

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2021**

**Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

Revisión sistemática sobre marcadores genéticos del huésped asociados  
con predisposición a peor evolución de COVID-19

Host genetic markers associated with severe COVID-19: A systematic  
review

***Alumno:***

***Matías Butti***

*matias.butti@alumnos.uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

***Tutor:***

***Esteban Grzona***

*Esteban.Grzona@uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

# Revisión sistemática sobre marcadores genéticos del huésped asociados con predisposición a peor evolución de COVID-19

## Host genetic markers associated with severe COVID-19: A systematic review

Autores: Butti M, Grzona E

### Resumen

**Antecedentes:** La severidad de COVID-19 depende de múltiples factores. Del mismo modo que en cualquier fenotipo multigénico-multifactorial, la genética no es determinante en esta predicción pero sí puede brindar información accionable. No hay un consenso aún sobre cuáles son los marcadores genéticos de utilidad pero sí hay varios estudios que postulan diferentes hipótesis, reconociendo la importancia de incluir la genética entre las variables que predicen riesgo de cuadros graves. **Objetivo:** El objetivo del estudio es realizar una revisión sistemática que resuma los proyectos/estudios realizados y los marcadores postulados con el fin de establecer si actualmente es posible su uso en la práctica clínica. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed. El criterio de inclusión fue estudios de pacientes COVID-19 con secuenciación de marcadores genéticos germinales de interés. Los estudios seleccionados debían incluir un grupo de pacientes que desarrollaron formas graves de la enfermedad. **Resultados:** Se incluyeron 14 estudios que cumplieron los criterios y que involucran a 4604 individuos. Los marcadores postulados abarcan 37 genes. **Conclusión:** El análisis realizado evidencia múltiples marcadores que podrían estar correlacionados con peor evolución de COVID-19; sin embargo se detectó gran heterogeneidad en los resultados lo cual no permite aún la traslación a la clínica. **Palabras claves:** predisposición genética, COVID-19, biología computacional, genómica, Estudio de asociación del genoma completo

### Abstract

**Background:** The severity of COVID-19 depends on multiple factors. In the same way as any other multigenic-multifactorial phenotype, genetics is not determinant but it can provide actionable information. There is no consensus yet on which the useful genetic markers are, but there are several studies that postulate different hypotheses, recognizing the importance of including genetics among the variables that predict risk of severe conditions. **Objective:** The objective of the study is to carry out a systematic review that summarizes the projects / studies carried out and the postulated markers, in order to establish whether their use in clinical practice is currently possible. **Materials and methods:** A comprehensive search in Pubmed was done. The inclusion criteria were studies of COVID-19 patients that have been sequenced to get germline genetic markers of interest. The selected studies had to include a group of patients who developed severe forms of the disease. **Results:** 14 studies that met the criteria were included, involving 4604 patients. The postulated markers span 37 genes. **Conclusion:** The analysis carried out shows multiple markers that could be correlated with worse evolution of COVID-19; however, great heterogeneity was detected in the results, which does not allow transfer to the clinic yet. **Keywords:** Genetic Predisposition to Disease, COVID-19, Computational biology, genome, Genome-Wide Association Study

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 un elevado número de individuos contrajeron neumonía en la ciudad de Wuhan, lo que atrajo la atención de China, y del mundo en general [1]. Luego de determinarse que la causa de este brote era un coronavirus, y que este tenía la capacidad de causar un síndrome agudo respiratorio grave [2], el *Coronavirus Study Group* lo reconoció taxonómicamente emparentado con SARS-CoV, y lo nombró SARS-CoV-2 [3]. El 11 de febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el nombre de la enfermedad causada por este virus, COVID-19 [4], y el 11 de marzo la caracterizó como pandemia [5]. El 10 de enero de 2020 se secuenció el primer genoma SARS-CoV-2 y el 7 de Abril de 2020 GenBank [6] ya contaba con más de 500 secuencias.

Si bien en muchos casos la enfermedad cursa con síntomas leves, o incluso puede estar presente en individuos asintomáticos, hay formas graves de COVID-19 que implican alto riesgo de mortalidad. En pacientes con cuadros moderados y graves, los tratamientos incluyen oxigenoterapia, antirretrovirales, inmunomoduladores y anticoagulantes. Si bien se están probando nuevos tratamientos para COVID-19, todavía no existe consenso ni una solución efectiva definitiva para los pacientes con cuadros severos.

La pandemia ha afectado, al 23 de marzo de 2021, a 126.359.540 personas a nivel mundial [7] y ha producido 2.769.473 muertes [7]. Según la OMS, al 18 de febrero de 2021, existían siete vacunas distintas que estaban siendo aplicadas a nivel mundial, concediendo prioridad en todos los casos a las personas vulnerables y de mayor exposición (como trabajadores de la salud y fuerzas armadas). Además, hay más de 200 vacunas experimentales en desarrollo, de las cuales más de 60 están en fase clínica. Al 28 de marzo de 2021, 462.824.374 personas fueron vacunadas [7]. Se estima que es necesario que al menos 60% de las personas estén vacunadas para llegar a la inmunidad de rebaño, si bien este porcentaje está en revisión y depende de diferentes variables [8].

Aún con el avance en el desarrollo de múltiples vacunas, la inmunidad de rebaño no será alcanzada en el corto plazo y por lo tanto comprender los determinantes del riesgo de formas graves de la enfermedad resulta clave para adoptar las estrategias de prevención y tratamiento adecuadas, no solo a nivel poblacional sino individual.

Si bien varias características han sido postuladas, y muchas de ellas probadas, como factores de riesgo para peor evolución en pacientes con COVID-19,

incluyendo la edad [9,10], el sexo [9,10] y la presencia de comorbilidades [11], principalmente diabetes [9,12,13,14], enfermedad cardiovascular [9,14], hipertensión [9] y obesidad [14,15,16], la lista de factores moduladores aún no se considera completa [10].

Identificar y analizar la secuencia del virus SARS-CoV-2 fue un avance central para su clasificación y el desarrollo de vacunas en tiempo récord. Por su parte, la genética del huésped podría jugar un rol importante en la predicción de una peor evolución de la enfermedad, y por lo tanto puede completar la lista de factores que predisponen a la gravedad. Esto se debe a que existen marcadores genéticos que están relacionados con los mecanismos de defensa antivirales y los mediadores del daño orgánico inflamatorio.

El interés en identificar estos marcadores genéticos ha sido muy amplio en los últimos meses de la pandemia. La genómica, la bioinformática y la inteligencia artificial (en particular el uso de técnicas de *Machine learning* para inferir modelos basados en grandes volúmenes de datos [17]) han sido disciplinas de la ciencia centrales para estos hallazgos. Esto aplica tanto para estudiar la genética del virus como la del ser humano.

El proyecto *Host Genetics Initiative* [18] ha cumplido un rol central en estos estudios, debido a que funciona como repositorio de datos públicos de COVID-19 y marcadores genéticos del huésped. De la misma manera, GISAID [19,20] se ha convertido en la principal base de datos para secuencias del virus.

Desde el punto de vista molecular, se ha demostrado que ACE2 -proteína presente principalmente en las células AT2 alveolares - funciona como sitio de unión para la proteína spike del virus [21,22,23,24]. También se había observado previamente que ACE2 es el sitio de unión para los coronavirus surgidos previamente, SARS-CoV y NL63 [25,24]. Otro hallazgo importante es que el producto del gen *STMP3* humano es utilizado por el virus para realizar el clivaje que permite la fusión de membranas y posterior penetración del virus a la célula [23].

Los mismos tipos celulares que producen ACE2 expresan otros genes claves para el ingreso del virus: *ITGB6*, *CAV2* [24], así como otros que permiten la salida de la célula a las nuevas partículas virales formadas: *CHMP3*, *CHMP5*, *CHMP1A* y *VPS37B* [24].

Los niveles de ACE2 en tejido pulmonar varían en población sana, y se han identificado factores étnicos relacionados con esta variabilidad. La población de Asia del Este presenta mayor expresión de ACE2. Esto lo explica, en parte, el

hecho de que existen variantes genéticas con diferencias en frecuencia alélica entre las poblaciones en los sitios eQTL (loci que alteran la expresión del gen) [24,25,26].

Respecto a la inmunidad, el sistema de antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) cumple un rol importante en la susceptibilidad a varias infecciones virales [27] y a la gravedad de las enfermedades que producen [28]. Incluso se han reportado variantes en el gen *IFITM3* (*Interferon-induced transmembrane protein 3*) asociadas con evolución desfavorable en pacientes infectados con virus de la influenza H749 y H1N1 [29,30]

También se ha postulado que pacientes que presentan ciertas variantes deletéreas en el gen *Myxovirus resistance A (MxA)* tienen peor evolución, debido a que este gen es una proteína antiviral estimulada por interferón  $\alpha$  y  $\beta$  [31].

Varios han sido los estudios realizados con el objetivo de encontrar asociación entre marcadores genéticos del huésped y peor evolución clínica frente a la infección por SARS-CoV-2, principalmente *genome wide association studies* (GWAS).

El presente trabajo tiene por objetivo realizar una revisión sistemática para evaluar la utilidad clínica de los marcadores genéticos germinales del huésped, que hayan sido postulados como marcadores con potencial capacidad predictiva de formas graves de COVID-19.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática con metodología cualitativa.

### Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en pubmed utilizando la siguiente expresión basada en términos MESH: "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] and COVID-19[Mesh].

La búsqueda no se restringió por variable temporal (ya que el problema está naturalmente restringido en el tiempo) ni por población de estudio.

La búsqueda se complementó con artículos referenciados por los originalmente seleccionados.

### Criterio de elegibilidad

Se incluyeron estudios observacionales en los cuales los casos sean pacientes COVID-19 graves y los controles sean pacientes COVID-19 no graves, a quienes se les realizó algún tipo de estudio genético para obtener información de su genotipo.

La tabla 1 muestra los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión	
<input type="checkbox"/>	Estudios que secuenciaron a los pacientes COVID-19 mediante secuenciación de un solo polimorfismo de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés), de un gen, de un grupo pequeño de genes de interés, del exoma o el genoma completo.
<input type="checkbox"/>	Estudios que hayan empleado genotipificación de un grupo de marcadores (fundamentalmente SNP) mediante tecnología de microarray en los pacientes COVID-19.
<input type="checkbox"/>	Estudios que aprovecharon información molecular previamente secuenciada en los casos y los controles.
<input type="checkbox"/>	En el caso particular del estudio de los complejos HLA, por ser estos de gran relevancia en la respuesta inmunitaria y estar codificados por genes conocidos, se incluyeron también estudios que lo caracterizaron a partir del serotipo y no genéticamente.

Tabla 1 - Criterios de inclusión

Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se analizaron los títulos, los abstract y parte de la sección de discusión de los artículos que resultaron de haber aplicado la estrategia de búsqueda descrita.

### Criterio de exclusión

La tabla 2 muestra los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que no utilizaron genotipos secuenciados de cada paciente COVID-19 incluidos en el estudio, sino que utilizaron una inferencia de genotipos a partir de hipótesis, análisis bioinformáticos o conjeturas basadas en frecuencias poblacionales por país o grupo étnico.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que no evaluaron predisposición genética a desarrollar formas severas de COVID-19 sino solo susceptibilidad al contagio por SARS-CoV-2.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios que aunque hayan obtenido datos moleculares de los pacientes (por ejemplo expresión génica) no secuenciaron o hibridaron su ADN germinal.</li> </ul>

Tabla 2 - Criterios de exclusión

### Datos recolectados

Los datos principales extraídos de cada estudio fueron los marcadores postulados como “asociados con peor evolución de COVID-19”. Se extrajeron además otros datos relevantes incluidos la etnia, cantidad de individuos involucrados en el estudio, y biotecnología utilizada (ver tabla 3).

Todos los datos fueron extraídos de forma manual e incorporados a una planilla de cálculos con múltiples solapas para simplificar la visualización y el cálculo de diferencias y similitudes.

Se evaluó la cantidad de veces que cada marcador fue postulado por los estudios incluidos en la revisión, ponderando la significancia de la correlación estadística entre el conjunto de marcadores y la gravedad de COVID-19 mediante el Odds ratio, el 95% IC y el correspondiente p-valor. En los estudios que no está reportado el odds ratio, se programó en el lenguaje R [32] -utilizando el paquete epitools [33]- el cálculo del OR, el IC y el p-value, a partir de cantidad de casos (severos) y controles (leves) con y sin variante en el gen reportado. Los OR se calcularon por gen o grupo de genes. Para 2 estudios no fue posible el cálculo por falta de detalle en los datos. (ver tabla 4)

### Sesgos

Podría existir un sesgo por el origen étnico debido a que los estudios realizados tienen clara predominancia de poblaciones europeas, como en la mayoría de los estudios de fenotipos multigénicos y multifactoriales [34]. Se incluirán en el análisis todos los estudios a la vez independientemente de su etnia y en caso de identificar algún marcador que sea postulado por varios estudios, se resolverá este *bias* haciendo un análisis individual por etnia.

### Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática [35].

## RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada permitió identificar 166 artículos relevantes (al 02/04/2021), publicados entre junio de 2020 y marzo de 2021. Fueron descartados los que no cumplían los criterios de inclusión o cumplían los de exclusión, resultando 10 artículos incorporados inicialmente a la presente revisión sistemática. Posteriormente se incorporaron 4 estudios de interés que surgieron de referencias de los inicialmente seleccionados (ver diagrama de flujo en figura 1).

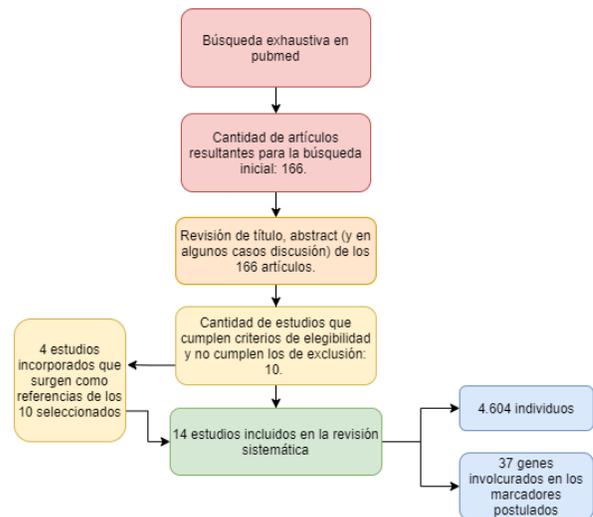


Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Título	Pubmed ID	Fecha	Journal IF	N (pacientes COVID)	Criterio de severidad	Biología	Población
Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [36]	32558485	2020 10	74.699	1610	Insuficiencia respiratoria	GSA 2.0	España e Italia
ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population [37]	32681121	2020 11	4.349	131	4 grupos según requerimiento de oxígeno	WES Agilent / Illumina	Italia
Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19 [38]	32706371	2020 07	45.54	4	Insuficiencia respiratoria	Human Core Exome Kit (Twist)	Holanda
Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience [39]	33343579	2020 12	5.085	39	COVID sintomático	Genotipificación por PCR	Italia
Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients [40]	33206719	2020 11	2.74	35	COVID sintomático	WES	Italia
HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19 [41]	32988645	2021 03	2.363	72	SOFA	Genotipificación por PCR	España
Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility [42]	33298875	2020 11	4.65	70	Criterios del CDC chino	WGS	China
The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19 [43]	33113474	2021 01	3.488	288	COVID sintomático	1 SNP	España
Genetic variants are identified to increase risk of COVID-19 related mortality from UK Biobank data [44]	33536081	2021 02	3.351	292	Insuficiencia respiratoria, muerte	N/A	Inglaterra
CCR5Delta32 deletion as a protective factor in Czech first-wave COVID-19 subjects [45]	33728925	2021 01	1.7	252	COVID sintomático	1 SNP	República Checa
G6PD deficiency and severity of COVID19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome: tip of the iceberg? [46]	33439304	2021 01	2.904	13	Insuficiencia respiratoria	Diagnóstico bioquímico de deficiencia de G6PD	Estados Unidos
Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019 [47]	32348495	2020 07	5.186	24	Insuficiencia respiratoria	Secuenciación de gen único	China
Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 [48]	33307546	2021 03	42.778	1675	Neumonía, ventilación mecánica u oxigenación	GSA 3.0	Gran Bretaña y otros
HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients [49]	32827207	2020 11	2.137	99	COVID sintomático	Genotipificación por PCR	Italia

Tabla 3 - Datos extraídos de cada paper incluido en el estudio

Estudio	OR - 95% IC - p-value
Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [36]	LZTFL1 (OR = 1.77, 95% CI: 1.48 - 2.11; p=1.15×10 <sup>-10</sup> ) ABO (OR = 1.32, 95% CI, 1.20 to 1.47, p= 4.95×10 <sup>-8</sup> )
ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population [37]	ACE2 (OR = 0.31, 95% IC: 0.13 - 0.65, p=0.001379)
Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19 [38]	Datos insuficientes
Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience [39]	HLA-Alelo HLA-DRB1*08:01 (OR > 2.5 , 95% CI 2.7-220.6), p < 0.05)
Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients [40]	PRKRA (OR: 4.54, 95% IC: 0.62-128.96, p no significativo) LAPTM4B (OR: 0.96, 95% IC: 0.1 - 29.91, p no significativo)
HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19 [41]	HLA-alelo HLA-A*11 (OR=7.693, 95% CI=1.063-55.650, p=0.04) HLA-alelo HLA-C*01 (OR=11.182, 95% CI=1.053-118.700, p=0.04) HLA-alelo HLA-DQB1*04 (OR=9.963, 95% CI=1.235-80.358, p=0.03)
Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility [42]	HLA-alelo C*14:02 (OR = 4.7, P = 3e-3). HLA-alelo B*51:01 (OR = 3.3, p = 7e-3), HLA-alelo A*11:01 (OR = 2.3, p = 8.5e-3) *No está publicado el 95%IC y no hay datos suficientes para calcularlo
The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19 [43]	IFITM3 ( OR = 2.02, 95%CI = 1.19-3.42, p significativo)
Genetic variants are identified to increase risk of COVID-19 related mortality from UK Biobank data [44]	STXBP5/STXBP5-AS1 (OR: 2.909, 95% IC: 1.938-4.365, p=7.7 × 10 <sup>-5</sup> ) CPQ (OR: 1.923, 95% IC: 1.419-2.605, p=6.7 × 10 <sup>-3</sup> ) CLUAP1 (OR: 2.725, 95% IC: 1.744-4.259, p=1.7 × 10 <sup>-4</sup> ) WSB1 (OR: 4.237, 95% IC: 2.472-7.263, p=3.4 × 10 <sup>-7</sup> ) DNAH7/SLC39A10 (OR: 2.553, 95% IC: 1.801-3.616, p=3.8 × 10 <sup>-3</sup> ) DES/SPEG (OR: 2.739, 95% IC: 1.893-3.963, p=5.2 × 10 <sup>-9</sup> ) TOMM7 (OR: 2.411, 95% IC: 1.774-3.276, p=8.1 × 10 <sup>-6</sup> ) PCDH15 (OR: 2.521, 95% IC: 1.736-3.662, p=7.4 × 10 <sup>-4</sup> )
CCR5Delta32 deletion as a protective factor in Czech first-wave COVID-19 subjects [45]	CCR5Delta32 (OR = 0.64, 95% CI: 0.43 - 0.93, p=0.02222137)
G6PD deficiency and severity of COVID19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome: tip of the iceberg? [46]	G6PD (OR = 1.7, 95% CI: 0.14 to 58. 66 P, no significativo)
Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019 [47]	IFITM3 (OR = 6.37, P <.0001)
Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 [48]	OAS1-OAS3 (OR = 1.2, 95% CI: 1.14-1.25, p=9.7 × 10 <sup>-10</sup> ) TYK2 (OR = 1.1, 95% CI: 1.18-1.25, p=1.2 × 10 <sup>-13</sup> ), DPPP9 (OR = 1.2, 95% CI: 1.19-1.31, p = 7 × 10 <sup>-13</sup> ) IFNAR2 (OR = 1.2, 95% IC: 1.16 - 1.28, p=5.1 × 10 <sup>-12</sup> )

Tabla 4: OR, 95%IC y p-value para cada gen postulado como posible marcador genético de severidad COVID-19

Se evaluó la calidad de los trabajos incluidos, utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) [35]. La tabla 5 lista los artículos incluidos en la presente revisión sistemática e incorpora la escala NOS asignada a cada uno de ellos.

Primer Autor	Escala Necastle-Ottawa (NOS)
David Ellinghaus [36]	8
Elisa Benetti [37]	8
Caspar I. van der Made [38]	8
Roberto Littera [39]	7
Elisa Benetti [40]	7
L.Lorente [41]	7
Fang Wang [42]	7
JuanGómez [43]	7
Jianchang Hu [44]	6
Jaroslav A. Hubacek [45]	5
Jihad G. Youssef [46]	5
Yonghong Zhang [47]	5
Erola Pairo-Castineira [48]	5
Antonio Novelli [49]	4

Tabla 5 : Estudios incluidos en la revisión sistemática

De los 14 estudios incorporados, el que más pacientes incluyó fue 1.675 pacientes y el que menos, 4, con una mediana de 85,5. En total los pacientes incluidos fueron 4.604. Los marcadores polimórficos y genes identificados como asociados a formas graves de COVID-19 fueron múltiples. Existe una heterogeneidad marcada entre los estudios: solo 8 genes (de los 37 analizados) fueron postulados en más de una investigación. Ningún gen fue postulado por más de 3 estudios. La tabla 6 compara los marcadores postulados por cada estudio.

En los dos genes identificados originalmente como asociados con el ingreso a la célula por parte del virus, *ACE2* y *TMPRSS2*, se hallaron marcadores polimórficos que se correlacionarían con la gravedad de la infección. Específicamente el gen *ACE2* se encuentra en el cromosoma X, y por lo tanto explicaría en parte el mayor riesgo de la infección en hombres en comparación con las mujeres (el estado de hemicigosidad de la variante implicaría mayor riesgo frente a la más frecuente heterocigosidad en mujeres, en forma similar a la afección predominante de varones en patologías ligadas al X recesivas). Otro gen en el cromosoma X que se ha visto correlacionado con la gravedad de la infección es *TLR7*. Sin embargo, estos hallazgos fueron postulados por un solo estudio en el caso de *TMPRSS2* y por 2 estudios en el caso de *ACE2* y *TLR7*.

## DISCUSIÓN

La existencia de factores biológicos intrínsecos que implican diferencias en la susceptibilidad o incluso inmunidad ante agentes patógenos es un fenómeno históricamente conocido. Sin embargo, sólo en los últimos años se han identificado las variantes genéticas subyacentes responsables de esta variabilidad que se observa en el riesgo de contagio y la evolución de las infecciones. Existen ejemplos claros que podrían tratarse como entidades monogénicas, como la delección del receptor CCR5 que confiere inmunidad a la infección por VIH [50], pero en la mayoría de los casos la susceptibilidad debería considerarse un factor poligénico / multifactorial. Esto implica que no hay un único marcador genético responsable del contagio o de la inmunidad a la infección, sino que son múltiples polimorfismos genéticos que intervienen en el proceso. Estos generalmente están presentes en los genes que codifican a las proteínas que participan en la respuesta inmune o distintos procesos del ingreso al organismo y la proliferación del patógeno.

Idealmente la genética del huésped debería incluirse dentro de un modelo predictivo que incluya factores clínicos como edad, sexo, comorbilidades y otros que ya se hayan reconocido como asociados con diferencias en el riesgo de COVID-19 grave. De esta forma será posible predecir en el futuro, en forma cada vez más precisa, el riesgo de contagio y la evolución que tendrá un individuo infectado. Los beneficios potenciales de esta estrategia son múltiples: se podrá intensificar las medidas de tratamiento, seguimiento y prevención en aquellas personas más susceptibles (aislamiento, teletrabajo, monitoreo de la saturación de oxígeno, frecuencia de la repetición de estudios de imágenes torácicas y testeo de los niveles de inflamación, además de la priorización en la vacunación y el ajuste de políticas migratorias), mientras que se podrá relajar las medidas y evitar gastos innecesarios en individuos con menor riesgo.

Por otro lado, en concordancia con lo expuesto por Richard Milne [51] y Robert I Field et al. [52], los riesgos potenciales de estos modelos predictivos incluyen la discriminación social y laboral, como la imposición de limitaciones en el transporte, en aumento en los costos del seguro o cobertura sanitaria o los despidos injustificados. Al igual que en prácticamente todas las subdisciplinas de la genética humana, la educación hacia la población y los profesionales de la salud y la regulación o legislación por organismos nacionales o supranacionales son herramientas fundamentales

<b>Primer autor (filas) / Genes (columnas)</b>	ABO	ACE2	CCHCR1	CCR2	CCR3	CCR5	CCR9	CLUAP1	CXCR6	DES	DNAH7	DPP9	FYCO1	G6PD	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DQ	HLA-DR	HLA-G	IFITM3	IFNAR2	LAPTM4B	LZTFL1	NDUFA7	NOTCH4	OAS1	OAS2	OAS3	OR4C5	PRKRA	SLC6A20	TLR7	TMEM189-UBE2V1	TM6RS2	TYK2	XCR1				
David Ellinghaus [36]	X						X		X				X											X														X			
Elisa Benetti [37]		X																																							
Casper I. van der Made [38]																																	X					X			
Roberto Littera [39]														X	X	X	X																								
Elisa Benetti [40]																							X		X					X	X										
L.Lorente [41]															X		X	X																							
Fang Wang [42]															X		X																	X	X						
JuanGómez [43]																						X																			
Jianchang Hu [44]								X		X	X																														
Jaroslav A. Hubacek [45]						X																																			
Jihad G. Youssef [46]														X																											
Yonghong Zhang [47]																					X																				
Erola Pairo-Castineira [48]		X	X	X					X				X	X						X		X		X		X	X	X	X			X	X					X			
Antonio Novelli [49]																X		X	X																						

Tabla 6 - Genes postulados como posibles marcadores de severidad COVID-19

para evitar el daño en la aplicación de estos estudios, a la vez que se potencian sus beneficios.

El análisis realizado en el presente estudio evidenció múltiples marcadores que podrían estar correlacionados con peor evolución de COVID-19, pero se detectó gran heterogeneidad en los resultados lo cual no permite aún la traslación a la clínica.

Las causas de estas discrepancias son múltiples: -Debido a lo reciente que es la enfermedad comparada con otras patologías, hubo poco tiempo para recolección de datos y para búsqueda de consenso entre los grupos especializados en el tema.

-No se vio uniformidad en el método del estudio genético, que en la mayoría de los casos se basó en microarrays de SNP (aunque con distintas versiones y fabricantes) pero en otros incluyó la secuenciación del exoma completo o incluso la del genoma completo.

-La cantidad y la lista de marcadores incluídos también presentaron gran variabilidad. Algunos autores seleccionaron los marcadores desde el escaso conocimiento biológico que se tenía de la infección por Sars-CoV-2, otros se basaron en los genes con los que trabajan en sus propios proyectos de investigación, otros por la tecnología disponible y otros intentaron replicar hipótesis anteriores.

-Respecto del origen étnico también hubo variabilidad pero con predominancia de poblaciones europeas y asiáticas. Para trasladar las conclusiones a otras etnias sería necesario incluir mayor cantidad de pacientes del resto de los orígenes étnicos [34] haciendo los ajustes estadísticos necesarios. Alternativamente, se podrían diseñar estudios específicos para cada etnia disponible con conclusiones propias.

-El criterio de severidad no estuvo estandarizado en los estudios (ver variable "criterios de severidad" en tabla 1).

Para avanzar en la homogeneización de los marcadores será necesario más tiempo para disponer de nuevos estudios y mayor cantidad de casos, aunando los esfuerzos de los diferentes grupos especializados en el tema, en pos de compartir los datos secuenciados. En este aspecto el proyecto Host Genetics Initiative [18] cumplirá un rol central como repositorio de datos públicos de COVID-19 y marcadores genéticos del huésped. También será de gran importancia que las líneas de investigación futuras consideren, además del origen étnico, el contexto actual de COVID-19 en cada población para evitar un sesgo geográfico debido a la distribución de las distintas cepas de Sars-Cov-2 (producto de las mutaciones acumuladas en el

tiempo), a las diferencias en la capacidad de los sistemas de salud en cuanto a evitar casos graves y tratarlos y al disímil avance de la vacunación en las distintas regiones. Sería de gran importancia para la región desarrollar un estudio con población sudamericana.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 02 15;395(10223):514-23.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 03;579(7798):270-3.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 04;5(4):536-44.
4. Who.int. 2021. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [online] Available at: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>> [Accessed 18 April 2021].
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Who.int. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Nih.gov. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
7. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard, <https://covid19.who.int/>
8. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*. 2020 08 14;369(6505):846-9.
9. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. 2020 Feb 10;41(2):145-51.
10. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 11 19;71(16):2199-206.
11. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 8;69(18):545-50.
12. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Jun;81(2-3):101-9.

13. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 04;8(1):e001343.
14. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May;109(5):531-8.
15. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020 Jul;22(1):9-19.
16. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):e72-e74.
17. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics.* 2018 12 1;34(23):4121-3.
18. 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 06;28(6):715-8.
19. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Glob Chall.* 2017 Jan;1(1):33-46.
20. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill.* 2017 03 30;22(13):30494.
21. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 04;26(4):450-2.
22. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020 06;17(6):613-20.
23. 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 04 16;181(2):271-280.e8.
24. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 09 1;202(5):756-9.
25. Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007 Oct 25;367(2):367-74.
26. Wu K, Li W, Peng G, Li F. Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Nov 24;106(47):19970-4.
27. 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 09 19;8(1):599.
28. Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science.* 2010 Dec 10;330(6010):1551-7.
29. Everitt AR, Clare S, Pertel T, John SP, Wash RS, Smith SE, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature.* 2012 Mar 25;484(7395):519-23.
30. Wang Z, Zhang A, Wan Y, Liu X, Qiu C, Xi X, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jan 14;111(2):769-74.
31. Ching JC, Chan KY, Lee EH, Xu MS, Ting CK, So TM, et al. Significance of the myxovirus resistance A (MxA) gene -123C>a single-nucleotide polymorphism in suppressed interferon beta induction of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1899-908.
32. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2016. Available from: <https://www.R-project.org/>
33. Tomas J. Aragon. epitools: Epidemiology Tools. [Internet]. 2020. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/epitools/index.html>
34. Cavazos TB, Witte JS. Inclusion of variants discovered from diverse populations improves polygenic risk score transferability. *HGG Adv.* 2021 Jan 14;2(1):100017.
35. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *Journal of Evidence-Based Medicine [Internet].* 2015 Feb;8(1):2-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jebm.12141>
36. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albaladejo A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020 10 15;383(16):1522-34.
37. Benetti E, Tita R, Spiga O, Cioffi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet.* 2020 11;28(11):1602-14.
38. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 10.1001/jama.2020.13719
39. Littera R, Campagna M, Deidda S, Angioni G, Cipri S, Melis M, et al. Human Leukocyte Antigen Complex and Other Immunogenetic and Clinical Factors Influence Susceptibility or Protection to SARS-CoV-2 Infection and Severity of the Disease Course. The Sardinian Experience. *Front Immunol.* 2020;11:605688.
40. Benetti E, Giliberti A, Emiliozzi A, Valentino F, Bergantini L, Fallerini C, et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242534.
41. Lorente L, Martín MM, Franco A, Barrios Y, Cáceres JJ, Solé-Violán J, et al. [HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19]. *Med Intensiva.* 2021 03;45(2):96-103.
42. Wang F, Huang S, Gao R, Zhou Y, Lai C, Li Z, et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. *Cell Discov.* 2020 Nov 10;6(1):83.
43. Gómez J, Albaiceta GM, Cuesta-Llavona E, García-Clemente M, López-Larrea C, Amado-Rodríguez L, et al. The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19. *Cytokine.* 2021 01;137:155354.
44. Hu J, Li C, Wang S, Li T, Zhang H. Genetic variants are identified to increase risk of COVID-19 related mortality from UK Biobank data. *medRxiv.* 2020 Nov 9;2020.11.05.20226761.
45. Hubacek JA, Dusek L, Majek O, Adamek V, Cervinkova T, Dlouha D, et al. CCR5Delta32 deletion as a protective factor in Czech first-wave COVID-19 subjects. *Physiol Res.* 2021 03 17;70(1):111-5.
46. Youssef JG, Zahiruddin F, Youssef G, Padmanabhan S, Ensor J, Pingali SR, et al. G6PD deficiency and severity of COVID19 pneumonia and acute respiratory distress

syndrome: tip of the iceberg. *Ann Hematol.* 2021 Mar;100(3):667-73.

47. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, Zhang P, Xu B, Li K, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2020 06 16;222(1):34-7.
48. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature.* 2021 03;591(7848):92-8.
49. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA.* 2020 11;96(5):610-4.
50. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a006965.
51. Milne R. Societal considerations in host genome testing for COVID-19. *Genet Med.* 2020 09;22(9):1464-6.
52. Field RI, Orlando AW, Rosoff AJ. Genetics and COVID-19: How to Protect the Susceptible. *Trends Genet.* 2021 02;37(2):106-8.