada a la diferente suscepti-

bilidad de algunos pacientes oncológicos a la infección COVID-19. Es evidente que son necesarios más estudios para desentrañar la veracidad de esta hipótesis.

Otra proteína relacionada con la infección de la célula huésped por COVID-19 es la proteína CD147. La proteína CD147, también conocida Basigin o EMMPRIN se ha identificado aumentada en pacientes asmáticos y en pacientes diabéticos. Esta proteína alcanzó una gran relevancia en la infección por el parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum* ya que actúa como receptor de este parásito para la infección de los eritrocitos.

Se ha identificado algún polimorfismo de sustitución de un nucleótido simple en el gen que codifica el CD147 asociados con el nivel de expresión de esta proteína (7). Así en el polimorfismo Rs859 los portadores del alelo A se relacionaron con una mayor expresión de CD147 que los portadores del alelo T. Sin embargo, a pesar de la identificación de la implicación de CD147 en la infección por COVID-19, en nuestro conocimiento no se han publicado polimorfismos genéticos del gen que codifica para CD147 en relación con la susceptibilidad a la infección por COVID-19. Si parece interesante señalar que mientras que ACE2 y TMPRSS2 se expresan en lugares donde existen células epiteliales como el pulmón, riñón y la piel además del endotelio por poner algunos ejemplos, CD147 se expresa tanto en células epiteliales y en células del sistema inmune.

RESUMEN

Un número importante de polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad o resistencia a la infección por COVID-19 han sido identificadas. El foco de la investigación se ha centrado en los genes que codifican las proteínas relacionadas con el proceso inicial de interacción e internalización del COVID-19 sobre la célula huésped. No obstante, es ineludible que queda mucho camino por recorrer y que el análisis genético de la susceptibilidad al COVID-19 no solamente debe quedarse en el proceso de la infección per se, sino también en el conocimiento de todos los mecanismos que la célula huésped ve afectada una vez la infección se ha producido.

Esto es probablemente de especial importancia para comprender y aprender el por qué de la existencia de personas asintomáticas a pesar de estar infectadas. Es decir, el proceso de la infección ha ocurrido en ellos, pero sus consecuencias deletéreas celulares no.

Volviendo al inicio de este resumen, podemos quizás hipotetizar que el sesgo de supervivencia genética para COVID-19 se encuentra en genes como TMPRSS2, CD147, ACE2 pero seguramente también con genes que regulan la respuesta inflamatoria del paciente que avisa al sistema inmune en el reconocimiento del patógeno como los receptores Toll. En concreto, recientemente se ha publicado la existencia de una alteración

genética en el gen TLR7 que produce niveles menores de TLR7 y que se ha asociado en algunos pacientes con un peor pronóstico una vez fueron infectados por el virus. También genes relacionados con el proceso de la trombocoagulación, proceso que más frecuentemente se ha relacionado con el mal pronóstico, y en muchos casos con el fallecimiento de los pacientes infectado por COVID-19, podrían tener influencia en el desarrollo de la enfermedad en pacientes positivos para COVID-19. Evidentemente toda esta influencia genética vendrá de alguna manera modulada por las características clínicas del paciente, por la edad y género y por las comorbilidades y hábitos de vida de estos entre otros factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO | Novel Coronavirus – China (WHO, 2020). <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
2. 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.
3. Initiative C-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;28(6):715–718
4. Benetti E, Tita R, Spiga O et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Human Genetic*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0691-z>
5. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020; 505: 192–193.
6. Hou Y, Zhao J, Martin W et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine*. 2020; 18:216–223.
7. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;1:434–440.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

López-Farré A.

Los genes de la susceptibilidad a la infección por Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 117 – 120

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev04