

Polimorfismo de *ACE2* y susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y gravedad de COVID-19

Birte Möhlendick, Kristina Schönfelder, [...] y Andreas Kribben

[Información adicional del artículo](#)

Objetivos

El síndrome respiratorio agudo severo del virus ARN coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La entrada celular está mediada por la enzima convertidora de angiotensina II humana (*ACE2*). La *ACE2* y su enzima convertidora de angiotensina I (*ECA*) homóloga cercana se discuten actualmente como genes candidatos, en los que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) podrían alterar la unión o entrada de SARS-CoV-2 y aumentar el daño tisular en el pulmón u otros órganos. Esto podría aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19.

Pacientes y métodos

Realizamos el genotipado de SNP en los genes *ACE2* y *ACE* en 297 pacientes evaluados con SARS-CoV-2-positivos y 253 con SARS-CoV-2-negativos. Analizamos la asociación de los SNP con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19.

Resultados

Los pacientes con SRAS-CoV-2 positivo y SRAS-CoV-2 negativo no difirieron en cuanto a características demográficas y clínicas. Para *ACE2* rs2285666, el genotipo GG o alelo G se asoció significativamente con un riesgo de infección por SARS-CoV-2 casi dos veces mayor y un riesgo tres veces mayor de desarrollar una enfermedad grave o la muerte por COVID-19. Por el contrario, el polimorfismo de la *ECA* no se relacionó con el riesgo de infección o la gravedad de la enfermedad. En un análisis multivariable, el alelo G de *ACE2* rs2285666 permaneció como un factor

de riesgo independiente de enfermedad grave además de los factores de riesgo conocidos de género masculino y enfermedad cardiovascular.

Conclusiones

En resumen, nuestro informe parece ser el primero que muestra que un polimorfismo *ACE2* común afecta el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y el curso de COVID-19 independientemente de los factores de riesgo descritos anteriormente.

Palabras clave: ECA2, enfermedad por coronavirus 2019, rs2285666, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, polimorfismo de un solo nucleótido

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), un miembro de la familia *Coronaviridae*, es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los síntomas más comunes son fiebre, tos y disnea [[1](#)]. A pesar de la investigación intensiva, queda por descifrar por qué algunas personas se infectan mientras que otras permanecen no infectadas en condiciones similares (por ejemplo, antecedentes médicos o exposición al SARS-CoV-2). Además, no está claro por qué el curso de la enfermedad difiere drásticamente entre diferentes sujetos con condiciones previas similares que van desde síntomas leves hasta la muerte con una tasa de letalidad global de alrededor del 2% (25 de enero de 2021) y una mortalidad hospitalaria que oscila entre 28 y 2021. 72% [[2](#), [3](#)]. Los principales factores de riesgo discutidos para la infección y la gravedad son la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad y una variedad de trastornos como hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria, por nombrar solo algunos [[1](#), [2](#), [4](#)].

La entrada del virus en las células huésped depende de la unión de la proteína viral spike (S) a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) unida a la membrana [[5](#)], que se localiza, por ejemplo, en la mucosa oral, el tracto respiratorio y las células cardíacas [[6](#), [7](#)]. Su función fisiológica principal es la degradación de la angiotensina II (Ang II) a angiotensina 1-7 (Ang 1-7) que activa el receptor acoplado a proteína G relacionado con mas vasorrelajante [[8](#)]. Muchos autores han postulado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *ACE2* (Xp22.2) podrían afectar su expresión y también la afinidad de unión del SARS-CoV-2, influyendo así en la susceptibilidad a la infección y la gravedad del SARS-CoV-2. de COVID-19 [[9](#) -[12](#)]. El SNP mejor

caracterizado en *ACE2* es una variante de la región de empalme (rs2285666, G> A, Intron 3/4). Varios estudios han demostrado asociaciones con hipertensión, enfermedad coronaria y diabetes combinada con accidente cerebrovascular [13 - 15]. Curiosamente, el alelo A se asocia con un aumento de los niveles séricos de ACE2 en controles sanos, sujetos con diabetes y pacientes con diabetes junto con accidente cerebrovascular [13]. Aunque se desconoce si el aumento de los niveles séricos de ACE2 asociados con el alelo A en realidad también refleja un aumento de ACE2 unido a la membrana en, por ejemplo, el pulmón u otros tejidos, este polimorfismo parece ser un candidato atractivo asociado con una susceptibilidad alterada a la infección. o curso de COVID-19 dado el hecho de que ACE2 funciona como un 'receptor' celular para la entrada del virus.

Otro gen frecuentemente discutido es *ace* (17q23.3) que codifica para la enzima convertidor de angiotensina (ACE), generalmente escindiendo la angiotensina I (Ang I) a Ang II, que activa la mediación del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) efectos vasoconstrictivos, proinflamatorios y fibróticos [8]. Una delección/inserción (D / I) de una repetición de Alu (rs1799752, Intron 16) en el gen *ACE* también puede desempeñar un papel en COVID-19 [11]. Los portadores de alelo ACE rs1799752 D- muestran niveles séricos de ACE significativamente más altos que los portadores de la variante I- [16]. Mientras que el alelo D- se asocia con un mayor riesgo de, por ejemplo, infarto de miocardio o hipertrofia ventricular izquierda [17,18], también es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el SARS [19–22]. Recientemente, Yamamoto *et al.* demostró en un estudio in-silico, que el genotipo *ACE* rs1799752 II se correlaciona negativamente con el número de casos y muertes por SARS-CoV-2 en Asia Oriental [23]. En un primer estudio de casos y controles, que abarcó a 204 pacientes positivos para sars-CoV, el genotipo *ACE* rs1799752 DD se asoció con un mayor riesgo de COVID-19 grave [24].

Por lo tanto, esas variantes en los genes *ACE2* y *ACE* son buenos candidatos en estudios de asociación genética tratando de aprender más sobre las causas genéticas de la susceptibilidad a la infección con SARS-CoV-2 y la gravedad del COVID-19.

Métodos

Participantes del estudio y reclutamiento

El estudio se realizó tras la aprobación de los comités de ética de las Facultades de Medicina de la Universidad de Duisburgo-Essen (20-9230-BO), Ruhr-Universidad de Bochum (20-6886) y RWTH Aachen University (206/09) y en cooperación con el Biobanco de Alemania Occidental (WBE;20-WBE-088) y el Banco de Biomateriales centralizado RWTH (RWTH cBMB;31-2020). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes del estudio.

La inscripción en los respectivos hospitales o centros (Essen, Aquisgrán, Herne o Mettmann) comenzó el 11 de marzo de 2020 y finalizó el 30 de septiembre de 2020. Los pacientes fueron reclutados inicialmente tras la presentación con síntomas típicos de COVID-19, es decir, fiebre, tos y disnea, o que fueron ingresados en el hospital / centro con infección por SARS-CoV-2 ya confirmada. Se incluyeron 297 pacientes positivos para el SARS-CoV-2. El seguimiento se completó el 31 de octubre de 2020, momento en el que todos los pacientes fueron dados de alta de los hospitales como «curados» o tuvieron un desenlace fatal de la enfermedad. También estudiamos a 253 pacientes con SARS-CoV-2 negativo, que presentaban síntomas típicos de COVID-19 pero se les realizó la prueba de SARS-CoV-2-negativo mediante transcripción inversa-PCR en tiempo real (RT-PCR). Esos pacientes fueron hospitalizados en el Hospital Universitario de Essen o tratados como pacientes ambulatorios, debido a otras afecciones médicas. La positividad o negatividad del SARS-CoV-2 se determinó como se describe a continuación. Las muestras de 200 donantes de sangre anónimos recolectados antes de la pandemia de COVID-19 sirvieron como cohorte de referencia.

Prueba diagnóstica *in vitro* del SARS-CoV-2

Se recogieron hisopos nasofaríngeos y se determinó la positividad del ARN del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR cualitativa con kits de diagnóstico *in vitro* según las instrucciones de los fabricantes. Los pacientes fueron clasificados como SARS-CoV-2-positivos con al menos un resultado positivo de la prueba RT-PCR y como SARS-CoV-2-negativo con resultados exclusivamente negativos de la prueba RT-PCR y sin COVID-'típico' o COVID-'posible' resultado de la tomografía computarizada de tórax (TC) (ver más abajo).

Tomografía computarizada de tórax

Se realizó una tomografía computarizada diagnóstica de tórax con la configuración predeterminada para la rutina torácica cuando los pacientes presentaron signos clínicos que indicaban una infección del tracto respiratorio inferior definida como disnea, taquipnea (frecuencia respiratoria > 25), tos, disminución de la saturación de oxígeno ($< 92\%$), o crepitaciones [25]. Todas las imágenes se realizaron en uno de los tres sistemas de TC (Somatoform Force, Somatom Definition AS+, Somatom Definition Flash; Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania). Todos los exámenes de TC fueron reevaluados especialmente para este estudio por un radiólogo senior certificado por la junta cegado por los resultados de la prueba DE RT-PCR del SARS-CoV-2. El diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 se estableció de la siguiente manera: distribución bilateral multifocal de opacidad de vidrio esmerilo con/sin consolidaciones en regiones pulmonares cercanas a la pleural visceral superficies (incluidas las fisuras) o signos de SDRA [1,26]. Pacientes con RT -PCR-PCR-negativo- sars-CoV-2, que presentaron alguna de estas características ('típicas') o resultados atípicos de TAC, que podrían estar relacionados con la COVID-19 la neumonía ('posible') se excluyeron del estudio ($N = 69$) ya que se encontró que la sensibilidad de la TC de tórax era superior a la RT-PCR [27]. Los resultados de las tomografías computarizadas de tórax de pacientes con SARS-CoV-2 positivos sirvieron como control de calidad interno ($N = 182$).

Demografía, características clínicas y resultado de los pacientes

La demografía, las características clínicas y los resultados se obtuvieron de los registros electrónicos de pacientes. Para la edad de cada paciente, sexo, historial médico, medicación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA), síntomas iniciales (fiebre, tos), y disnea [1], y se recogió el resultado. La historia clínica se clasificó en función del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) [28] como sistema cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad coronaria, pero no hipertensión arterial), hipertensión arterial o diabetes. El resultado clínico se definió de la siguiente manera según los criterios del ECDC – 'leve': pacientes ambulatorios; «hospitalizados»: pacientes hospitalizados; «graves»: pacientes hospitalizados ingresados en una UCI o que pasaron a depender de la ventilación mecánica, o ambos; 'fatales'

todos los casos de muertes relacionadas con COVID-19 durante la estancia hospitalaria. A diferencia de la clasificación ECDC, donde los pacientes se cuentan hasta tres veces, cada paciente solo cuenta una vez de acuerdo con la peor clínica. resultado observado durante la estancia hospitalaria en nuestro estudio. El grupo principal 'moderado' consistió en los subgrupos 'leve' y 'hospitalizado', mientras que el grupo principal 'grave' consistió en los subgrupos 'grave' y 'fatal'.

Genotipado de ACE2 y ACE

La PCR se realizó con 100 ng de ADN genómico y 30 μ L *Taq* DNA-Polimerasa 2x Master Mix Red (Ampliqon, Odense, Dinamarca) con las siguientes condiciones: desnaturalización inicial 95°C durante 5 min; 38 ciclos con desnaturalización 95°C durante 30 s, temperatura de recocido (T_m) °C durante 30 s y alargamiento 72°C durante 30 s cada uno; elongación final 72°C durante 10 min. Las secuencias de oligonucleótidos y T_m para los polimorfismos respectivos se pueden encontrar en Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/FPC/B393>. El genotipado se realizó para *ACE2* rs2285666 y *ACE* rs1799752 por Pyrosequencing de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (Qiagen, Hilden, Alemania). Para los polimorfismos de la región codificante *ACE2* (aminoácidos 1-62, $MAF \geq 0.005$, Contenido Digital Suplementario 2, Contenido Digital Suplementario 1, <http://links.lww.com/FPC/B393>) solo SNP previamente identificados con potencial El impacto funcional en la unión al SARS-CoV-2 se analizó mediante secuenciación de Sanger [9,10].

Análisis estadísticos

Las correlaciones demográficas y clínicas con el riesgo de infección por SARS-CoV-2 se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Las diferencias entre los grupos de edad en pacientes con SARS-CoV-2 positivo y SARS-CoV-2 negativo se estimaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) para *la ECA* se calculó utilizando la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Pearson y las muestras se consideraron desviadas de HWE a un nivel de significancia de $P < 0,05$. HWE para X-cromosómico *ACE2* fue probado con el R-script 'HWadmiX'[29].

Para la asociación genética, se calcularon el odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% mediante la prueba exacta de Fisher utilizando

el método de Baptista-Pike para *or*, respectivamente. Los valores de *P*- se informan de dos lados y los valores de $< 0,05$ se consideraron significativos.

Se realizó un análisis multivariable para estimar la independencia de las variables edad, sexo, historia clínica, medicación y genotipos *ACE* rs1799752 o *ACE2* rs2285666 por regresión logística (razón de verosimilitud) prueba, al revés).

Resultados

Demografía, características clínicas y resultado de los pacientes

Desde el 11 de marzo de 2020 hasta el 31 de octubre de 2020, inscribimos y estudiamos a 297 pacientes con SARS-CoV-2 positivo y 253 pacientes con SARS-CoV-2 negativo para determinar las asociaciones de SNP en los genes *ACE2* y *ACE* con susceptibilidad a Infección por SARS-CoV-2 y gravedad de COVID-19.

Los pacientes con SARS-CoV-2 positivo y SARS-CoV-2 negativo tenían características demográficas y clínicas similares (Tabla [Tabla 1. 1](#)). Considerando las enfermedades cardiovasculares excepto la hipertensión, observamos una prevalencia significativamente mayor en los pacientes con SARS-CoV-2 negativo (48,2% vs. 36,1%, $P = 0,01$). No hubo diferencias con respecto a la medicación de IECA o ARA en ambos grupos. La tos y la disnea fueron los síntomas iniciales más frecuentes en el grupo de SARS-CoV-2 positivo ($P < 0,0001$ y $P = 0,03$, respectivamente). Se encontraron significativamente más pacientes positivos para sars-CoV-2 que pacientes con SARS-CoV-2 negativo en el grupo 'grave' ('grave' más 'mortal'; $P = 0,001$). Al comparar los grupos 'moderado' y 'grave', encontramos una asociación significativa para la gravedad de COVID-19 con la edad ($P = 0,02$), el sexo masculino (OR: 2,25, IC del 95%, 1,32–3,84, $P = 0,003$), y enfermedad cardiovascular (OR: 1,84, IC 95%, 1,10–3,08, $P = 0,02$) (Tabla [Tabla 22](#)).

Characteristics	All patients (N = 550)	SARS-CoV- 2-positive (N = 297)	SARS-CoV- 2-negative (N = 253)	<i>P</i>
Median age (range) – yrs.	62.0 (18–99)	60.0 (18–99)	63.0 (22–97)	0.1
Male sex – no. (%)	323 (58.7)	176 (59.3)	147 (58.1)	0.7
Medical history – no. (%)				
Cardiovascular system ^a	225 (41.7)	104 (36.1)	121 (48.2)	0.0
Ischaemic heart disease	566 (100%)	133 (46.7%)	133 (55.8%)	0.1

[Cuadro 1](#)

Demografía, características clínicas y resultado de los pacientes

Table 2
Association of demographics and clinical characteristics of SARS-CoV-2

Characteristics	Moderate ^a (N = 287)	Severe ^b (N = 98)	OR (95% CI)
Median age (range) - yrs.	58.0 (18-94)	64.0 (26-99)	N
Male sex - no. (%)	111 (53.6)	65 (72.2)	2.25 (1.1-4.5)
Medical history - no. (%)			
Cardiovascular system ^b	63 (31.7)	41 (48.1)	1.84 (1.1-3.0)
Arterial hypertension	89 (44.7)	44 (49.4)	1.21 (0.7-2.0)
Diabetes	43 (21.6)	23 (25.8)	1.26 (0.7-2.1)

Cuadro 2

Asociación de datos demográficos y características clínicas de pacientes positivos para sars-CoV-2 con gravedad de COVID-19

Asociación de los genotipos ACE2 y ACE con susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y gravedad de COVID-19

Para *ACE2* rs2285666, encontramos 77,4% de portadores de genotipo GG, 13,5% GA y 9,1% AA en pacientes con SARS-CoV-2 positivo, con una frecuencia de alelo menor (MAF) de 0,16 para el alelo A-. Los genotipos fueron compatibles con HWE ($P = 0,53$). Los genotipos en pacientes con SARS-CoV-2 negativos se distribuyeron de la siguiente manera: 70,4% GG, 13,8% GA y 15,8% AA (Tabla (Tabla 3). 3). El alelo A- tenía un MAF de 0,23. No hubo desviación de HWE ($P = 0,65$). Curiosamente, notamos que la distribución del genotipo de nuestra cohorte de referencia encajaba en el medio entre pacientes infectados por SARS-CoV-2 y noinfectados (MAF = 0,18; HWE $P = 0,97$). Se observaron 1,91 veces (IC del 95%, 1,13–3,24, $p = 0,02$) y 1,88 veces (IC del 95%, 1,12–3,16; $P = 0,02$) aumento de la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 para los genotipos *ACE2* rs2285666 GG o portadores de alelos G, respectivamente (Tabla (Tabla 44)).

Table 3
Genotype distributions of *ACE2* and *ACE* single-nucleotide polymorphisms in SARS-CoV-2-positive patients and reference group

Group ^a /Subgroup	SARS-CoV-2-positive			
	Moderate			
	All (N = 297) no. (%)	Mild (N = 36) no. (%)	Hospitalized (N = 177) no. (%)	Severe (N = 44) no. (%)
<i>ACE2</i> rs2285666	230 (77.4)	19 (63.3)	131 (74.0)	39 (88.6)
GG				

Cuadro 3

Distribuciones genotipo de polimorfismos *ace2* y *ACE* de un solonucleótido en pacientes con SARS-CoV-2 positivo, SARS-CoV-2 negativo y grupo de referencia

Table 4
Association of *ACE2* rs228566 and *ACE* rs1799752 with SARS-CoV-2

<i>ACE2</i> , rs228566 G>A	G vs. A	GG + GA vs. AA
OR (95% CI), <i>P</i> value	1.57 (1.03–2.41), <i>P</i> = 0.04	1.88 (1.12–3.16), <i>P</i> = 0.02
<i>ACE</i> , rs1799752 D/I	D vs. I	DD + DI vs. II
OR (95% CI), <i>P</i> value	1.12 (0.80–1.57), <i>P</i> = 0.65	1.04 (0.70–1.55), <i>P</i> = 0.92

CI, confidence interval; D, deletion; I, insertion; OR, odds ratio; *P*, *P* value as calculated from the patients' genotypes and SARS-CoV-2 infection risk; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Cuadro 4

Asociación de *ACE2* rs228566 y *ACE* rs1799752 con riesgo de infección por SARS-CoV-2

Observamos una disminución casi lineal de la MAF del alelo A- del grupo 'leve'(23%), sobre el 'hospitalizado'(19%) al grupo 'grave' (9%) y 'fatal' (7%) en el SARS-CoV-2 positivo pacientes. Se encontró un riesgo tres veces mayor para que los portadores del genotipo GG *ACE2* rs2285666 desarrollaran un curso de infección "grave", en lugar de un curso de infección "moderado" (OR: 3,04, IC del 95%, 1,47–6,27, *P* = 0,002). Observamos un riesgo de mortalidad casi tres veces mayor para los portadores del genotipo GG *ACE2* rs2285666 que compararon pacientes del grupo "fatal" (*N* = 46, 15,5%) con todos los demás Pacientes con SARS-CoV-2 positivo (OR: 2,69, IC 95%, 1,02–7,11, *p* = 0,05). Sorprendentemente, solo uno de los pacientes en el grupo 'fatal' portaba el genotipo *ACE2* AA. Aunque limitado por un pequeño número de pacientes con un curso de enfermedad "leve" (*N* = 30), encontramos una tendencia para la asociación con un riesgo dos veces mayor de hospitalización (grupos: 'hospitalizados', 'graves' y 'fatales') para los portadores del genotipo *ACE2* rs2285666 GG (OR: 2,18, IC del 95%, 0,98–4,85, *P* = 0,06).

Sólo se observó una variante de región codificante en el gen *ACE2* en tres pacientes con SARS-CoV-2 negativo y en un paciente con SARS-CoV-2 positivo (rs4646116, c.77A>G, p.K26R, MAF = 0,006).

En pacientes con SARS-CoV-2 positivo y SARS-CoV-2 negativo, los genotipos *ACE* rs1799752 se distribuyeron equitativamente (Tabla (Tabla 3). 3). No hubo desviación de HWE en pacientes con SARS-CoV-2 negativo (*P* = 0,32), pero los genotipos en los SARS-CoV-2 positivos fueron desviados de HWE (*P* = 0,02). No se observó asociación significativa para la variante D/I con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o al curso de COVID-19 (Tabla (Tabla 44).

Una regresión logística multivariable mostró que el alelo *ACE2* rs2285666 G- (OR:3.75, IC 95%, 1.23–11.47, *P* = 0.02), sexo masculino (OR:2.75, IC

95%, 1.57–4.80, $P = 0.00002$) y enfermedad cardiovascular (OR:1.79, IC 95%, 1.06–3.05, $P = 0.03$) permanecieron como predictores significativos independientes para el curso «grave» de COVID-19.

Discusión

Influencia de la demografía, el historial médico y la medicación en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19

Encontramos una prevalencia similar de distribución de la historia clínica y la mortalidad hospitalaria como se observó en un reciente estudio observacional a gran escala con 10.021 pacientes alemanes hospitalizados con COVID-19 [2], lo que sugiere que nuestra cohorte de estudio puede ser representativa para los pacientes hospitalizados. No pudimos encontrar asociaciones entre el sexo, la edad, la historia clínica o la medicación ACEi/ARB y el riesgo de infección por SARS-CoV-2, que podría estar relacionado con nuestro altamente seleccionado cohorte con pacientes con SARS-CoV-2 negativos, que se presentaron en nuestro hospital por otras afecciones médicas graves además de COVID-19. Esto también puede explicar la mayor prevalencia de pacientes con enfermedades cardiovasculares en el grupo SARS-CoV-2 negativo. Teniendo en cuenta solo los pacientes positivos para el SARS-CoV-2, podríamos encontrar un riesgo significativamente mayor de gravedad de COVID-19 en pacientes masculinos o con enfermedades cardiovasculares, confirmando los datos de estudios observacionales recientes [4,30].

ACE2 rs2285666 Genotipo GG o alelo G- y riesgo de infección por SARS-CoV-2

Actualmente, una serie de estudios analizan el impacto de los factores genéticos del huésped en el riesgo de infección por SARS-CoV-2 o la gravedad de COVID-19. En particular, uno de estos factores genéticos se desentrañaron en un estudio de asociación de todo el genoma para ser el grupo sanguíneo A, con un riesgo de infección aproximadamente 1,45 veces mayor en comparación con otros grupos sanguíneos [31]. Otros autores, principalmente debido a razones hipotéticas, han postulado que los polimorfismos en los genes que codifican para componentes importantes del sistema renina-angiotensina, es decir, , ACE o ACE2 podrían desempeñar un papel en el riesgo de infección. En un estudio piloto, Novelli *et al.* secuenciaron los exomas completos de 131

pacientes hospitalizados con COVID-19 y 1000 individuos de un grupo de control italiano y evaluaron la asociación de variantes de *ACE2* con COVID-19 [32]. Aunque *ace2* rs2285666 se observó en este estudio (MAF = 0,18) la frecuencia de los alelos no difirió entre los positivos para el SARS-CoV-2 y el grupo control. La comparación con un grupo control con un estado incierto de SARS-CoV-2 puede ser un inconveniente de este estudio. De hecho, podríamos mostrar el MAF de *ACE2* rs2285666 de donantes de sangre sanos recolectados antes de la pandemia de COVID-19 encajado entre infectados y noinfectados pacientes. En la comparación de pacientes con SARS-CoV-2 positivo con pacientes con SARS-CoV-2 negativo; sin embargo, se determinó un riesgo casi dos veces mayor de infección por SARS-CoV-2 en portadores de *ACE2* rs2285666 GG o portadores de alelo G-en comparación con AA genotipos. El mecanismo detrás de este hallazgo sigue siendo difícil de alcanzar o incluso contradictorio. Si la noción es correcta de que el alelo A- está asociado con un aumento de los niveles séricos de ACE2 o incluso la expresión celular de ACE2 [13] uno podría esperar, si ACE2 actúa como el "receptor" para la entrada de SARS-CoV-2, un mayor riesgo para los portadores de alelo S A. Actualmente, no tenemos explicación para nuestros hallazgos. Debería; sin embargo, tenga en cuenta que nuestra cohorte no es representativa de la población general, ya que consistió en una cohorte altamente seleccionada de ambos enfermos graves. Pacientes positivos y negativos para el SARS-CoV-2 que ingresan a las salas de emergencia de hospitales universitarios altamente especializados. Además, mientras que en el grupo SARS-CoV-2-positivo la infección estaba claramente presente según lo determinado por RT-PCR, la negatividad del SARS-CoV-2 puede considerarse menos confiable. . No se puede excluir que la carga viral en estos sujetos fuera demasiado baja para la detección o si podrían haber tenido una exposición diferente al SARS-CoV-2.

Las variantes de la región codificante en el gen *ACE2* parecen desempeñar un papel insignificante, aunque podrían ser funcionales [33] ya que esas variantes eran demasiado raras para contribuir al riesgo de infección. . Además, la distribución del genotipo *ACE* no fue significativamente diferente entre los individuos positivos y negativos para el SARS-CoV-2.

Polimorfismos *ACE* y *ACE2* y gravedad de COVID-19

No se encontró ningún efecto del polimorfismo *ACE* rs1799752 D/I sobre el curso natural de la COVID-19. Esto contrasta con un reciente estudio español de Gómez *et al.* que informaron un mayor riesgo de un resultado desfavorable de COVID-19 en portadores del genotipo *ACE*

DD [24]. La razón de esta discrepancia no está clara. Además, dado que se pueden excluir los errores de genotipado, no tenemos ninguna explicación para la observación de que los genotipos *ACE* violaron ligeramente HWE en el SARS-CoV-2 positivo, pero no en el Grupo SARS-CoV-2 negativo o en donantes de sangre sanos. Esto podría atribuirse hipotéticamente a un sesgo de selección no reconocido en el primer grupo mencionado.

Por otro lado, y de nuevo en contraste con los hallazgos de Gómez *et al.*, encontramos una asociación significativa del alelo *ACE2* rs2285666 G- con un riesgo tres veces mayor de un curso desfavorable de COVID-19. Curiosamente, la frecuencia del alelo A disminuyó casi linealmente del 23% en la enfermedad 'leve' a solo el 7% en el grupo 'fatal'. A pesar del tamaño limitado de la muestra, encontramos una asociación significativa entre el riesgo de mortalidad por COVID-19 y el genotipo GG también.

El análisis de regresión logística multivariable confirmó el alelo G- como un factor de riesgo independiente para un curso "grave" de COVID-19 además de los factores de riesgo conocidos de género masculino y cardiovascular enfermedad.

Se ha postulado que un desequilibrio ACE/ACE2 puede desempeñar un papel central en COVID-19 [34,35]. En este escenario, la infección por SARS-CoV-2 disminuye la actividad de ACE2, que generalmente contrarresta los efectos proinflamatorios y fibróticos de Ang II convirtiéndolo en Ang 1-7. Si uno acepta esta teoría, nuestros hallazgos sugieren un papel 'protector' del alelo *ACE2* rs2285666 A- tendría sentido: Si los portadores de alelos A- en realidad producen más ACE2 que aquellos con genotipos GG, portadores de alelos A- podrían protegerse al menos parcialmente contra el desequilibrio ACE/ACE2 y potencialmente lidiar mejor con los efectos perjudiciales de aumento de los niveles de Ang II, lo que podría causar lesiones pulmonares y cardíacas graves [35,36].

Sin embargo, es necesaria una palabra de precaución: nuestra población de estudio caucásica fue limitada y altamente seleccionada. Por lo tanto, nuestros hallazgos no pueden ser transferidos a la población general o poblaciones con diferentes etnias. Antes de ser universalmente aceptables, nuestros

hallazgos e hipótesis requieren una confirmación de investigaciones independientes.

En resumen, nuestro informe parece ser el primero que muestra que un polimorfismo ACE2 común afecta el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y el curso de COVID-19 independientemente de lo anterior. factores de riesgo descritos.

Agradecimientos

Agradecemos amablemente a Iris Manthey, Grit Müller y Stephanie Büscher por su apoyo técnico (Instituto de Farmacogenética). Agradecemos a la Dra. Katharina Jockers, Tanja Lehmann y Heike Loewendick por su apoyo con respecto a las muestras de pacientes del WBE (Hospital Universitario de Essen), Jennifer Wipperfürth por su ayuda con Muestras RWTH cBMB (Hospital Universitario de Aquisgrán) y el Dr. Lothar Volbracht, Dr. Marc Wichert, Martina Wachsmann y Petra Kasper por su apoyo con las muestras del laboratorio central (Hospital Universitario de Essen).

Conflictos de intereses

Este trabajo fue apoyado por una subvención (al Dr. Birte Möhlendick) de la Stiftung Universitätsmedizin Essen de la Facultad de Medicina de Essen. El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de los datos, la redacción del informe o en la decisión de presentar el artículo para su publicación. Para el resto de autores, no hay conflictos de intereses.

Notas

*Birte Möhlendick y Kristina Schönfelder contribuyeron igualmente a la redacción de este artículo.

El contenido digital suplementario está disponible para este artículo. Las citas directas de URL aparecen en el texto impreso y se proporcionan en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista, www.pharmacogeneticsandgenomics.com.

Información del artículo

Pharmacogenet Genomics. 2021 Oct : 10.1097/FPC.0000000000000436.

Publicado en línea el 14 de mayo de 2021. doi: [10.1097/FPC.0000000000000436](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000436)

PMCID: PMC8415730

PMID: [34001841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001841/)

[Birte Möhlendick](#), ^{a,*} [Kristina Schönfelder](#), ^{b,*} [Katharina Breuckmann](#), ^c [Carina Elsner](#), ^d [Nina Babel](#), ^e [Paul Balfanz](#), ^f [Edgar Dahl](#), ^g [Michael Dreher](#), ^h [David Fistera](#), ⁱ [Frank Herbstreit](#), ^j [Bodo Hölzer](#), ^k [Michael Koch](#), ^l [Matthias Kohnle](#), ^l [Nikolaus Marx](#), ^f [Joachim Risse](#), ⁱ [Karsten Schmidt](#), ^j [Sarah Skrzypczyk](#), ^e [Sivagurunathan Sutharsan](#), ^m [Christian Taube](#), ^m [Timm H. Westhoff](#), ^k [Karl-Heinz Jöckel](#), ⁿ [Ulf Dittmer](#), ^d [Winfried Siffert](#), ^a y [Andreas Kribben](#) ^{a,b}

^aInstituto de Farmacogenética

^bDepartamento de Nefrología

^cInstituto de Radiología y Neurorradiología Diagnóstica e Intervencionista

^dInstituto de Virología, Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburg-Essen, Essen

^eCentro de Medicina Traslacional, Universidad ruhr de Bochum, Herne

^fDepartamento de Cardiología, Angiología y Medicina intensiva, Hospital Universitario de Aquisgrán

^gRWTH Banco Centralizado de Biomateriales (RWTH cBMB), Facultad de Medicina

^hDepartamento de Neumología y Medicina de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Aquisgrán, Rwth Universidad de Aquisgrán, Aquisgrán

ⁱCentro de Medicina de Emergencia

^jDepartamento de Anestesiología y Medicina de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburg-Essen, Essen

^kDepartamento de Nefrología, Universidad del Ruhr Bochum, Herne

^lCentro de Nefrología Mettmann, Mettmann

^mDepartamento de Medicina Pulmonar, Ruhrlandklinik, Hospital Universitario de Essen

ªInstituto de Informática Médica, Biometría y Epidemiología, Universidad de Duisburg-Essen, Essen, Alemania

✉Autor para correspondencia.

Correspondencia a Andreas Kribben, Departamento de Nefrología, Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburgo-Essen, 45147 Essen, Alemania, Tel: +49 201 723 6551; e-mail: ed.nesse-ku@nebbirk.saerdna

Recibido el 27 de enero de 2021; Aceptado 2021 Mar 16.

[Copyright](#) © 2021 El Autor(es). Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivados 4.0](#) (CCBY-NC-ND), donde está permitido descargar y compartir el trabajo siempre que esté debidamente citado. El trabajo no puede ser cambiado de ninguna manera o utilizado comercialmente sin el permiso de la revista.

Este artículo está disponible a través del subconjunto de acceso abierto PMC para su reutilización y análisis sin restricciones en cualquier forma o por cualquier medio con el reconocimiento de la fuente original. Estos permisos se otorgan durante la duración de la pandemia de COVID-19 o hasta que los permisos se revoquen por escrito. Al vencimiento de estos permisos, a PMC se le otorga una licencia perpetua para que este artículo esté disponible a través de PMC y Europe PMC, de acuerdo con los derechos de autor existentes protecciones.

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Referencias

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Fisiopatología, transmisión, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una revisión. JAMA 2020; 324:782–793. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. . Características de los casos, uso de recursos y resultados de 10 021 pacientes con COVID-19 ingresados en 920 hospitales alemanes: un estudio observacional. Lancet Respir Med 2020; 8:853–862. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

3. El Centro de Recursos sobre el Coronavirus de Johns Hopkins. DATOS DE COVID-19 EN MOVIMIENTO: LUNES 26 DE ABRIL DE 2021. coronavirus.jhu.edu. [Consultado el 25 de enero de 2021].
4. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, et al. . Factores de riesgo para la hospitalización asociada a COVID-19: Red de vigilancia de hospitalización asociada a COVID-19 y sistema de vigilancia de factores de riesgo conductuales. Clin Infect Dis 2020:ciaa1419. doi: 10.1093/cid/ciaa1419 [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. . La entrada de células del SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de la proteasa clínicamente probado. Celda 2020; 181:271–280.e8. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expresión del gen del receptor celular del SARS-CoV-2 ACE2 en una amplia variedad de tejidos humanos. Infect Dis Poverty 2020; 9:45. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, Woody O, Lobb B, Banerjee A, et al. . Expresión génica y perfil proteico in situ de receptores candidatos al SARS-CoV-2 en células epiteliales de las vías respiratorias humanas y tejido pulmonar. Eur Respir J 2020; 56:2001123. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Tikellis C, Thomas MC. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un modulador clave del sistema renina angiotensina en la salud y la enfermedad. Int J Pept 2012; 2012:256294. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Darbani B. La expresión y polimorfismo de la maquinaria de entrada para COVID-19 en humanos: yuxtaponiendo grupos de población, género y diferentes tejidos. Int J Environ Res Salud Pública 2020; 17:E3433. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. Polimorfismo del receptor ACE2: susceptibilidad al SARS-CoV-2, hipertensión, insuficiencia multiorgánica y resultado de la enfermedad COVID-19. J Microbiol Immunol Infect 2020; 53:425–435. [Artículo [gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 y susceptibilidad/receptividad genética individual: papel de los genes ACE1 / ACE2, inmunidad, inflamación y coagulación. ¿Podría el doble cromosoma X en las mujeres ser protector contra el SARS-CoV-2 en comparación con el cromosoma X único en los hombres? *Int J Mol Sci* 2020; 21:E3474. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. Nuevos conocimientos sobre la susceptibilidad genética de COVID-19: un análisis de polimorfismo ACE2 y TMPRSS2. *BMC Med* 2020; 18:216. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Wu Y-H, Li J-Y, Wang C, Zhang L-M, Qiao H. El polimorfismo ACE2 G8790A: afectación a la diabetes mellitus tipo 2 combinada con accidente cerebrovascular cerebral. *J Clin Lab Anal* 2017; 31:e22033. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, Silva EG, Reis AAS, Pedrino GR, Ulhoa CJ. La combinación de polimorfismos ACE I/D y ACE2 G8790A revela susceptibilidad a la hipertensión: un estudio de asociación genética en pacientes brasileños. *PLoS Uno* 2019; 14:e0221248. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Yang M, Zhao J, Xing L, Shi L. La asociación entre los polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina 2 y el riesgo esencial de hipertensión: un metanálisis en el que participaron 14.122 pacientes. *J Renina Angiotensina Aldosterona Syst* 2015; 16:1240–1244. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Un polimorfismo de inserción/ deleción en el gen de la enzima convertidor de angiotensina I que representa la mitad de la varianza de los niveles de enzimas séricas. *J Clin Invest* 1990; 86:1343–1346. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Schunkert H. Polimorfismo del gen de la enzima convertidor de angiotensina y enfermedad cardiovascular. *J Mol Med (Berl)* 1997; 75:867–875. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Cambien F. El polimorfismo genético de la enzima convertidora de angiotensina (ECA): su relación con el nivel plasmático de ECA y el infarto de miocardio. *Clin Genet* 1994; 46:94–101. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Itoyama S, Keicho N, Quy T, Phi NC, LongHT, Ha LD, et al. . Polimorfismo ACE1 y progresión del SARS. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:1124–1129. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Jerng JS, Yu CJ, Wang HC, Chen KY, Cheng SL, Yang PC. El polimorfismo del gen de la enzima convertidor de angiotensina afecta el resultado del síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Crit Care Med* 2006; 34:1001–1006. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Adamzik M, Frey U, Sixt S, Knemeyer L, Beiderlinden M, Peters J, Siffert W. ACE I/D pero no AGT (-6)El polimorfismo A/G es un factor de riesgo de mortalidad en el SDRA. *Eur Respir J* 2007; 29:482–488. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al. El polimorfismo de inserción/deleción de la enzima convertidora de angiotensina se asocia con susceptibilidad y resultado en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:646–650. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, Yamamoto R, Bauer G, Gojobori T, et al. . Las infecciones por SARS-CoV-2 y la mortalidad por COVID-19 se correlacionan fuertemente con el genotipo ACE1 I/D. *Gen* 2020; 758:144944. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, López-Larrea C, Amado-Rodríguez L, Lopez-Alonso I, et al. . Variantes del gen de las enzimas convertidores de angiotensina (ACE, ACE2) y resultado de COVID-19. *Gen* 2020; 762:145102. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Fistera D, Risse J, Manegold R, Pabst D, Konik M, Dolff S, et al. . Triage DE COVID-19: ¿Quién es un paciente hospitalizado? El modelo de triaje de Essen. *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145:e87–e92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Hallazgos de tc de tórax en la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19): relación con la duración de la infección. *Radiología* 2020; 295:200463. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. ¿Fármacos antihipertensivos y riesgo de COVID-19? – Respuesta de los autores. *Lancet Respir Med* 2020; 8:e32–e33. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Informe de vigilancia del ECDC . [covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid19-surveillance-report). [Consultado el 15 de enero de 2021].

29. Backenroth D, Carmi S. Una prueba de desviaciones de las frecuencias de genotipo esperadas en el cromosoma X para poblaciones mezcladas con sesgo sexual. *Herencia (Edinb)* 2019; 123:470–478. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

30. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalencia de comorbilidades y sus efectos en pacientes infectados con SARS-CoV-2: revisión sistemática y metanálisis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91–95. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

31. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. . Estudio de asociación de genoma completo de Covid-19 grave con insuficiencia respiratoria. *N Engl J Med* 2020; 383:1522–1534. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

32. Novelli A, Biancolella M, Borgiani P, Cocciadiferro D, Colona VL, D'Apice MR, et al. Análisis de variantes genéticas ACE2 en 131 pacientes italianos positivos para SARS-CoV-2. *Genómica hum* 2020; 14:29. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

33. Calcagnile M, Forgez P, Iannelli A, Bucci C, Alifano M, Alifano P. La simulación de acoplamiento molecular revela polimorfismos ACE2 que pueden aumentar la afinidad de ACE2 con la proteína espiga del SARS-CoV-2. *Biochimie* 2021; 180:143–148. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

34. Sriram K, Insel PA. Una hipótesis para la patobiología y el tratamiento de la COVID-19: la centralidad del desequilibrio ACE1/ACE2. *Br J Farmacol* 2020; 177:4825–4844. [Artículo [gratuito dePMC](#)] [PubMed] [Google Scholar]

35. Maderas ER, Delforce SJ, Pringle KG, Smith GR. El pulmón, el corazón, el nuevo coronavirus y el sistema renina-angiotensina; la necesidad de ensayos clínicos. *Frente Med (Lausana)* 2020; 7 : 248. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [PubMed] [[Google Scholar](#)]

36. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B y otros. Un papel crucial de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la lesión pulmonar inducida por el coronavirus del SARS. *Nat Med* 2005; 11 : 875–879. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

