

## ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

# Γενετική βάση της ετερογένειας της συμπτωματολογίας του ανθρώπου-ξενιστή στη νόσο CoViD-19

Κλειώ Αναστασοπούλου<sup>1\*</sup>, Ζωή Γκιζαριώτη<sup>2</sup>, Αθανάσιος Τσακρής<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

<sup>2</sup>Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πανδημικός νέος κορωνοϊός (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) προκαλεί ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων της νόσου COVID-19 (coronavirus disease of 2019), οι οποίες κυμαίνονται από ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές λοιμώξεις, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, έως τη σοβαρή πνευμονία, την αναπνευστική ανεπάρκεια και τον θάνατο. Το εύλογο λοιπόν ερώτημα που προκύπτει είναι εάν γενετικοί παράγοντες του ανθρώπου-ξενιστή μπορεί να ευθύνονται για τους διαφορετικούς αυτούς «φαινότυπους». Εδώ παρουσιάζουμε, με κριτική ματιά, τις συσχετίσεις μεταξύ γενετικών παραλλαγών ασθενών και κλινικής νόσου ή ευαισθησίας στη λοίμωξη με τον ιό που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα. Οι καθοριστικοί παράγοντες που διαφοροποιούν τη σοβαρότητα της νόσου περιλαμβάνουν κυρίως συστατικά της ανοσοαπόκρισης στον ιό, ενώ παράγοντες που διαφοροποιούν τον κίνδυνο προσβολής από τον ιό

περιλαμβάνουν κυρίως γονίδια που σχετίζονται με τα αρχικά στάδια της μόλυνσης, δηλαδή την πρόσδεση του ιού σε κυτταρικούς υποδοχείς και την είσοδό του στα κύτταρα. Η ταυτοποίηση των γενετικών παραγόντων που καθορίζουν την σοβαρότητα της νόσου COVID-19 και την ευαισθησία στη λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 θα επέτρεπε τη διαστρωμάτωση ανάλογα με τον σχετικό κίνδυνο, έτσι ώστε τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να έχουν προτεραιότητα, παραδείγματος χάριν για ανοσοποίηση, εάν ή όταν αναπτυχθεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο, ενώ θα μπορούσε επίσης να καθοδηγήσει εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Επιπλέον, η γνώση αυτή έχει ήδη αρχίσει να παρέχει ενδείξεις που ερμηνεύουν, τουλάχιστον εν μέρει, τις τρέχουσες επιδημιολογικές παρατηρήσεις σχετικά με την τυπικά πιο σοβαρή πορεία της νόσου σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και, αντίστροφα, τη συνήθη καλοήγη πορεία στα παιδιά.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Νέος κορωνοϊός, SARS-CoV-2, COVID-19, γενετική προδιάθεση

\* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μ. Ασίας 75, Αθήνα 11527  
Τηλ.: (210) 746-2054, E-mail: cleoa@med.uoa.gr

## Εισαγωγή

Από την εμφάνιση του νέου κορωνοϊού στο Γουχάν της επαρχίας Χουμπέι της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019, ολόκληρος ο πλανήτης φαίνεται να έχει συγχρονιστεί με ένα ιδιόμορφο ρολόι που δεν μετρά ώρες και λεπτά, αλλά κρούσματα και θανάτους. Ο πανδημικός για τους τελευταίους πέντε μήνες, δεύτερος κορωνοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), πράγματι προκάλεσε - και συνεχίζει να προκαλεί - σημαντική νοσηρότητα, θνησιμότητα, αλλά και οικονομική ζημία παγκοσμίως και άλλαξε δραστικά την καθημερινή μας ζωή. Οι νέες μοριακές τεχνικές και τεχνολογίες που έχουμε στη διάθεσή μας σήμερα, επέτρεψαν τη συσσώρευση πλήθους γνώσεων σχετικά με τον έβδομο κορωνοϊό που γνωρίζουμε ότι μολύνει το είδος μας σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, χωρίς όμως να έχουμε βρει ακόμα το «αντίδοτο», όπως συμβαίνει γενικά με τις ιικές λοιμώξεις.

Και καθώς συνεχίζουμε να μαθαίνουμε περισσότερα στοιχεία, μία πλειάδα ιδιόμορφων παραγόντων που σχετίζονται με τον νέο κορωνοϊό συνεχίζει να μας εκπλήσσει. Μεταξύ αυτών είναι το ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που χαρακτηρίζει την προκαλούμενη νόσο του κορωνοϊού του 2019 (coronavirus disease of 2019, COVID-19), η οποία κυμαίνεται από την έλλειψη συμπτωμάτων μετρήσιμα σημάδια λοίμωξης όπως ιικό RNA μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα από διάφορα ανατομικά σημεία, όπως ο ρινο- ή ο στοματο-φάρυγγας και ο γαστρεντερικός σωλήνας, ακόμη και ασυμπτωματικών ατόμων), ή ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού, μέχρι τη σοβαρή πνευμονία με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARD) και φτάνοντας στο θάνατο [1, 2]. Η προχωρημένη ηλικία, το αρσενικό φύλο και οι συννοσηρότητες, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις ή υπέρταση, καθώς και ο διαβήτης και η παχυσαρκία, έχουν αναγνωριστεί από την αρχή της επιδημίας ως παράγοντες κινδύνου για πιο σοβαρή νόσο COVID-19 [3, 4]. Ωστόσο, παραμένει ασαφές ποιοι γενετικοί παράγοντες - και σε ποιο βαθμό - μπορούν να εξηγήσουν την προδιάθεση των ατόμων να προσβληθούν από τον ιό και να αναπτύξουν σοβαρή νόσο.

Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζουμε και σχολιάζουμε κριτικά συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων ανθρώπινων γενετικών παραλλαγών και κλινικής νόσου ή ευαισθησίας στη λοίμωξη που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μέχρι τον Αύγουστο του 2020. Δεν θα γίνει αναφορά σε κοινωνικοοικονομικές ανισότητες που τείνουν να επηρεάζουν δυσανάλογα πληθυσμούς συ-

γκεκριμένων προγονικών ή εθνικών καταβολών και να αυξάνουν τον κίνδυνο, κυρίως λόγω της περιορισμένης πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη. Ορισμένες προκαταρκτικές πληροφορίες για πιθανούς γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με το COVID-19 είχαν παρουσιαστεί σε μια μικρή ανασκόπηση από τους Godri Pollitt *et al.* που δημοσιεύθηκε τον Μάιο [5]. Απ' όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη ολοκληρωμένη ανασκόπηση σχετικά με συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων γενετικών τόπων ή γονιδίων, οι οποίες σαφώς και μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική τους κατανομή, και τη νόσο COVID-19.

## Παρατηρηθείσες συσχετίσεις

Οι συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών ανθρώπινων γονιδίων και κινδύνου προσβολής ή διαφορετικής σοβαρότητας της νόσου COVID-19, που συζητούνται λεπτομερώς παρακάτω, παρουσιάζονται συνοπτικά, βάσει του εντοπισμού τους στα αντίστοιχα χρωμοσώματα, στον Πίνακα 1.

### Χρωμόσωμα 3: Γενετικός τόπος 3p21.31 που περιλαμβάνει τα γονίδια *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* και *XCR1*

Μια μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (genome-wide association study, GWAS) ανέλυσε 8.582.968 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms, SNPs) από 1.980 ασθενείς που νόσησαν σοβαρά από COVID-19 από το Ιταλικό και Ισπανικό επίκεντρο της πανδημίας στην Ευρώπη και διεξήγαγε μια μετα-ανάλυση ασθενών-μαρτύρων με δύο βραχίονες που περιελάμβαναν 835 ασθενείς και 1.255 μάρτυρες από την Ιταλία και 775 ασθενείς και 950 μάρτυρες από την Ισπανία, αντίστοιχα [6]. Η μελέτη δεν εντόπισε σημαντικούς συσχετισμούς σοβαρής νόσου, οριζόμενη ως αναπνευστική ανεπάρκεια, με ένα μόνο αιτιολογικό γονίδιο, αλλά με ένα σύμπλεγμα πολλαπλών γονιδίων στο χρωμόσωμα 3. Μεταξύ αυτών ήταν το *LZTFL1*, που εκφράζεται έντονα σε ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα, και το *SLC6A20*, που κωδικοποιεί τον μεταφορέα νατρίου-ιμινοξέος (προλίνη) (sodium-imino acid transporter 1, SIT1) και που αλληλεπιδρά λειτουργικά με τον υποδοχέα κυτταρικής επιφάνειας του νέου κορωνοϊού, το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) [7, 8].

Τα υπόλοιπα γονίδια του γενετικού τόπου κωδικοποιούν υποδοχείς χημειοκινών των οικογενειών C-C και CXC, οι οποίοι ορίζονται με βάση τη θέση των δύο συντηρημένων κυστεϊνών στα N-άκρα αυτών των μελών της υπεροικογένειας των υποδοχέων συζευγμένων με

πρωτεΐνη G (G protein-coupled receptors, GPCRs). Οι χημειοκίνες ελέγχουν τη μετανάστευση των κυττάρων που σχετίζονται με την επιτήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος, διοχετεύοντας ειδικά κύτταρα (effector cells) σε σημεία λοίμωξης και φλεγμονής [9]. Το *CXCR6*, για παράδειγμα, ρυθμίζει τη συγκεκριμένη θέση των CD8<sup>+</sup> T κυττάρων μνήμης που υπάρχουν στους πνεύμονες καθ' όλη τη διάρκεια της παρατεταμένης ανοσοαπόκρισης στα παθογόνα των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένων των ιών της γρίπης, ενώ τα πλευρικά γονίδια (π.χ. *CCR1* και *CCR2*) έχουν επίσης σχετικές λειτουργίες [10, 11]. Το επικίνδυνο αλληλόμορφο GA του πολυμορφισμού SNP rs11385942 συσχετίστηκε με μειωμένη έκφραση του *CXCR6* και αυξημένη έκφραση του *SLC6A20* [6].

Συσχετίσεις εντός του ίδιου τόπου των ~ 50 kb στο χρωμόσωμα 3p21.31, που μπορεί να έχουν κληρονομηθεί από τους Neandertals [12], αναφέρθηκαν επίσης από προκαταρκτικά αποτελέσματα της ομάδας εργασίας «Covid-19 Host Genetics Consortium», τα οποία περιελάμβαναν ήπια, αλλά και σοβαρά προσβεβλημένους ασθενείς [13]. Ιδανικά, η σύγκριση μιας τέτοιας ανάλυσης του γονιδιώματος GWAS, που υποδεικνύει συσχετισμούς αντί να αποδεικνύει την αιτιότητα μιας συγκεκριμένης γενετικής παραλλαγής, θα ήταν μεταξύ ασθενών που νοσηλεύτηκαν με σοβαρή νόσο και ήπια συμπτωματικών ή ασυμπτωματικών ατόμων και όχι σε σχέση με μάρτυρες βάσει του πληθυσμού από την ίδια γεωγραφική περιοχή, που δεν είχαν νοσηλευτεί και, το σημαντικότερο, των οποίων η έκθεση στον ιό είναι άγνωστη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τις πρωτόγνωρες συνθήκες της πανδημίας υπό τις οποίες διεξήχθη αυτή η έρευνα - και σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα -, τέτοιοι πιθανοί περιορισμοί στο σχεδιασμό της μελέτης δε μπορούν να μειώσουν τη σημασία της.

Επομένως, η ~ 1,5 φορές σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου κινδύνου μεταξύ νοσηλευθέντων ασθενών υπό μηχανικό αερισμό συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν συμπληρωματικό οξυγόνο μόνο, καθώς και η νεότερη ηλικία των ασθενών που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο κινδύνου σε σχέση με ασθενείς που ήταν ετερόζυγοι ή ομόζυγοι για το αλληλόμορφο μη κινδύνου, ενισχύουν τη συμμετοχή του γενετικού τόπου του χρωμοσώματος 3p21.31 στη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 και υποδηλώνουν ότι ορισμένα από τα προστατευτικά οφέλη της νεότερης ηλικίας καταρρίπτονται με διπλή δόση του αλληλόμορφου κινδύνου [6]. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται αναγκαίες για να διερευνηθούν οι υποκείμενες βιο-μηχανιστικές λεπτομέρειες αυτών των συσχετίσεων.

### Χρωμόσωμα 6: HLA-B\*15:03 και HLA-B\*46:01

Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της γενετικής μεταβλητότητας σε γονίδια του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) τάξεως I, αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigen, HLA) A, B και C, και την ευαισθησία προσβολής από τον ιό SARS-CoV-2 και τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 διερευνήθηκαν από τους Nguyen *et al.*, οι οποίοι πραγματοποίησαν μια ολοκληρωμένη *in silico* ανάλυση της συγγένειας δέσμησης (binding affinity) ιικών πεπτιδίων-MHC τάξης I σε 145 γονότυπους HLA-A, -B και -C για όλα τα πεπτίδια του SARS-CoV-2 [14]. Τα λιγότερα προβλεπόμενα πεπτίδια δέσμησης για τον SARS-CoV-2 βρέθηκαν για το *HLA-B\*46:01*, υποδηλώνοντας ότι τα άτομα που φέρουν αυτό το αλληλόμορφο μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στη νόσο COVID-19, όπως είχε δειχθεί προηγουμένως για τον ιό SARS-CoV-1 [15]. Αντίθετα, η μεγαλύτερη ικανότητα παρουσίασης πολύ καλά συντηρημένων πεπτιδίων του SARS-CoV-2, που τα μοιράζεται με τους κοινούς ανθρώπινους κορωνοϊούς, ανιχνεύθηκε για το *HLA-B\*15:03*, υποδηλώνοντας ότι αυτή η αλληλική παραλλαγή θα μπορούσε να επιτρέψει τη διασταυρούμενη προστατευτική ανοσία με βάση τα T-κύτταρα [14]. Εν τω μεταξύ, προκαταρκτικά αποτελέσματα από μια μελέτη από την Κίνα έδειξαν ότι τα αλληλόμορφα *HLA-A\*11:01*, *B\*51:01* και *C\*14:02* προδιαθέτουν σημαντικά τους ασθενείς για το χειρότερο κλινικό αποτέλεσμα [16].

### Χρωμόσωμα 9: Ομάδες αίματος ABO

Όπως και με τον SARS-CoV-1 [17], οι ομάδες αίματος ABO έχουν εμπλακεί και στην ευαισθησία σε λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, οι ομάδες αίματος A και O έχουν συσχετιστεί με ελάχιστα αυξημένο και μειωμένο κίνδυνο απόκτησης COVID-19 από τις ομάδες εκτός A και εκτός O, αντίστοιχα [6, 18, 19]. Οι βιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τη δυνητικά διαφορετική ευαισθησία στην ομάδα αίματος ABO μπορεί να προέρχονται απευθείας από την ομάδα αίματος ABO και την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών N-γλυκανών [20], για παράδειγμα, ή, έμμεσα, από άλλες επιδράσεις που θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τη σταθεροποίηση του παράγοντα von Willebrand [21-25]. Οι Zietz και Tatonetti [26] βρήκαν επίσης στοιχεία για συσχέτιση μεταξύ ομάδων αίματος ABO και ρέζους (Rh), με εξάντληση της O και εμπλουτισμό της ομάδας αίματος B μεταξύ των θετικών ασθενών με SARS-CoV-2. Επιπλέον, οι θετικοί τύποι αίματος

Rh (D) βρέθηκαν να σχετίζονται με λοίμωξη SARS-CoV-2 και θάνατο μετά τη μόλυνση, χωρίς σύγχυση ή επικάλυψη (confounding) λόγω δημογραφικών στοιχείων ή άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου [26]. Ωστόσο, οι παρατηρούμενες συσχετίσεις με τους τύπους αίματος δεν επιβεβαιώθηκαν από την κοινοπραξία για τη νόσο COVID-19 (Covid-19 Host Genetics Consortium) [13], υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι περιστασιακές, προερχόμενες από παράγοντες που δε σχετίζονται με το COVID-19.

### Χρωμόσωμα 11: *IFITM3*

Ο πολυμορφισμός SNP rs12252-C/C στο γονίδιο *IFITM3* που κωδικοποιεί την επαγόμενη από ιντερφερόνη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 3 (interferon-induced transmembrane protein 3) και που συνδέεται με σοβαράς μορφής γρίπη [27], εντοπίστηκε σε μία ασθενή από το Γουχάν της Κίνας με ήπια έως μέτρια συμπτωματολογία COVID-19 που απαιτούσε μεν νοσηλεία, αλλά η ασθενής ανάρρωσε [28]. Αυτό ήταν ένα εύρημα από μία αναφορά σε μεμονωμένη περίπτωση ασθενούς. Ωστόσο, καθώς ο επιπολασμός αυτού του πολυμορφισμού SNP είναι 26,5% στον κινεζικό πληθυσμό (από το ερευνητικό έργο των 1000 γονιδιωμάτων, the 1000 Genomes Project) [29], ενδεχομένως να αξίζει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έρευνα για το αλληλόμορφο *IFITM3*-rs12252-C/C σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών με COVID-19.

### Χρωμόσωμα 19: Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE)

Η προϋπάρχουσα άνοια αναγνωρίστηκε επίσης ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου (odds ratio [OR] = 3.07, 95% CI: 1.71 έως 5.50) για τη σοβαρότητα του COVID-19 σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας στη Βιοτράπεζα του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Biobank) [30]. Το γονίδιο *Apolipoprotein E* (*APOE*) έχει τρεις κύριες ισομορφές, τις APOE2, APOE3 και APOE4, που κωδικοποιούνται από τα αλληλόμορφα e2, e3 και e4, αντίστοιχα, τα οποία με τη σειρά τους είναι απλότυποι των SNPs πολυμορφισμών rs429358 και rs7412 στο χρωμόσωμα 19 (T-T, C-T, και C-C, αντίστοιχα) [31]. Ο ομόζυγος γονότυπος *ApoE* e4e4 βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής νόσου COVID-19, ανεξάρτητα από προϋπάρχουσα άνοια, καρδιαγγειακές παθήσεις και διαβήτη τύπου 2 [32]. Εκτός από γεγονός ότι επηρεάζει τη λειτουργία των λιποπρωτεϊνών και τις επακόλουθες καρδιο-μεταβολικές ασθένειες, το αλληλόμορφο *ApoE* e4 μετριάξει τους προ-/αντιφλεγμονώδεις φαινοτύπους των μακροφάγων [33]. Το *ApoE* είναι ένα από τα γονίδια υψηλής έκφρασης στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II στους πνεύμονες, όπου

και η έκφραση του υποδοχέα *ACE2* που χρησιμοποιεί ο ιός SARS-CoV-2 για την είσοδο στα κύτταρα, είναι υψηλή [32]. Περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην αποκάλυψη των βιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τους γονότυπους του *ApoE* με τη σοβαρότητα του COVID-19.

### Χρωμόσωμα 20: *TMEM189-UBE2V1*

Μία προεκτύπωση (preprint) της πρώτης γενετικής μελέτης στην Κίνα, που δεν έχει περάσει ακόμα από κρίση, ανέλυσε συνολικά 22,2 εκατομμύρια γενετικές παραλλαγές προσδιορίζοντας τις αλληλουχίες σε βάθος (deep sequencing) 332 ασθενών με COVID-19 από το Νοσοκομείο Τρίτου Λαού του Σενζέν που είχαν κατηγοριοποιηθεί με βάση τα επίπεδα σοβαρότητας της νόσου σε ασυμπτωματικά, ήπια, μέτρια, σοβαρά ή κρίσιμα περιστατικά, μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (confounding factors). Οι πιο σημαντικοί γονιδιακοί τόποι που σχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νόσου εντοπίστηκαν στο *TMEM189-UBE2V1* που εμπλέκεται στην οδό σηματοδότησης της IL-1 [16].

### *TMPRSS2* (Χρωμόσωμα 21) και *ACE2* (Χρωμόσωμα X)

Η μόλυνση από SARS-CoV-2 ευαίσθητων κυττάρων εξαρτάται από τουλάχιστον δύο παράγοντες των κυττάρων του ξενιστή: τον υποδοχέα *ACE2* για την είσοδο στα κύτταρα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, και τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 2 (transmembrane serine protease, *TMPRSS2*) για την εκκίνηση (priming) της πρωτεΐνης της ακίδας (spike, S) του ιού [34]. Η αλληλούχιση RNA μονού κυττάρου (single-cell RNA sequencing) χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα για τη διερεύνηση της κατανομής της έκφρασης του *ACE2*, η οποία μαζί με το *TMPRSS2* πιστεύεται ότι υπαγορεύουν τον τροπισμό του ιού για τους διάφορους ιστούς [35]. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη συγκριτική γενετική ανάλυση περίπου 81.000 ανθρώπινων γονιδιωμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς πρότεινε πιθανές συσχετίσεις μεταξύ παραλλαγών περιοχών κωδικοποίησης των *ACE2* και *TMPRSS2* και κινδύνου προσβολής, σοβαρότητας νόσου και κλινικών αποτελεσμάτων του COVID-19 [36].

Οι πολυμορφισμοί του *ACE2* ήταν πιθανότερο να σχετίζονται με καρδιαγγειακές και πνευμονικές παθήσεις, μεταβάλλοντας τις αλληλεπιδράσεις αγγειοτενσινογόνου (angiotensinogen, AGT)-*ACE2*, όπως το p.Arg514-Gly στον Αφρικανικό/Αφροαμερικανικό πληθυσμό [36]. Εκτός από τις πιθανές επιπτώσεις των διαφόρων πολυμορφισμών στην ευαισθησία και την έκβαση της λοίμωξης σε διαφορετικούς εθνοτικούς πληθυσμούς,

Πίνακας 1. Γενετικοί πολυμορφισμοί του ανθρώπου-ξενιστή και COVID-19				
Χρωμόσωμα	Γονίδια	Πολυμορφισμοί	Συσχετίσεις με COVID-19	Αναφορές
3p21.31	<i>SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1</i>	rs11385942-GA	Σοβαρότητα νόσου (Αναπνευστική ανεπάρκεια) (OR: 1.77, 95% CI: 1.48-2.11, P=1.15×10 <sup>-10</sup> )	[6]
6p21.33	<i>HLA</i>	B*15:03 & B*46:01	Διασταυρούμενη προστατευτική κυτταρική ανοσία για <i>HLA-B*15:03</i> & κίνδυνος ασθένειας για <i>HLA-B*46:01</i>	[14]
9q34.2	<i>ABO</i>	rs657152	Χαμηλότερος κίνδυνος μόλυνσης για ομάδα αίματος O έναντι μη-O (OR: 0.65, 95% CI: 0.53-0.79, P=1.06×10 <sup>-5</sup> ) & υψηλότερος κίνδυνος μόλυνσης για ομάδα αίματος A έναντι μη-A (OR: 1.45, 95% CI: 1.20-1.75, P=1.48×10 <sup>-4</sup> )	[6, 18, 19]
11p15.5	<i>IFITM3</i>	rs12252-C/C	Ήπια έως μέτρια σοβαρότητα ασθένειας που απαιτεί νοσηλεία	[28]
19q13.32	<i>ApoE</i>	rs429358-C-C (e4e4)	Σοβαρότητα νόσου ανεξάρτητα από προϋπάρχουσα άνοια, καρδιαγγειακές παθήσεις & διαβήτη τύπου 2	[32]
20q13.13	<i>TMEM189-UBE2V1</i>	rs6020298-A	Σοβαρότητα νόσου	[16]
21q22.3	<i>TMPRSS2</i>	p.Val160Met (rs12329760)	Αυξημένη ευαισθησία στη νόσο & παράγοντες κινδύνου, π.χ. καρκίνος	[36]
Xp22.2	<i>ACE2</i>	p.Arg514-Gly	Καρδιαγγειακές & πνευμονικές παθήσεις σε Αφρικανικούς / Αφρο-αμερικανούς με αλλαγή της οδού AGT-ACE2	[36]
Xp22.2	<i>TLR7</i>	g.12906010G>T & g.12905756_12905759del	Σοβαρότητα νόσου	[43]

ο εντοπισμός του *ACE2* στο χρωμόσωμα X μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση του αυξημένου κινδύνου για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Όπως για το X-χρωμοσωμικό γονίδιο *TLR7* (βλ. επόμενη υποενότητα), η μονο-αλληλική έναντι της δι-αλληλικής παρουσίας αυτού του γονιδίου επίσης μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη φυσική ιστορία και την πρόγνωση του COVID-19 σε άνδρες.

Το *TMPRSS2* είναι ένα βασικό γονίδιο στον καρκίνο του προστάτη, το οποίο, ως συσχετισμένη μετατόπιση, οδηγεί την έκφραση ογκογόνου της οικογένειας ETS

σε μεγάλο ποσοστό όγκων [37]. Η διαφορετική γενετική ευαισθησία στο COVID-19, καθώς και για παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων αυτών με καρκίνο, μπορεί να εξηγηθεί τουλάχιστον εν μέρει από μοναδικούς αλλά διαδεδομένους πολυμορφισμούς, συμπεριλαμβανομένου του p.Val160Met (rs12329760), ενός ποσοτικού τόπου έκφρασης (expression quantitative trait locus, eQTL) στο *TMPRSS2*. Οι ογκογόνοι ρόλοι του *TMPRSS2* μπορεί να συνδέονται με κακή έκβαση και με το COVID-19 [38], ενώ ο εντοπισμός του γονιδίου στο 21q22.3 θα μπορούσε να θέτει άτομα με

σύνδρομο Down σε υψηλό κίνδυνο μόλυνσης από COVID-19 [36]. Είναι ενδιαφέρον ότι η αναπτυξιακή ρύθμιση του *TMPRSS2*, όπως προτείνεται από το εύρημα των Schuler *et al.* [39] της υψηλότερης έκφρασης στα κροσσωτά κύτταρα και στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου I (type I alveolar epithelial cells, AT1) που αυξήθηκαν με τη γήρανση σε ανθρώπους και ποντίκια, μπορεί να παρέχει τη σύνδεση της σχετικής προστασίας των παιδιών από σοβαρή νόσο COVID-19. Ως εκ τούτου, ίσως να ήταν χρήσιμη η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την ηλικία για το *TMPRSS2*, χρησιμοποιώντας ομάδες ασθενών όπως η έρευνα γενετικής επιδημιολογίας για την υγεία και τη γήρανση των ενηλίκων (Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging, GERA) [40].

Μια μελέτη από την Ιταλία, το δεύτερο επίκεντρο της πανδημίας μετά τη Γουχάν, η οποία εξέτασε δεδομένα εξωνίων (exome) και σειρά πολυμορφισμών SNP (SNP-array data) από μια μεγάλη ομάδα Ιταλών ασθενών σε σύγκριση με άλλους Ευρωπαίους και Ανατολικούς Ασιάτες, δεν βρήκε στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το *ACE2* σχετίζεται με σοβαρότητα της νόσου ή μεροληψία προερχόμενη από το φύλο. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα του *TMPRSS2* και οι γενετικές παραλλαγές του αποδείχθηκαν πιθανοί υποψήφιοι διαμορφωτές της νόσου σε αυτήν τη μελέτη, ενισχύοντας την άποψη ότι πρέπει να επικυρωθούν σύντομα σε μεγάλες ομάδες ασθενών [41]. Μια άλλη, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από την Ιταλία που εξόρυξε δεδομένα αλληλουχίας όλων των εξωνίων (whole-exome sequencing data) 6.930 ατόμων από πέντε διαφορετικά κέντρα που συμμετείχαν στο Δίκτυο Ιταλικών Γονιδιωμάτων (Network of Italian Genomes, NIG), εντόπισε έναν αριθμό παραλλαγών του *ACE2* με πιθανό αντίκτυπο στη σταθερότητα των πρωτεϊνών [42]. Μεταξύ αυτών ήταν τρεις κοινές missense αλλαγές, οι p.(Asn720Asp), p.(Lys26Arg), και p.(Gly211Arg), που προβλέπονταν να επηρεάζουν τη δομή και τη σταθεροποίηση των πρωτεϊνών, καθώς και οι σπάνιες παραλλαγές p.(Leu351Val) και p.(Pro389His), οι οποίες πιθανώς παρεμβαίνουν στη σύνδεση της ακίδας του SARS-CoV-2 ή στη διαδικασία εσωτερικοποίησης. Η αρχική μελέτη των Κινέζων ασθενών που δεν έχει ακόμη κριθεί (είναι σε προεκτύπωση/preprint), έδειξε μια μειωμένη συχνότητα αλληλόμορφων της missense παραλλαγής p.Val197Met που επηρεάζει τη σταθερότητα της πρωτεΐνης *TMPRSS2*, μεταξύ των σοβαρά νοσούντων σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια λοίμωξη και τον γενικό πληθυσμό [16].

### Το Χ-χρωμοσωμικό *TLR7*

Σπάνιες γενετικές παραλλαγές που δυνητικά οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του Χ-χρωμοσωμικού γονιδίου του υποδοχέα *TLR7* (*toll-like receptor 7, TLR7*), οι οποίες συσχετίστηκαν με εξασθενημένες αποκρίσεις ιντερφερονών (interferon, IFN) τύπου I και II, ταυτοποιήθηκαν με ταχεία κλινική αλληλούχιση όλων των εξωνίων του γονιδιώματος (whole-exome sequencing) των ασθενών και διαχωρισμό στα διαθέσιμα μέλη της οικογένειας, σε μια σειρά περιπτώσεων τεσσάρων νεαρών ανδρών (δύο ζευγάρια αδελφών κάτω των 35 ετών από δύο μη σχετιζόμενες οικογένειες) με σοβαρή νόσο COVID-19 από την Ολλανδία [43]. Συγκεκριμένα, μια μητρικά κληρονομούμενη διαγραφή 4-νουκλεοτιδίων (c.2129\_2132del; p.[Gln710Argfs\*18]) εντοπίστηκε σε μέλη της πρώτης οικογένειας που περιελάμβανε έναν αδελφό που πέθανε από τη λοίμωξη, ενώ τα προσβεβλημένα μέλη της δεύτερης οικογένειας έφεραν μια παραλλαγή missense (c.2383G>T; p.[Val795Phe]) στο *TLR7*. Η παραγωγή σήματος της ακολουθούμενης (downstream) ιντερφερόνης τύπου I ήταν μειωμένη μεταγραφικά σε πρωτογενή μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερειακού αίματος (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) από τους ασθενείς σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας και τους μάρτυρες, όπως μετρήθηκε από τη σημαντικά μειωμένη έκφραση mRNA των γονιδίων *IRF7*, *IFNB1* και *ISG15* κατά τη διέγερση με τον αγωνιστή του *TLR7* ιμικιμόδη (imiquimod). Η παραγωγή του τύπου II IFN-γ ήταν επίσης μειωμένη σε ασθενείς σε απάντηση στη διέγερση με ιμικιμόδη. Έτσι, το *TLR7*, το οποίο υπόκειται σε επιλεκτικούς εξελικτικούς περιορισμούς έναντι της δυνητικής απώλειας λειτουργίας [44], φαίνεται να αποτελεί ουσιαστικό συστατικό της έμφυτης ανοσίας έναντι των κορωνοϊών, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2 [45-47]. Παρ' όλα αυτά, ο SARS-CoV-2 πιθανά προκαλεί χαμηλότερη μεταγραφική αντιική απόκριση, που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα IFN τύπου I και αυξημένη έκφραση χημειοκινών, σε σύγκριση με άλλους αναπνευστικούς ιούς [48].

Εκτός από την ανακάλυψη ενός νέου γενετικού συνδέσμου που θα μπορούσε να ανοίξει ένα νέο δρόμο για την εξερεύνηση πιθανών θεραπειών, αυτή η μελέτη πιθανά παρέχει επίσης μια εξήγηση για την παρατηρούμενη τάση των υψηλότερων θανάτων από τη νόσο COVID-19 στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Αρκετά γονίδια που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα και ρυθμιστικά στοιχεία, όπως το μη κωδικοποιητικό μικρό RNA (micro RNA, miRNA), που εμπλέκονται

εκτενώς τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσοαπόκριση, βρίσκονται στο χρωμόσωμα Χ. Η πολυπλοκότητα της στατιστικής ανάλυσης τέτοιων γονιδίων θέτει εμπόδια στη συμπερίληψή τους σε μελέτες ολόκληρου του γονιδιώματος για πιθανές συσχετίσεις με μολυσματικές ασθένειες [49]. Ωστόσο, εκτός από την επίδραση των ορμονών του φύλου και των κοινωνικοοικονομικών και συμπεριφορικών παραγόντων, το χρωμόσωμα Χ, γονίδια που συνδέονται με το Χ και οι μηχανισμοί αδρανοποίησης του Χ χρωμοσώματος, συμβάλλουν στον σεξουαλικό διμορφισμό. Τα αρσενικά άτομα είναι απλοειδή για το Χ χρωμόσωμα που κληρονομούν από τις μητέρες τους και, επομένως, οποιαδήποτε ανωμαλία σε γονίδια στο Χ χρωμόσωμα είναι πιο πιθανό να εκφραστεί φαινοτυπικά και να έχει πιο έντονες ανοσολογικές συνέπειες. Αντίθετα, το γεγονός ότι τα θηλυκά φέρουν τόσο ένα μητρικό όσο και ένα πατρικό Χ χρωμόσωμα, και, ως εκ τούτου, είναι λειτουργικά μωσαϊκά για γονίδια που συνδέονται με το Χ, κυρίως λόγω αδρανοποίησης του Χ χρωμοσώματος, θα μπορούσε να συμβάλει σε ένα ανοσολογικό πλεονέκτημα για τις γυναίκες σε πολλές λοιμώξεις, πιθανώς συμπεριλαμβανομένης της νόσου COVID-19. Τα θηλυκά τείνουν να έχουν υψηλότερες αποκρίσεις αντισωμάτων, αλλά και περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ως απόκριση σε έναν αριθμό εμβολίων και είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αυτοανοσίας, συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθρελάτου [50-52]. Η τεστοστερόνη δρα ως ανοσοκατασταλτικό μέσω της ενίσχυσης παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνης-10, IL-10), ενώ τα οιστρογόνα ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα επάγοντας την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα, tumor necrosis factor alpha, TNFα) [51, 53].

### Συμπεράσματα

Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα δεδομένων από πληθυσμούς ασθενών με COVID-19 επιτρέπει την πραγματοποίηση συσχετίσεων μεταξύ συγκεκριμένων γονιδιακών τόπων και σοβαρότητας της νόσου ή ευαισθησίας στη λοίμωξη. Συστατικά της ανοσολογικής απόκρισης στον ιό φαίνεται να σχετίζονται κυρίως με την παρατηρούμενη διαφορική διακύμανση της σοβαρότητας της νόσου ανάμεσα στα άτομα, ενώ γονίδια που σχετίζονται με τη δέσμευση του ACE2 κυτταρικού υποδοχέα

επιφανείας και την είσοδο στα κύτταρα κατά τα αρχικά στάδια της λοίμωξης, καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τη διαφορετική ευαισθησία στον ιό SARS-CoV-2. Η αξιολόγηση του κινδύνου προσβολής βάσει τέτοιων τεκμηριωμένων συσχετίσεων μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένα προληπτικά μέτρα και θεραπευτικές επιλογές. Ίσως ήρθε η ώρα για στρατηγικές ιατρικής ακριβείας που θα μπορούσαν να μας βοηθήσουν να επιβιώσουμε, αν όχι να κερδίσουμε, τον αγώνα με το νέο κορωνοϊό στην αέναη διεγκυστίδα του ανθρώπου-ξενιστή και των παθογόνων μικροοργανισμών. ●

### Συντμήσεις

<b>ACE2</b>	Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2
<b>AGT</b>	Αγγειοτενσινογόνο
<b>APOE</b>	Απολιποπρωτεΐνη Ε
<b>ARD</b>	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
<b>AT1</b>	Κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου Ι
<b>CI</b>	Διάστημα εμπιστοσύνης
<b>COVID-19</b>	Νόσος του κορωνοϊού του 2019
<b>eQTL</b>	Ποσοτικός τόπος έκφρασης
<b>GERA</b>	Γενετική επιδημιολογία για την υγεία και τη γήρανση των ενηλίκων
<b>GPCRs</b>	Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G
<b>GWAS</b>	Μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα
<b>HLA</b>	Αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων
<b>IFITM3</b>	Επαγόμενη από ιντερφερόνη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 3
<b>IFN</b>	Ιντερφερόνη
<b>IL</b>	Ιντερλευκίνη
<b>MHC</b>	Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας
<b>miRNA</b>	Μικρό RNA
<b>OR</b>	Σχετικός κίνδυνος
<b>PBMCs</b>	Μονοπύρηνια κύτταρα περιφερειακού αίματος
<b>SARS-CoV-2</b>	Δεύτερος κορωνοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου
<b>SNP</b>	Πολυμορφισμός του ενός νουκλεοτιδίου
<b>SIT1</b>	Μεταφορέας νατρίου-ιμινοξέος (προλίνη) 1
<b>S (Spike)</b>	Ακίδα
<b>TLR7</b>	Toll-like υποδοχέας 7
<b>TMPRSS2</b>	Διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης 2
<b>TNFα</b>	Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα

## ABSTRACT

## Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity

Cleo Anastassopoulou<sup>1\*</sup>, Zoi Gkizarioti<sup>2</sup>, Athanasios Tsakris<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup>Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Patras, Greece

The pandemic novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) causes a wide spectrum of clinical manifestations of the resulting coronavirus disease of 2019 (COVID-19), which ranges from asymptomatic or mildly symptomatic infections, in most cases, to severe pneumonia, respiratory failure and death. The reasonable question that arises is whether and to what extent genetic factors of the human host could be responsible for these different “phenotypes”. Herein, we critically review the associations between human genetic polymorphisms and clinical disease severity or susceptibility to infection that have been reported from patient populations in the literature to date. Factors that dictate the severity of COVID-19 predominantly include components of the immune

response to the virus, while factors that determine the degree of susceptibility to SARS-CoV-2 mostly entail genes related to the initial stages of infection (i.e., virus binding to the cell surface receptors and entry). The identification of the genetic determinants of COVID-19 severity and susceptibility to SARS-CoV-2 infection could allow for the risk stratification of individuals so that those at high risk would be prioritized for immunization, for example, if or when a safe and effective vaccine is developed, and it could also guide personalized therapeutic approaches. Furthermore, current epidemiologic observations regarding the typically more severe or benign disease course in older males and children, respectively, are explained, at least in part, by clues provided by such accumulating knowledge.

**KEY WORDS:** Novel coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; genetic predisposition

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052-2059.
2. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574-1581.
3. Zhou F, Yu T, Du R, 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: 1054-62.
4. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2020. doi: 10.1038/s41366-020-0648-x
5. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, et al. COVID-19



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics* 2020; 14(1): 17.
6. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2020283.
  7. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids* 2015; 47: 693-705.
  8. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 119-128.
  9. Allen SJ, Crown SE, Handel TM. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 787-820.
  10. Wein AN, McMaster SR, Takamura S, et al. CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. *J Exp Med* 2019; 216: 2748-2762.
  11. Hickey MJ, Held KS, Baum E, Gao JL, Murphy PM, Lane TE. CCR1 deficiency increases susceptibility to fatal coronavirus infection of the central nervous system. *Viral Immunol* 2007; 20: 599-608.
  12. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *bioRxiv* 2020.07.03.186296; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.186296>
  13. COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 715-718.
  14. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol* 2020; 94(13): e00510-e00520.
  15. Lin M, Tseng H, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet* 2003; 4(9). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-4-9>
  16. Wang F, Huang S, Gao H, et al. Initial Whole Genome Sequencing and Analysis of the Host Genetic Contribution to COVID-19 Severity and Susceptibility. *medRxiv* 2020.06.09.20126607; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20126607>
  17. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2005; 293: 1450-1451.
  18. Zhao J, Yang Y, Huang H, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1150. doi:10.1093/cid/ciaa1150
  19. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta* 2020; 509: 220-223.
  20. Breiman A, Ruvén-Clouet N, Le Pendu J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 2020; 16(5): e1008556.
  21. Comuzzie AG, Cole SA, Laston SL, et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population. *PLoS One* 2012; 7(12): e51954.
  22. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25948. doi:10.1002/jmv.25948
  23. Naitza S, Porcu E, Steri M, et al. A genome-wide association scan on the levels of markers of inflammation in Sardinians reveals associations that underpin its complex regulation. *PLoS Genet* 2012; 8(1): e1002480. doi:10.1371/journal.pgen.1002480
  24. Franchini M, Crestani S, Frattini F, Sissa C, Bonfanti C. ABO blood group and von Willebrand factor: biological implications. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1273-1276.
  25. Murray GP, Post SR, Post GR. ABO blood group is a determinant of von Willebrand factor protein levels in human pulmonary endothelial cells. *J Clin Pathol* 2020; 73: 347-349.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

26. Zietz M, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Preprint. medRxiv 2020; 2020.04.08.20058073. doi:10.1101/2020.04.08.20058073
27. Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature*. 2012; 484(7395): 519-523.
28. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020; 26(4): 453-455.
29. Wang Z, Zhang A, Wan Y, Liu X, Qiu C, Xi X, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection. *PNAS* 2014; 111 (2): 769-774.
30. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, et al. Preexisting Comorbidities Predicting COVID-19 and Mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; glaa183. doi:10.1093/gerona/glaa183
31. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Kuchel GA, Melzer D. ApoE e2 and aging-related outcomes in 379,000 UK Biobank participants. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(12): 12222-12233. doi:10.18632/aging.103405
32. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; glaa131. doi:10.1093/gerona/glaa131
33. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E - A multifunctional protein with implications in various pathologies as a result of its structural features. *Comput Struct Biotechnol J* 2017; 15: 359-365.
34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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(2): 271-280.
35. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
36. Hou Y, Zhao J, Martin W, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med* 2020; 18(1): 216. doi:10.1186/s12916-020-01673-z
37. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov* 2020; 10(6): 779-782.
38. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan. *China JAMA Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>.
39. Schuler A, Habermann C, Plosa J, et al. Age-related expression of SARS-CoV-2 priming protease TMPRSS2 in the developing lung. 2020. bioRxiv 2020.05.22.111187; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.111187>
40. Mostafavi H, Berisa T, Day FR, Perry JRB, Przeworski M, Pickrell JK. Identifying genetic variants that affect viability in large cohorts. *PLoS Biol* 2017; 15(9): e2002458.
41. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(11): 10087-10098.
42. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet* 2020; 1-13. doi:10.1038/s41431-020-0691-z
43. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020; e2013719. doi:10.1001/jama.2020.13719
44. Casanova J-L, Abel L, Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological, and clinical genetics. *Annu Rev Immunol* 2011; 29(1): 447-491.
45. Cervantes-Barragan L, Züst R, Weber F, et al.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood* 2007; 109(3): 1131-1137.
46. Moreno-Eutimio MA, López-Macías C, Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. *Microbes Infect* 2020; 22(4-5): 226-229.
  47. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019; 129(9): 3625-3639.
  48. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181(5): 1036-1045.
  49. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 2019; 13(1): 2. doi:10.1186/s40246-018-0185-z
  50. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(3): 308-321.
  51. Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109(1): 9-15.
  52. Souyris M, Mejía JE, Chaumeil J, Guéry J-C. Female predisposition to TLR7-driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. *Semin Immunopathol* 2019; 41(2): 153-164.
  53. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Seriola B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 538-547.