



Artículos

- [Variabilidad genética del hospedero y COVID-19](#)
- [Fundamentos](#)
- [Genes candidatos](#)
- [Infección por SARS-CoV-2 y grupo ABO](#)
- [Resultados experimentales](#)
- [Conclusión](#)
- [Referencias](#)

Esmeralda Vizzi

Ph.D. en Disciplinas Microbiológicas
Laboratorio de Biología de Virus, Centro
de Microbiología y Biología Celular,
Instituto Venezolano de Investigaciones
Científicas (IVIC)

Viviana Ramírez

Licenciada en Educación, mención
Biología y Química
Laboratorio de Biología de Virus, Centro
de Microbiología y Biología Celular,
Instituto Venezolano de Investigaciones
Científicas (IVIC)

Rita E. Rosales

M.Sc. mención Inmunología
Laboratorio de Biología de Virus, Centro
de Microbiología y Biología Celular,
Instituto Venezolano de Investigaciones
Científicas (IVIC)

Mercedes Fernández-Mestre

Ph.D. en Inmunología
Laboratorio de Fisiopatología, Sección
Inmunogenética. Centro de Medicina
Experimental Miguel Layrisse, Instituto
Venezolano de Investigaciones
Científicas (IVIC)

Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia

Variabilidad genética del hospedero y COVID-19

Fecha de recepción: 01/01/2000

Fecha de aceptación: 01/01/2000

LXXII CONVENCIÓN ANUAL DE AsoVAC "Ciencia y Arte: dos caminos para el progreso."
Facultad de Ciencias de la UCV

La susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la progresión a la COVID-19 varían según el hospedero, y dependen de las moléculas potencialmente involucradas en la compleja interacción virus-hospedero y la respuesta inmunitaria innata y/o adquirida del hospedero. Se han descrito diferencias en loci que codifican el grupo sanguíneo (ABO) y/o componentes esenciales de la inmunidad innata, como los receptores tipo toll (TLR-3 y TLR-7), que parecieran estar relacionados con una mayor gravedad de la COVID-19. Resultados preliminares obtenidos en un estudio por PCR-RFLP de los alelos ABO y FUT2 que involucró 268 sujetos potencialmente expuestos a SARS-CoV-2 de diferentes regiones geográficas de Venezuela, sugieren un mayor riesgo de contraer la infección en individuos de grupo A, respecto a los otros grupos sanguíneos. Si bien el tamaño muestral no permitió revelar diferencias significativas, se plantea investigar marcadores de inmunidad innata, con potencial aplicación en estrategias preventivas dirigidas y como blancos terapéuticos.

Palabras Claves: SARS-CoV-2, COVID-19, susceptibilidad genética, locus ABO, FUT2, TLR

Title

Host genetic variability and COVID-19

Abstract

Susceptibility to SARS-CoV-2 infection and progression to COVID-19 varies by host, and depends on the molecules potentially involved in the complex virus-host interaction and the host's innate and/or acquired immune response. Differences have been described in loci that encode blood group (ABO) and/or essential components of innate immunity, such as toll-like receptors (TLR-3 and TLR-7), which seem to be related to greater severity of COVID -19. Preliminary results obtained in a PCR-RFLP study of the ABO and FUT2 alleles that involved 268 subjects potentially exposed to SARS-CoV-2 from different geographic regions of Venezuela, suggest a greater risk of contracting the infection in group A individuals, regarding to the other blood groups. Although the sample size did not reveal significant differences, it is proposed to investigate markers of innate immunity, with potential application in targeted preventive strategies and as therapeutic targets.

Key Word

Fundamentos

La pandemia COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 ha causado un impacto masivo en la salud pública, las sociedades y las economías de todo el mundo. A pesar de los esfuerzos realizados para contenerla y los programas de vacunación en curso, todavía hay un gran número de nuevos casos y se desconocen muchos aspectos relacionados con la clínica, por lo que un tratamiento eficaz sigue siendo de alta prioridad. Conocer los factores de riesgo asociados con un desarrollo más grave de la enfermedad es aún de gran interés. Si bien en la mayoría de los casos cursa en forma asintomática, la COVID-19 puede conducir a falla respiratoria aguda y muerte. Al principio de la pandemia esta variabilidad se asociaba con factores de riesgo como la edad, el género, la presencia de comorbilidades o la exposición a factores ambientales (1). Más recientemente se ha comprendido que la variante viral circulante, las medidas de contención y la inmunidad de la población pueden condicionar también la evolución clínica (2).

Las personas con comorbilidades y los ancianos son susceptibles a una infección grave por COVID-19, pero uno de los aspectos más intrigantes de esta enfermedad es que jóvenes sanos pueden a veces presentar insuficiencia respiratoria grave, mientras que muchas personas con comorbilidades pueden ser asintomáticas. La diferente susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o la variabilidad de los síntomas en respuesta a la infección pueden explicarse, al menos en algunos individuos, por factores genéticos humanos.

Lo que parecen reflejar los estudios realizados hasta el momento es que el curso clínico de la COVID-19 depende como en todas las enfermedades infecciosas, tanto del patógeno como de la genética y la fisiología del hospedero. Candidatos con posible relevancia para la patogénesis de la COVID-19 son los genes para las proteínas involucradas en la entrada celular. La infección por SARS-CoV-2 depende de la interacción con el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) para la entrada celular, y el proceso de fusión con la membrana celular mediado por la serina-proteasa transmembranaria (TMPRSS2) (3). La expresión diferencial de ambas proteínas según la edad y/o la etnia, o por efectos epigenéticos, podría explicar la diferente susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 observada en individuos de poblaciones diferentes (3).

Genes candidatos

Varias evidencias definen una serie de genes candidatos potencialmente involucrados en la resistencia humana innata a la infección por SARS-CoV-2 (4)(5). Uno de ellos es el locus *ABO*, que determina el grupo sanguíneo, el cual fue identificado en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) (4). Aunque los primeros datos fueron inconsistentes, un metaanálisis reciente de casi 50.000 personas de 46 estudios apoya la relación del locus 9q34.2 con la susceptibilidad a la infección. Asimismo, la región cromosómica 3p21.31, que contiene seis genes (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6*, and *XCR1*), relacionados con moléculas que participan en la vigilancia efectora inmunológica de los sitios de infección e inflamación, ha sido más fuertemente asociado con la gravedad. Esta región comprende un segmento genómico de aproximadamente 50 kilobases de tamaño heredada de los neandertales, presente en casi el 50% de las personas en el sur de Asia y 16% de los europeos (6). Más recientemente se han descrito otros genes localizados en las regiones cromosómicas 12q24.13, 19p13.2, 19p13.3 y 21q22.1, correspondientes a los *clusters* *OAS*, *TYK2*, *DPP9* y *IFNA2* respectivamente, asociados significativamente con gravedad en pacientes con COVID-19 en comparación con la población general (7).

Infección por SARS-CoV-2 y grupo ABO

Una de las hipótesis más estudiadas para explicar la vinculación del grupo sanguíneo ABO con susceptibilidad al SARS-CoV-2, está basada en la capacidad de este virus a interactuar directamente con el antígeno del grupo sanguíneo A, expresado en las células epiteliales respiratorias de tipo I (8), mediante la proteína S. Los antígenos oligosacáridos A y B son producto de la enzima glicosiltransferasa, codificada por un gen autosómico ubicado en el locus *ABO*, del cual existen dos alelos codominantes (A y B). Estos antígenos se expresan principalmente en la superficie de los glóbulos rojos, de las células endoteliales y epiteliales, y en las mucinas secretadas por las glándulas exocrinas, dependiendo de la funcionalidad del gen secretor *FUT2* altamente polimórfico, que codifica la enzima α -2-fucosiltransferasa (9). Mutaciones en este gen impiden que los antígenos ABO se produzcan en los tejidos de las mucosas o en secreciones corporales, determinando el estatus “no-secretor” (10). Los antígenos A y B se les conoce también como antígenos de grupo histo-sanguíneo (o HBGA, por sus siglas en inglés), los cuales están implicados en la patogenia de múltiples infecciones (9). Debido a su ubicación en tejidos que cumplen importantes funciones de barrera, los HBGA pueden mediar las primeras interacciones con los microorganismos. En particular, el tipo de sangre ABO ha sido asociado con susceptibilidad a tuberculosis, malaria, cólera, infección por norovirus, VIH, virus Chikungunya, *Helicobacter pylori* y *Escherichia coli* (9). Los mecanismos subyacentes propuestos son muy variados, desde una participación sencilla actuando como receptores para patógenos, o correceptores, hasta más complejas, limitado a una cepa viral, toxina, o factores de virulencia, donde anticuerpos naturales pueden actuar como inhibidores por mimetismo molecular entre patógeno y hospedero. Esos también favorecerían la colonización de las mucosas por la misma presencia en secreciones, o por modificación de glicanos sobre la célula blanco que afectaría la respuesta a las infecciones (11). La hipótesis con más peso para explicar la relación entre grupo sanguíneo y susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, es que anticuerpos naturales anti-A presentes en individuos de grupo O, podrían inhibir la adhesión entre la proteína S y los receptores ACE2 de la célula hospedera, interfiriendo con la infección. La afinidad molecular de la proteína S hacia antígenos A presentes sobre células blanco de la mucosa respiratoria favorecería la interacción con el receptor ACE2 en los individuos de grupo A (11).

La relación entre el grupo sanguíneo ABO y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 ha sido investigada ampliamente. La mayoría de los estudios indican que los individuos de grupo A tendrían un mayor riesgo de infectarse que los de grupo O (12), algo muy similar a lo descrito durante la epidemia de SARS-CoV-1 en Hong Kong (13). Los estudios apuntan a que el efecto protector del alelo O es, sin embargo, pequeño, con una razón de probabilidad de $\sim 0,90$ (14).

Variantes de pérdida de función de genes de moléculas que participan en la vía del interferón tipo I y II, como los receptores tipo *toll* (TLR) 3 y 7, que median la producción de citoquinas y son necesarios para el desarrollo de una efectiva inmunidad, son también candidatos para explicar cursos más graves de COVID-19 (15). Por tanto, son de gran interés por su potencial como biomarcadores pronósticos para predecir la susceptibilidad a infecciones, así como en el abordaje terapéutico para pacientes con COVID-19 (16)

Resultados experimentales

Desde los meses de abril del año 2020 hasta febrero del 2021, previo a la aplicación de la vacuna para COVID-19, se realizó un estudio en el que se incluyeron 268 individuos potencialmente expuestos a SARS-CoV-2 procedentes de diferentes regiones geográficas de Venezuela. A todos los individuos se les tomó una muestras de hisopado nasofaríngeo; se les determinó mediante qRT-PCR comercial la presencia del SARS-CoV-2 y, mediante PCR-RFLP de los genes *ABO* y *FUT2*, el grupo sanguíneo y el estatus “secretor”, respectivamente, como descrito anteriormente (17,18).

El análisis, realizado en el Laboratorio de Biología de Virus, del IVIC, mostró que los individuos de grupo sanguíneo A presentaban un riesgo levemente mayor de infectarse con respecto a los individuos con otros grupos sanguíneos (Tabla 1), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR: 1,30, IC 95%: 0,78-2,11, $p=0,3$).

GRUPO	POSITIVOS SARS-CoV-2	NEGATIVOS SARS-CoV-2	OR (95% CI)	P
ABO	n=126	n=142		
O	58	71	0,85 (0,52-1,38)	0,51
A	52	50	1,30 (0,78-2,11)	0,3
B	13	18	0,79 (0,37-1,69)	0,54
AB	3	3	1,13 (0,22-5,70)	0,88
TOTAL	126	142		

Tabla 1: Distribución de los grupos sanguíneos ABO en individuos venezolanos expuestos a la infección por SARS-CoV-2 desde abril 2020 hasta febrero 2021. ($P < 0,05$ con significancia estadística).

Los resultados preliminares apoyan los hallazgos descritos en otros grupos de estudio. Se plantea investigar polimorfismos relacionados con inmunidad innata, para una mayor comprensión de los fenómenos que median la primera etapa de la infección por SARS-CoV-2.

Conclusión

La comprensión de la base genética de la COVID-19 y la potencial asociación con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la evolución clínica es altamente compleja, pero sin duda contribuirá a identificar nuevos factores de riesgo. Los mecanismos responsables de la asociación entre grupos sanguíneos ABO y la susceptibilidad a la infección por COVID-19 aún no están claros. Se requiere de esfuerzos adicionales para dilucidar los mecanismos moleculares y lograr optimizar la prevención y el tratamiento de la infección.

Referencias

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
2. Russell SL, Klaver BRA, Harrigan SP, Kamelian K, Tyson J, Hoang L, Taylor M, Sander B, Mishra S, Prystajecy N, Janjua NZ, Zlosnik JEA SH. Clinical severity of Omicron subvariants BA.1, BA.2, and BA.5 in a population-based cohort study in British Columbia, Canada. *J Med Virol*. 2023;95(e28423). doi: 10.1002/jmv.28423
3. 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;181:271-280.e8.
4. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1522–34.
5. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. 2020;587(7835):610–2. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>
6. Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Sonmez T, Coker D, et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet*. 2021;53:801–8.

7. 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;591(7848):92–8.
8. Wu SC, Arthur CM, Wang J, Verkerke H, Josephson CD, Kalman D, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. *Blood Adv*. 2021;5:1305–9.
9. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:801–70.
10. Galeev A, Suwandi A, Cepic A, Basu M, Baines JF, Grassl GA. The role of the blood group-related glycosyltransferases FUT2 and B4GALNT2 in susceptibility to infectious disease. *Int J Med Microbiol*. 2021;311:151487. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151487
11. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 Working Group. *Vox Sang*. 2021;116:849–61.
12. Soares DMB, Araújo DABS, de Souza JLB, Maurício RB, Soares EMB, Neto FCA, Pinheiro MSN, Gama VCV, Braga-Neto P, Nóbrega PR, Aragão GF. Correlation between ABO blood type, susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity: A systematic review. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;30. doi: 10.1016/j.htct.2022.11.001.
13. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PKS, Ng MHL, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA [Internet]*. 2005; 293:1450–1. doi: 10.1001/jama.293.12.1450-c.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784866/
14. Andreakos E, Abel L, Vinh DC, Kaja E, Drolet BA, Zhang Q, O'Farrelly C, Novelli G, Rodríguez-Gallego C, Haerynck F, Prando C, Pujol A; COVID Human Genetic Effort; Su HC, Casanova JL, Spaan AN. A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23:159-164. doi: 10.1038/s41590-021-01030-z
15. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020;14:1–8. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4.
16. Minashkin MM, Grigortsevich NY, Kamaeva AS, Barzanova V V., Traspov AA, Godkov MA, et al. The Role of Genetic Factors in the Development of Acute Respiratory Viral Infection COVID-19: Predicting Severe Course and Outcomes. *Biomedicines*. 2022;10:549. doi: 10.3390/biomedicines10030549..
17. Hummel S, Schmidt D, Kahle M, Herrmann B. ABO blood group genotyping of ancient DNA by PCR-RFLP. *Int J Legal Med*. 2002;116:327–33.
18. Serpa J, Mendes N, Reis CA, Santos Silva LF, Almeida R, Le Pendu J, et al. Two new FUT2 (fucosyltransferase 2 gene) missense polymorphisms, 739G→A and 839T→C, are partly responsible for non-secretor status in a Caucasian population from Northern Portugal. *Biochem J*. 2004;383:469–74.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.