
Artículo de Revisión

Genes humanos asociados a la infección por el SARS-CoV-2

Human genes associated with SARS-CoV-2 infection

Raisa Rodríguez Duque^{1*}. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3660-954X>

Yarimi Rodríguez Moldón¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7221-1734>

María Teresa Díaz Armas¹. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5773-5145>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: raisard2979@yahoo.es

RESUMEN

Fundamento: La variabilidad clínica de la infección por el SARS-CoV-2 se debe, en parte, a factores genéticos.

Objetivo: Describir los principales genes de susceptibilidad a la Covid-19.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en Google Académico, *SciELO*, *Annual Reviews* y *PubMed* Central. Los descriptores que se utilizaron para la búsqueda de los documentos fueron consultados en el DeCS, estos fueron: SARS-CoV-2, Covid-19, genética y predisposición genética a la enfermedad. Se seleccionaron artículos disponibles a texto completo en inglés y en español, preferentemente de revistas arbitradas por pares.

Resultados: Entre los genes implicados en la infección por el SARS-CoV-2 se encuentran DDX1 que promueve la replicación viral, IFITM1, IFITM2, IFITM3, IFNAR2 que codifican proteínas inducidas por el interferón, los genes de receptores (ACE2, ANPEP, DPP4), los genes de proteasas (TMPRSS2, furin, TMPRSS11D, CTSL, CTSB) que contribuyen a la entrada viral, genes de la respuesta inmune como ABO y metalopeptidasas como la familia ADAM. Se han detectado polimorfismos genéticos de riesgo.

Conclusiones: En la infección por el SARS-CoV-2 se produce una compleja interrelación entre factores ambientales y genéticos que determinan la susceptibilidad de las personas a la Covid y su gravedad. El papel de los genes en la susceptibilidad a la Covid-19 deberá continuar investigándose.

DeCS: VIRUS DEL SRAS/genética; INFECCIONES POR CORONAVIRUS/genética; PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD.

Palabras clave: SARS-CoV-2; infecciones por coronavirus; Covid-19; genética; predisposición genética a la enfermedad.

ABSTRACT

Background: The clinical variability of SARS-CoV-2 infection is partially due to genetic factors.

Objective: To describe the main Covid-19 susceptibility genes.

Methodology: A literature review was performed in Google Scholar, *SciELO*, *Annual Reviews* and *PubMed* Central. The descriptors used to search the documents were consulted in DeCS: SARS-CoV-2, Covid-19, genetics and genetic predisposition to disease. Full text articles available in English and Spanish were selected, rather from peer-reviewed journals.

Results: Genes involved in SARS-CoV-2 infection include DDX1 which promotes viral replication, IFITM1, IFITM2, IFITM3, IFNAR2 encoding interferon-induced proteins, receptor genes (ACE2, ANPEP, DPP4), protease genes (TMPRSS2, furin, TMPRSS11D, CTSL, CTSB) that contribute to viral entry, immune response genes such as ABO and metallopeptidasas such as the ADAM family. Risk genetic polymorphisms have been detected.

Conclusions: In SARS-CoV-2 infection, there is a complex interaction between environmental and genetic factors that determine the susceptibility of individuals to Covid and its severity. The role of genes in Covid-19 susceptibility should be further investigated.

MeSH: SARS VIRUS/genetics; CORONAVIRUS INFECTIONS/genetics; GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE.

Keywords: SARS-CoV-2; coronavirus infections; Covid-19; genetics; genetic predisposition to disease.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) inicialmente detectado en la provincia china de Hubei en diciembre de 2020 ha provocado una pandemia, la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), que hasta el 9 de diciembre de 2021 había afectado 267 184 623 personas y provocado 5 277 327 fallecimientos, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). ⁽¹⁾

Existe una marcada variabilidad entre las personas infectadas con el SARS-CoV-2, que va desde asintomática hasta la enfermedad crítica. ⁽²⁻⁴⁾ Se necesita con urgencia explorar los mecanismos moleculares que subyacen en esta heterogeneidad clínica donde factores, además de la carga viral, desde predisposición genética hasta respuesta inmune, tienen impacto en el desenlace clínico y el tratamiento. ⁽⁵⁻⁸⁾

En otras infecciones se encuentran polimorfismos genéticos que modifican la susceptibilidad a la infección viral y en la Covid-19 también se han identificado polimorfismos en genes relacionados con la entrada celular del SARS-CoV-2. ⁽³⁾ Además de la variabilidad genética de las proteínas relacionadas con la interacción Covid-19 célula huésped, también son importantes los polimorfismos de genes relacionados con las consecuencias patológicas de la enfermedad.

En la expresión de los genes relacionados con la Covid-19 intervienen factores genéticos y no genéticos. ⁽⁹⁾ Dentro de los factores no genéticos se cuentan hábitos tóxicos como el tabaquismo, contaminantes ambientales, estado nutricional, envejecimiento y comorbilidades. Estos factores proporcionan elementos para comprender la variación individual a la Covid-19 y el diseño de dianas terapéuticas para el SARS-CoV-2.

Estos genes se expresan en muchos tejidos; en ellos se describen variantes raras y frecuentes que afectan a la estructura de la proteína codificada y su nivel de expresión. ⁽¹⁰⁾ Una serie de variantes genéticas comunes con importancia funcional se caracterizan por la variabilidad de la frecuencia alélica en las poblaciones, lo que puede determinar diferencias poblacionales en la prevalencia de la Covid-19 y en las características clínicas de esta enfermedad.

La presente revisión describe los principales genes de susceptibilidad a la Covid-19. Esto es de importancia para que la edición de genes y la medicina de precisión desarrollen nuevas dianas terapéuticas contra el SARS-CoV-2 y biomarcadores moleculares para una mejor precisión diagnóstica de la enfermedad y su tratamiento. ⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Se aclara que el tema se estudia mucho, tiene aspectos controversiales y que se pondrán algunos ejemplos de los numerosos genes implicados con más frecuencia en diversos estudios. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica en Google Académico, *SciELO*, *Annual Reviews* y *PubMed Central*. Los descriptores que se utilizaron para la búsqueda de los documentos fueron consultados en el DeCS, estos fueron: SARS-CoV-2, Covid-19, genética y predisposición genética a la enfermedad. Se seleccionaron artículos disponibles a texto completo en inglés y en español, preferentemente de revistas arbitradas por pares.

Variantes genéticas del SARS-CoV-2

Los genes implicados en la infección del SARS-CoV-2 pueden clasificarse en genes del genoma viral y genes humanos. ^(18,19) Los virus sufren cambios en la secuencia de bases nitrogenadas (mutaciones) en su ciclo replicativo; en el caso del SARS-CoV-2 estas mutaciones en su ARN originan las variantes genéticas. ⁽²⁰⁾ La mayor parte de las mutaciones importantes afectan a la proteína S por su papel básico en la infección viral. ⁽²¹⁾

Entre las variantes de preocupación se encuentran la alfa, beta, gamma y delta; estas variantes se asocian a un aumento de la virulencia en términos de transmisibilidad, infectividad, gravedad, una disminución de la eficacia de los fármacos, de los anticuerpos monoclonales y las vacunas o por el fracaso de los métodos de diagnóstico. ⁽²²⁾

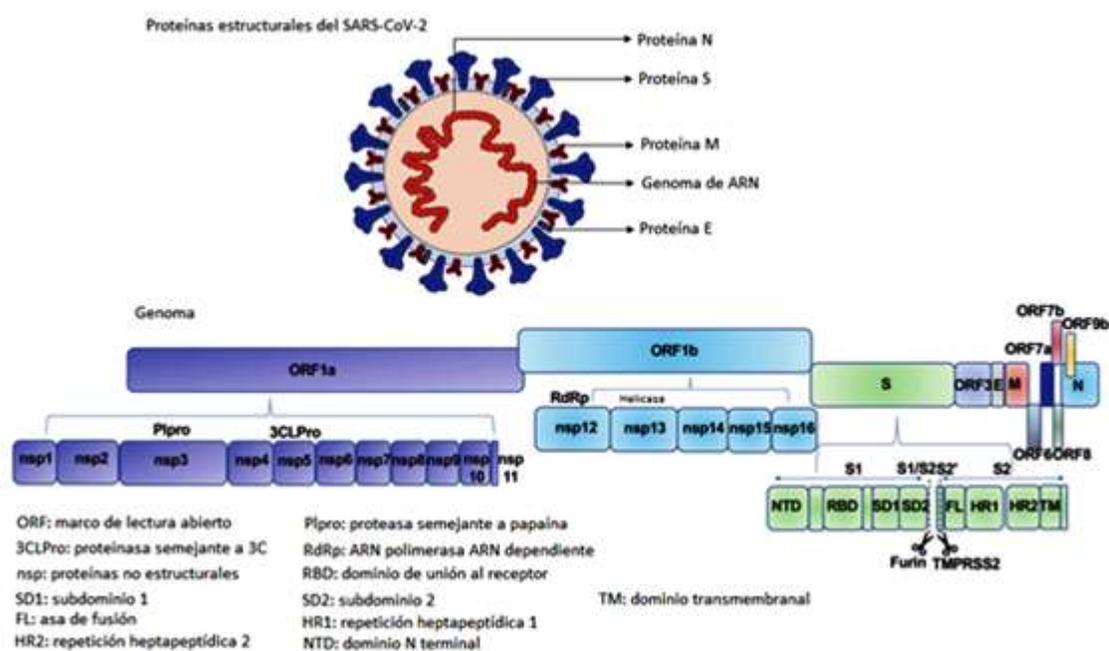
Las variantes de interés, aparentemente menos peligrosas, son zeta, eta, theta, iota, kappa, lambda y mu. ⁽²²⁾ Con los cambios evolutivos que experimenta el SARS-CoV-2 es probable que aparezcan nuevos mutantes. Para ampliar sobre este aspecto se recomienda a Expósito-Lara, et al. ⁽²²⁾ La nueva variante surgida recientemente ómicron se está estudiando. ⁽²³⁾

Este trabajo describirá los genes humanos implicados en la susceptibilidad al SARS-CoV-2.

Genoma del SARS-CoV-2

El genoma del SARS-CoV-2 codifica las proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M), nucleocápside (N). ^(20,22,24) La proteína S responsable de la adhesión del SARS-CoV-2 al receptor de la membrana, se considera crítica para la entrada del virus en la célula. El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de membrana. ⁽²⁵⁾ En consecuencia, el SARS-CoV-2 puede penetrar en todas las células que expresan la ACE2; aunque también utilizan otras moléculas como receptores. En la figura 1 aparece una representación esquemática del SARS-CoV-2 y su genoma.

Fig. 1. Estructura y genoma SARS-CoV-2. ⁽¹²⁾



El genoma del SARS-CoV-2 tiene aproximadamente 30 kb e incluye 14 marcos de lectura abierta (ORF), que codifican 29 proteínas: 16 proteínas no estructurales (NSP1-NSP16), cuatro proteínas estructurales y nueve proteínas accesorias ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c y 10). ^(12,24)

El proceso de entrada en las células del huésped requiere a) que el dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad S1 se una a la ACE2, lo que facilita la adhesión viral a la superficie de las células, y b) que la subunidad S2 de la proteína S impulse el cebado de la proteína S por las proteasas celulares, lo que facilita la fusión de las membranas viral y celular. Tras la adhesión del virus a la ACE2, la unión S1/S2 de la proteína S es escindida por la proteasa transmembranal celular serina 2 (TMPRSS2). ^(22,25) Esto provoca el proceso de internalización del virus con la célula huésped. ^(19,24,26)

Como resultado del análisis comparativo de los genomas del SARS-CoV-2 de diferentes regiones se encontraron múltiples mutaciones. ⁽²²⁾ Por ejemplo, en la India se encontró una mutación en el RBD de la proteína S en la posición 407, que conduce a un cambio en la estructura secundaria de la proteína, ya que el aminoácido arginina, cargado positivamente, se sustituye por el aminoácido isoleucina. ⁽¹⁰⁾ Las mutaciones que cambian la estructura de las proteínas clave para la unión del coronavirus a su receptor intervienen en la patología del virus.

Factores genéticos de la susceptibilidad al SARS-CoV-2

Entre los genes cuyos productos participan en el proceso de infección viral se encuentran el gen DDX1, que promueve la replicación de los coronavirus, los genes IFITM1, IFITM2, IFITM3, IFNAR2 que codifican proteínas transmembranales inducidas por el interferón, los genes de receptores (ACE2, ANPEP, DPP4), los genes de proteasas (TMPRSS2, furin, TMPRSS11D, CTSL, CTSB), que

contribuyen a la entrada del coronavirus en la célula, genes que participan en la respuesta inmune como ABO y metalopeptidasas como la familia ADAM. ⁽²⁷⁾

El papel de ACE2 como receptor del SARS-CoV-2 está probado y es uno de los genes más estudiados. ^(7,28,29) Aunque Pathak, et al. ⁽¹⁶⁾ no encontraron una asociación significativa entre la expresión genética de ACE2 y TMPRSS2 con la hospitalización por Covid-19, esta diferencia puede explicarse por las diferentes definiciones fenotípicas.

Los datos sobre la posibilidad de utilizar el SARS-CoV-2 otros receptores conocidos para los coronavirus son ambiguos. Varios investigadores atribuyeron la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4 o CD26) a los posibles receptores del SARS-CoV-2, que actúa como receptor del MERS-CoV, basándose en el modelado de las interacciones estructurales entre la proteína S y los receptores de otros coronavirus. ⁽⁶⁾

Los genes ANPEP y DPP4 se caracterizan por patrones de expresión similares a los de ACE2 en 13 tejidos, lo que permitió considerarlos como potenciales receptores del SARS-CoV-2. ⁽⁵⁾ Se necesitan más estudios para resolver la controversia sobre las propiedades receptoras de la DPP4 y aclarar el posible papel receptor de la ANPEP para el SARS-CoV-2.

Después de que el SARS-CoV-2 se adhiere a la ACE2, para asegurar la entrada celular del coronavirus se requiere que la proteína S se escinda en dos sitios diferentes por las proteasas de la célula huésped: TMPRSS2 en el sitio S2 y furin en el sitio S1/S2. ^(25,26)

La entrada del SARS-CoV-2 en la célula también es activada por las catepsinas lisosomales. A diferencia de la TMPRSS2, las catepsinas promueven la entrada de los coronavirus en la célula a través de la endocitosis. ⁽¹⁰⁾ La proteasa TMPRSS2 y las catepsinas lisosomales tienen un efecto acumulativo con la furina en la activación de la entrada del SARS-CoV-2 en las células del organismo.

Los interferones (IFN) regulan la expresión de proteínas antivirales, codificadas por genes estimulados por el IFN (ISG), que inhiben el ciclo vital de los virus, incluida su entrada. ⁽³⁰⁾ Una familia de proteínas transmembranales inducidas por el IFN (IFITMs) presentan actividad antiviral en seres humanos.

Las proteínas transmembranales inducidas por el interferón (IFITM1, IFITM2, IFITM3) restringen la replicación de los coronavirus y su entrada en las células e inactivan los nuevos coronavirus liberados de las células. ⁽³¹⁾ Dado que las proteínas IFITM son inducidas por los interferones de tipo I y II, se cree que son cruciales para la acción antiviral del interferón. Sin embargo, Vanderheiden A, et al. ⁽³¹⁾ observaron poco cambio en la expresión de genes relacionados con la señalización del IFN tipo I, como los genes IFIT2, IFIT3, IFITM1, OAS1 y MX1.

El gen IFNAR2 codifica una subunidad de los receptores de unión de los interferones alfa y beta; es capaz de producir receptores solubles que se unen y regulan la producción endógena de IFN de tipo I. ⁽²⁷⁾ Este IFNAR2 soluble posee funciones antiproliferativas y antivirales, así como propiedades terapéuticas. En particular, en la Covid-19, se ha sugerido un papel protector de IFNAR2. Otra región asociada a la Covid-19 era el locus ABO del grupo sanguíneo. ⁽²⁷⁾

El gen ACE2 se localiza en el cromosoma X, lo que pudiera relacionarse con las diferencias de género en la susceptibilidad al SARS-CoV-2; los otros genes se localizan en cromosomas diferentes. La mayor prevalencia y gravedad de la Covid-19 en hombres pudiera vincularse a alta expresión del gen ACE2. ⁽⁴⁾

Dentro de una cohorte de individuos jóvenes con la Covid-19 se identificó a ADAM9 como un impulsor de la gravedad de la enfermedad y un objetivo terapéutico. ⁽³²⁾ Los miembros de la familia de la "desintegrina y metaloproteinasa" (ADAM) tienen la capacidad de escindir proteolíticamente moléculas transmembranales. ⁽³³⁾ Otros genes también han sido implicados en la patogenia de la Covid-19. ^(4,16,17,34) En la tabla 1 aparecen algunos genes de susceptibilidad al SARS-CoV-2 y por la gran confusión de nombres se ponen sus nombres y sinónimos en inglés.

Tabla 1. Algunos genes de susceptibilidad al SARS-CoV-2.

Simbolo oficial*	Nombre oficial	Sinonimia	Localización cromosómica
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2	ACEH, angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, angiotensin I converting enzyme 2	Xp22.2
ANPEP	Alanyl aminopeptidase, membrane	CD13, PEPN, alanyl (membrane) aminopeptidase, LAP1, gp150, p150	15q26.1
DPP4	Dipeptidyl peptidase 4	DPPIV, CD26, ADCP2, dipeptidylpeptidase IV (CD26, adenosine deaminase complexing protein 2), adenosine deaminase complexing protein 2	2q24.2
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2	Transmembrane protease, serine 2, PRSS10	21q22.3
Furin	Furin, paired basic amino acid cleaving enzyme	PCSK3, FUR, PACE, paired basic amino acid cleaving enzyme (furin, membrane associated receptor protein) furin (paired basic amino acid cleaving enzyme) SPC1, proprotein convertase subtilisin/kexin 3, subtilisin-like proprotein convertase 1	15q26.1
TMPRSS11D	Transmembrane serine protease 11D	Transmembrane protease, serine 11D, HAT, ASP, airway trypsin like protease, adrenal secretory serine protease	4q13.2
CTSL	Cathepsin L	CTSL1, cathepsin L1, FLJ31037	9q21.33
CTSB	Cathepsin B		8p23.1
DDX1	DEAD-box helicase 1	DBP-RB, DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 1, DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 1, DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 1, DEAD-box RNA helicase DDX1, DEAD-box protein retinoblastoma	2p24.3
IFITM1	Interferon induced transmembrane protein 1	IFI17, interferon induced transmembrane protein 1 (9-27), 9-27, CD225, DSPA2a, dispanin subfamily A member 2a	11p15.5
IFITM2	Interferon induced transmembrane protein 2	Interferon induced transmembrane protein 2 (1-8D), -8D DSPA2c, dispanin subfamily A member 2c	11p15.5
IFITM3	Interferon induced transmembrane protein 3	Interferon induced transmembrane protein 3 (1-8U), 1-8U, DSPA2b, dispanin subfamily A member 2b	11p15.5
IFNAR2	Interferon alpha and beta receptor subunit 2	IFNABR, interferon (alpha, beta and omega) receptor 2, interferon alpha/beta receptor 2, IFN alpha/beta receptor subunit 2, type 1 interferon receptor 2	21q22.11
ADAM9	ADAM metalloproteinase domain 9	CORD9, a disintegrin and metalloproteinase domain 9 (meltrin gamma), cone rod dystrophy 9, MDC9, KIAA0021, MCMP, Mltng	8p11.22
ADAM17	ADAM metalloproteinase domain 17	TACE, tumor necrosis factor, alpha, converting enzyme, Csvp, CD156B, cartilage snake venom-like protease, TNF-alpha convertase enzyme, a disintegrin and metalloproteinase 17	2p25.1
ABO	ABO, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase and alpha 1-3-galactosyltransferase	ABO blood group (transferase A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase; transferase B, alpha 1-3-galactosyltransferase); A3GALNT, A3GALT1	9q34.2

*Según el comité de nomenclatura de HUGO (<http://www.genenames.org>)

Variantes genéticas que afectan a la estructura de las proteínas

Se registran sustituciones no sinónimas (cambian aminoácidos) en todos los genes candidatos a la susceptibilidad al SARS-CoV-2, pero en la mayoría de los casos son extremadamente raras, con un bajo polimorfismo, o no se registran en todos los grupos étnicos. ⁽¹⁰⁾ Esto puede estar asociado a la importancia funcional de las proteínas codificadas por estos genes, así como a su localización en la célula: todas las proteínas consideradas, excepto DDX1, se localizan en la membrana celular.

Al mismo tiempo, se registró en el gen ACE2 numerosas variantes raras que son importantes para la entrada del SARS-CoV-2 en las células del organismo huésped y el desarrollo de la infección, incluyendo S19P, I21T/V, E23K, A25T, K26R, T27A, E35D/K, E37K, Y50F, N51D/S, M62V, N64K, K68E, F72V, E75G, M82I, T92I, Q102P, G220S H239Q, G326E, E329G, G352V, D355N, H378R, Q388L, P389H, E467K, H505R, R514G/*, e Y515C; se registraron diferencias interraciales en la frecuencia de las variantes para algunas de ellas. ⁽³⁵⁾

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) producen una variación en un solo par de bases. El SNP rs2285666 es más frecuente en poblaciones asiáticas, lo que podría contribuir a la susceptibilidad a la Covid-19. ⁽³⁶⁾

Las sustituciones sin sentido en la región funcionalmente significativa de la molécula de la proteína (como, por ejemplo, en el caso del rs12329760 del gen TMPRSS2, la sustitución Val160Met (se sustituye la valina por metionina en la posición 160) se encuentra en el dominio funcional SRCR de la proteína (media las interacciones proteína-proteína y la unión de ligandos) desempeña un papel importante en la susceptibilidad a los coronavirus. ⁽¹⁰⁾ En el gen ANPEP, se identificaron variantes, incluidas las que conducen a sustituciones no sinónimas, en la región crítica para la unión al HCoV-229E (aminoácidos 260-353). Dichas sustituciones pueden afectar a las propiedades de las proteínas y, en consecuencia, a las diferencias en el grado de susceptibilidad a la infección de diferentes genotipos de estas variantes.

Los portadores del genotipo CCrs12252 del gen IFITM3 también tienen riesgo de un curso más grave de la Covid-19. ⁽¹⁰⁾ Se supone que esta variante tiene un alto valor predictivo para evaluar el riesgo de desarrollar la Covid-19 y para determinar la naturaleza del curso de la infección.

Variantes genéticas con potencial regulador

En los genes candidatos a la susceptibilidad al SARS-CoV-2 se registran numerosos SNPs, que pueden afectar al nivel de expresión de los genes. Por ejemplo, un mayor nivel de expresión del gen TMPRSS2 en los pulmones es típico de los propietarios del genotipo AA para el rs35074065, el genotipo TT para el rs34783969, el genotipo AA para el rs463727, etc., en comparación con otros genotipos. En los individuos con el genotipo AA para el rs1622599, se observó un mayor nivel de expresión del gen CTSB en los tejidos pulmonares, las células sanguíneas, el páncreas y la arteria tibial, pero un nivel menor en la mucosa del esófago y la glándula tiroides. ⁽¹⁰⁾

Los genotipos GG y TT de los SNP rs2070788 y el rs383510 se caracterizan por un mayor nivel de expresión del gen TMPRSS2. ⁽¹⁰⁾ El alelo G desfavorable para el rs2070788 del gen TMPRSS2

presenta una frecuencia del 27 % en las poblaciones africanas, del 36 % en las poblaciones de Asia oriental y de más del 46 % en las poblaciones europeas, sudasiáticas y americanas.

Curiosamente, el gen *TMPRSS2* está situado muy cerca de los genes *MX1* y *MX2*, que codifican dos GTPasas similares a la dinamina inducidas por el interferón. ⁽¹⁰⁾ *MX1* tiene actividad antiviral contra una amplia gama de virus de ARN y algunos virus de ADN; *MX2* se caracteriza por un fuerte efecto antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Los marcadores rs2070788 y rs383510 son también eQTLs (método de análisis de genes) para el gen *MX1*. ⁽¹⁰⁾

El alelo A del rs17514846 situado en el intrón del gen *furin*, asociado a enfermedades del sistema cardiovascular, conduce a una mayor actividad transcripcional de este gen en las células endoteliales vasculares que el alelo alternativo. ⁽¹⁰⁾ Estos datos están en concordancia con observaciones de una mayor susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2 y una evolución más grave de la Covid-19 en personas con enfermedades del sistema cardiovascular. La frecuencia de registro del alelo A desfavorable para el rs17514846 varía del 16 % en las poblaciones de Asia oriental al 88 % en las poblaciones africanas; en las poblaciones europeas, la frecuencia de este alelo es del 46 %.

La especificidad de los perfiles de expresión de los genes de susceptibilidad al SARS-CoV-2 determina las diferencias poblacionales en la propagación de la Covid-19. ⁽¹⁰⁾ En particular, algunos investigadores asocian los diferentes escenarios clínicos del curso de la Covid-19 (en particular, en China e Italia) con el nivel de expresión de *furin*. Para el gen *furin*, se conocen alrededor de 300 eQTLs, pero su número y espectro difieren en diferentes tejidos. Además, los resultados de un pequeño conjunto de casos italianos sugieren que las variantes de codificación en *TMPRSS2* y *furin* contribuyen a la variabilidad clínica de la infección. ⁽³⁷⁾ En la tabla 2 aparecen, a modo de ilustración, algunos SNP de riesgo de algunos genes.

Tabla 2. Variantes de algunos genes involucrados en la patogenia del SARS-CoV-2. ⁽¹¹⁾

Variante de riesgo	Cambio de aminoácido*
Gen ACE2	
rs73635825	S19P (serina por prolina)
rs142984500	H378R (histidina por arginina)
rs148771870	G211R (glicina por arginina)
rs142443432	D206G (ácido aspártico por glicina)
rs373025684	S547C (serina por cisteína)
rs138390800	K341R (lisina por arginina)
rs372272603	R219C (arginina por cisteína)
rs759590772	R219H (arginina por histidina)
rs191860450	I468V (isoleucina por valina)
rs147311723	L731F (leucina por fenilalanina)
rs751603885	R697G (arginina por glicina)
rs149039346	S692P (serina por prolina)
rs146676783	E37K (ácido glutámico por lisina)
rs781255386	T27A (treonina por alanina)
rs143936283	K329G (lisina por glicina)
rs1299103394	K26E (lisina por ácido glutámico)
rs41303171	N720D (asparagina por ácido aspártico)
rs1447927937	S43R (serina por arginina)
rs759579097	G326E (glicina por ácido glutámico)
rs766996587	M82I (metionina por isoleucina)
rs4646116	K26R (lisina por arginina)
rs759579097	G326E (glicina por ácido glutámico)
rs370610075	G352V (glicina por valina)
rs961360700	D355N (ácido aspártico por asparagina)
rs751572714	Q388L (glutamina por leucina)
rs778030746	I21V (isoleucina por valina)
rs756231991	E23K (ácido glutámico por lisina)
rs1199100713	N64K (asparagina por lisina)
rs763395248	T92I (treonina por isoleucina)
rs1395878099	Q102P (glutamina por prolina)
rs1352194082	R514G (arginina por glicina)
rs758278442	K31R (lisina por arginina)
rs1348114695	E35K (ácido glutámico por lisina)
rs1192192618	Y50F (tirosina por fenilalanina)
rs1569243690	N51S (asparagina por serina)
rs1325542104	M62V (metionina por valina)
rs759134032	Y83H (tirosina por histidina)
rs755691167	K68E (lisina por ácido glutámico)
rs1256007252	F72V (fenilalanina por valina)
Gen TMPRSS2	
rs12329760	V160M (valina por metionina)
rs867186402	D435Y (ácido aspártico por tirosina)
rs75603675	G8V (glicina por valina)
rs114363287	G111R (glicina por arginina)
Gen furina	
rs769208985	R298Q (arginina por glutamina)
rs1236237792	I636V (isoleucina por valina)
rs201551785	G146S (glicina por serina)

*Los números significan la posición del aminoácido

Factores que afectan la expresión de los genes de susceptibilidad

La presencia de comorbilidades y el envejecimiento actúan como factores de riesgo para la Covid-19 grave. ⁽³⁸⁾ En estas condiciones cambian el nivel de expresión de los genes de susceptibilidad al SARS-CoV-2 debido a mutaciones o modificaciones epigenéticas. Las modificaciones epigenéticas cambian la expresión de genes sin alterar la secuencia de bases nitrogenadas. ⁽³⁹⁾

La expresión de ACE2 y TMPRSS2 en las células accesorias del epitelio olfativo aumenta con la edad. ⁽¹⁰⁾ Los adultos mayores tienen una mayor actividad de DPP4 en diversos tejidos, lo que puede explicar parte de la mayor susceptibilidad a la Covid-19 en las personas mayores.

En pacientes obesos es más frecuente la Covid-19 grave, lo que pudiera explicarse por la alta expresión de ACE2 en el tejido adiposo, lo que favorece la replicación del SARS-CoV-2 al constituirse este tejido en un reservorio del virus. ⁽⁴⁰⁾ Además, Kasela S, et al. ⁽⁹⁾ encontraron una expresión mayor de ACE2 en el epitelio de la vía aérea de fumadores, obesos e hipertensos, que son factores de riesgo de la Covid-19.

Se incrementa la expresión del gen DPP4 en el epitelio y macrófagos alveolares en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, resistencia a la insulina e hipoxia. ⁽¹⁰⁾ El aumento de la proteína DPP4 es un factor predictivo del desarrollo del síndrome metabólico. En personas diabéticas se observó una actividad plasmática más elevada de DPP4 en comparación con personas sanas.

En pacientes con EPOC se producen además trastornos de la inmunidad y disfunción endotelial que pueden contribuir al peor pronóstico de estos pacientes con la Covid-19. ⁽⁴¹⁾ Muchos pacientes con EPOC también son fumadores, lo que agrava el proceso.

Los fármacos intervienen en la regulación de los genes candidatos a la susceptibilidad al SARS-CoV-2. Un ejemplo, el nivel de expresión del gen TMPRSS11D en pulmones de pacientes con EPOC dependía de la administración del fármaco (fluticasona y salmeterol, una combinación de esteroides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada). ⁽¹⁰⁾

La expresión de los genes de susceptibilidad puede modificarse por otros virus. De forma algo inesperada, algunos virus como el virus de la gripe aviar H5N1, aumentan la expresión de los genes IFITM1, IFITM2 e IFITM3. ⁽¹⁰⁾ Es posible que el cambio en el nivel de expresión dependa del agente infeccioso, duración del proceso infeccioso, características genéticas del organismo y estado funcional durante la infección.

En los pulmones de los fumadores aumenta la expresión de ACE2 y furin, sin efecto sobre la expresión de TMPRSS2. ⁽¹⁰⁾ Algunos investigadores sugieren que el tejido adiposo de los obesos actúa como fuente para la propagación de los virus y la síntesis excesiva de citocinas.

Los estudios de susceptibilidad genética a enfermedades son difíciles de interpretar por la compleja interrelación entre genes y factores no genéticos que pueden generar variables de confusión. Entre los factores no genéticos, cambiantes en el tiempo, con probable influencia sobre los genes se encuentran el estado nutricional, la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes

mellitus y obesidad), el envejecimiento, los hábitos tóxicos como el tabaquismo y los contaminantes ambientales.

En el caso de la Covid-19 el problema se incrementa por la poca experiencia clínica en una enfermedad reciente; además, la asociación entre genes y desenlace clínico puede ser casual y no de causa-efecto. No obstante, se puede afirmar que los genes tienen un papel en la infección del SARS-CoV-2, aunque la magnitud de la relación genes-Covid-19 requiere investigaciones para esclarecer las preguntas no respondidas.

CONCLUSIONES

La heterogeneidad clínica de la infección por el SARS-CoV-2, que va desde casos asintomáticos hasta graves y críticos, se debe a una compleja y no bien comprendida interrelación entre factores ambientales y relacionados con estilos de vida, comorbilidades y factores genéticos.

Los genes desempeñan un papel de importancia en la susceptibilidad a la Covid-19 a pesar de las controversias actuales y las dificultades para el estudio de estos factores. Por tanto, deberán seguir las investigaciones para esclarecer las preguntas sin respuestas convincentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conceicao C, Thakur N, Human S, Kelly JT, Logan L, Bialy D, et al. The SARS-CoV-2 Spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins. *PLoS Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 06];18(12):[approx.p.27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7751883/pdf/pbio.3001016.pdf>
2. Dobrindt K, Hoagland DA, Seah C, Kassim B, O'Shea CP, Murphy A, et al. Common Genetic Variation in Humans Impacts In Vitro Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection. *Stem Cell Reports* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 06];16(3): 505-518. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881728/pdf/main.pdf>
3. López-Farré A. Los genes de la susceptibilidad a la infección por Covid-19. *An RANM* [Internet]. 2020 [citado 17 Dic 2021];137(02):117-120. Disponible en: https://analesranm.es/wp-content/uploads/2020/numero_137_02/pdfs/rev04.pdf
4. Morales Peralta E, Alvarez Fornaris MA. Covid-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 17 Dic 2021];19(5):[approx.12p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19n5/1729-519X-rhcm-19-05-e3595.pdf>
5. Daniloski Z, Jordan TX, Wessels HH, Hoagland DA, Kasela S, Legut M, et al. Identification of Required Host Factors for SARS-CoV-2 Infection in Human Cells. *Cell* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];184(1):92-105.e16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584921/pdf/main.pdf>
6. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 [cited 17 Dec 2021];41(12):1100-1115. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/pdf/main.pdf>
7. Gill D, Arvanitis M, Carter P, Hernández Cordero AI, Jo B, et al. ACE inhibition and cardiometabolic risk factors, lung ACE2 and TMPRSS2 gene expression, and plasma ACE2 levels: a Mendelian randomization study. *R Soc Open Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 17];7(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7735342/pdf/rsos200958.pdf>
8. Fallerini C, Picchiotti N, Baldassarri M, Zguro K, Daga S, Fava F, et al. Common, low-frequency, rare, and ultra-rare coding variants contribute to Covid-19 severity. *Hum Genet* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];141(1):147-173. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8661833/pdf/439_2021_Article_2397.pdf
9. Kasela S, Ortega VE, Martorella M, Garudadri S, Nguyen J, Ampleford E, et al. Genetic and non-genetic factors affecting the expression of Covid-19-relevant genes in the large airway epithelium. *Genome Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 06];13(1):[approx.17p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8059115/pdf/13073_2021_Article_866.pdf

10. Kucher AN, Babushkina NP, Sleptcov AA, Nazarenko MS. Genetic Control of Human Infection with SARS-CoV-2. *Russ J Genet* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];7(6):627-641. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1022795421050057>
11. Jahanafrooz Z, Chen Z, Bao J, Li H, Lipworth L, Guo X. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];808:145963. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145963>
12. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];6:233. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193598/pdf/41392_2021_Article_653.pdf
13. Rodríguez Duque R, Miguel Soca PE. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 06 Nov 2021];19(6):e3128. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19n6/1729-519X-rhcm-19-06-e3128.pdf>
14. Sánchez-Artigas R, Díaz-Armas M, Rodríguez-Duque R, Miguel-Soca P. Principios y aplicaciones médicas de la edición de genes mediante CRISPR/Cas. *Medisur* [Internet]. 2021 [citado 06 Nov 2021];19(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5279/3643>
15. Gaziano L, Giambartolomei C, Pereira AC, Gaulton A, Posner DC, Swanson SA, et al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies repurposing opportunities for Covid-19. *Nat Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];27(4):668-676. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01310-z.pdf>
16. Pathak GA, Singh K, Miller-Fleming TW, Wendt FR, Ehsan N, Hou K, et al. Integrative genomic analyses identify susceptibility genes underlying Covid-19 hospitalization. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];12(1):[approx. 11p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8316582/pdf/41467_2021_Article_24824.pdf
17. Liu D, Yang J, Feng B, Lue W, Zhao C, Li L. Mendelian randomization analysis identified genes pleiotropically associated with the risk and prognosis of Covid-19. *J Infect* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 06];82(1):126-132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698677/pdf/main.pdf>
18. Raskin S. Genetics of Covid-19. *J Ped* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 06];97(4):378-386. Available from: <https://jped.elsevier.es/en-pdf-S0021755720302114>
19. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];61(3):180-202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013332/pdf/JOBM-61-180.pdf>
20. Desimmie BA, Raru YY, Awadh HM, He P, Teka S, Willenburg KS. Insights into SARS-CoV-2 Persistence and Its Relevance. *Viruses* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 6];13(6):[approx.22p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013332/pdf/JOBM-61-180.pdf>

21. Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreño JM, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, and S2. *Cell* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 06];184(15):3936-3948. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185186/pdf/main.pdf>
22. Expósito-Lara A, Feria-Díaz G, González-Benítez S, Miguel-Soca P. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *Medisan* [Internet]. 2021 [citado 17 Dic 2021];25(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185186/pdf/main.pdf>
23. Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus – Nueva variante ómicron – Nuevas inquietudes - La mujer. *Rev peru ginecol obstet* [Internet]. 2021 [citado 06 Dic 2021];67(4). Disponible en: <http://51.222.106.123/index.php/RPGO/article/view/2380/2550>
24. Zhu C, He G, Yin Q, Zeng L, Ye X, Shi Y, et al. Molecular biology of the SARs-CoV-2 spike protein: A review of current knowledge. *J Med Virol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];93(10):5729-5741. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.27132>
25. Díaz-Armas M, Sánchez-Artigas R, Matute-Respo T, Llumiquinga-Achi R. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *RIC* [Internet]. 2021 [citado 06 Dic 2021];100(5). Disponible en: <http://www.revincientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633/4918>
26. Yeung ML, Teng JLL, Jia L, Zhang C, Huang C, Cai J-P, et al. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. *Cell* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];184(8):2212-2228. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923941/pdf/main.pdf>
27. Baranova A, Cao H, Zhang F. Unraveling Risk Genes of Covid-19 by Multi-Omics Integrative Analyses. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];8:[approx.8p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8452849/pdf/fmed-08-738687.pdf>
28. Liu Y, Hu G, Wang Y, Ren W, Zhao X, Ji F, et al. Functional and genetic analysis of viral receptor ACE2 orthologs reveals a broad potential host range of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];118(12):[approx.9p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000431/pdf/pnas.202025373.pdf>
29. Secolin R, de Araujo TK, Gonsales MC, Rocha CS, Naslavsky M, Marco L, et al. Genetic variability in Covid-19-related genes in the Brazilian population. *Hum Genome Var* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];8:[approx.9p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017521/pdf/41439_2021_Article_146.pdf
30. Winstone H, Lista MJ, Reid AC, Bouton C, Pickering S, Galao RP, et al. The polybasic cleavage site in SARS-CoV-2 spike modulates viral sensitivity to type I interferon and IFITM2. *J Virol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];95(9):e02422-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8104117/pdf/JVI.02422-20.pdf>

31. Vanderheiden A, Ralfs P, Chirkova T, Upadhyay AA, Zimmerman MG, Bedoya S, et al. Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures. *J Virol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 17];94(19):e00985-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495371/pdf/JVI.00985-20.pdf>
32. Carapito R, Li R, Helms J, Carapito C, Gujja S, Rolli V, et al. Identification of driver genes for critical forms of Covid-19 in a deeply phenotyped young patient cohort. *Sci Transl Med*. 2021 [cited 2021 Dec 06];10:1126. Available from: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/scitranslmed.abj7521>
33. Aljohmani A, Yildiz D. A Disintegrin and Metalloproteinase—Control Elements in Infectious Diseases. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 06];7: [approx.14p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772189/pdf/fcvm-07-608281.pdf>
34. Covid-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of Covid-19. *Nature* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];600(7889):472-477. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8674144/pdf/41586_2021_Article_3767.pdf
35. Almaguer-Mederos L, Cuello-Almarales D, Almaguer-Gotay D. Rol de los genes ACE2 y TMPRSS2 en la susceptibilidad o gravedad de la Covid-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [citado 06 Dic 2021];10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/799/861>
36. van Blokland IV, Lanting P, Ori APS, Vonk JM, Warmerdam RCA, Herkert JC, et al. Using symptom-based case predictions to identify host genetic factors that contribute to Covid-19 susceptibility. *PLoS One* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];16(8):[approx.14p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8357137/pdf/pone.0255402.pdf>
37. Andolfo I, Russo R, Lasorsa VA, Cantalupo S, Rosato BE, Bonfiglio F, et al. Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe Covid-19. *Science* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 06];24(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968217/pdf/main.pdf>
38. Medina-Espitia ÓL, Mendoza-Beltrán F, Anaya-Almanza AM, Molano-Salazar ÓA. Covid-19 y metabolismo: una mirada más allá del sistema respiratorio y de la enfermedad trombótica. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 06 Dic 2021];28(4):366-373. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v28n4/0120-5633-rcca-28-4-366.pdf>
39. Bermúdez-Garcell A, Serrano-Gámez N, Teruel-Ginés R, Sánchez-Sánchez R, Sigcho-Romero C. Mecanismos básicos de la epigenética. *CCM* [Internet]. 2020 [citado 06 Dic 2021];24(1). Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3448/1516>
40. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of Covid-19 infection in obese patients. *Obes Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 17];9:[approx.5p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368415/pdf/main.pdf>

41. Polverino F, Kheradmand F. Covid-19, COPD, and AECOPD: Immunological, Epidemiological, and Clinical Aspects. Front Med [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 17];7:[approx.8p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847987/pdf/fmed-07-627278.pdf>

Conflicto de interés

No existe conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 16/12/2021

Aprobado: 04/02/2022



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)