

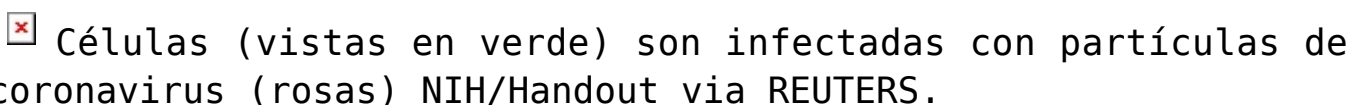
# El mayor análisis del genoma del coronavirus advierte quiénes tienen más riesgo de contraer COVID-19 grave

09/07/2021

Uno de los **mayores estudios a nivel genoma humano asociado al coronavirus, que abarca a casi 50.000 pacientes infectados que desarrollaron COVID-19 y a 2.000.000 de personas no infectadas** reveló **quiénes son las personas que más riesgo** tienen a la hora de contraer la enfermedad que puede llevar a la muerte.

La investigación comenzó en marzo de 2020 cuando los doctores **Andrea Ganna**, líder de grupo en el **Instituto de Medicina Molecular de Finlandia** (FIMM) de la Universidad de Helsinki y **Mark Daly**, director de FIMM y miembro del Instituto Broad del MIT y Harvard, en Boston, Massachusetts comenzaron a trabajar en el proyecto **COVID-19 Host Genomics Initiative** o **Iniciativa Genómica del Huésped de COVID-19**, una de las mayores colaboraciones en genética humana y actualmente incluye más de **3500 autores y 61 estudios de 25 países**.

La pregunta que se hicieron para iniciar la investigación que hoy se publica en la revista Nature es: **¿Qué factores genéticos influyen en que algunos pacientes desarrollen enfermedades graves y potencialmente mortales**, mientras que otros que son coronavirus positivos tienen síntomas leves o incluso son asintomáticos?

 **×** Células (vistas en verde) son infectadas con partículas de coronavirus (rosas) NIH/Handout via REUTERS.

**“La composición genética de un individuo contribuye a la susceptibilidad y respuesta a la infección viral**. Si bien los

factores ambientales, clínicos y sociales influyen en la exposición al SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad COVID-19, la genética del hospedador también es importante. **La identificación de factores genéticos específicos del huésped puede revelar mecanismos biológicos de relevancia terapéutica** y aclarar las relaciones causales de los factores de riesgo ambientales modificables para la infección y los resultados del SARS-CoV-2”, explicaron los expertos.

“Formamos una red global de investigadores para investigar el papel de la genética humana en la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de COVID-19. Describimos los resultados de tres metanálisis de asociación de todo el genoma compuestos por hasta 49.562 pacientes con COVID-19 de 46 estudios en 19 países”, precisaron.

Los hallazgos de los investigadores revelan **13 ubicaciones, lugares en el genoma humano**, que están fuertemente asociados con infecciones graves por COVID. De las 13 zonas identificadas (loci) hasta ahora por el equipo identificados hasta ahora por el equipo, **dos tenían frecuencias más altas entre los pacientes de ascendencia asiática oriental o meridional** que en los de ascendencia europea, lo que subraya la importancia de la diversidad en los conjuntos de datos genéticos. “Hemos tenido mucho más éxito que los esfuerzos anteriores en el muestreo de la diversidad genética porque hemos hecho un esfuerzo concertado para llegar **a las poblaciones de todo el mundo**”, destaca Daly. Y añade: “Creo que aún nos queda un largo camino por recorrer, pero estamos haciendo muy buenos progresos”.

✘ El estudio publicado en Nature intenta desentrañar cuáles son los factores de riesgo más comunes para contrar COVID grave – REUTERS/Kai Pfaffenbach/File Photo

El equipo destacó **uno de estos dos loci en particular, cerca del gen FOXP4, que está relacionado con el cáncer de pulmón**. La variante de FOXP4 asociada a la COVID-19 grave aumenta la expresión del gen, lo que sugiere que su inhibición

podría ser una posible estrategia terapéutica. Otros loci asociados a la COVID-19 grave son el DPP9, **un gen también implicado en el cáncer de pulmón y la fibrosis pulmonar**, y el TYK2, **que está implicado en algunas enfermedades autoinmunes**. Los investigadores también identificaron y **confirmaron la importancia de algunos factores causales dependientes del estilo de vida, como el tabaquismo y el elevado índice de masa corporal**.

Mari Niemi, también de la FIMM y analista principal del estudio, afirma que el consorcio dio prioridad a la comunicación a medida que los científicos analizaban los datos, publicando inmediatamente los resultados en su sitio web una vez comprobada su exactitud. El equipo espera que sus resultados **puedan indicar el camino hacia objetivos útiles para la reutilización de fármacos**.

Los investigadores seguirán estudiando **más datos a medida que vayan llegando** y actualizando sus resultados a través del formato 'Matters Arising' de 'Nature'. Empezarán a estudiar lo que diferencia a los "de largo recorrido", o pacientes cuyos síntomas de COVID-19 persisten durante meses, de los demás, y seguirán identificando loci adicionales asociados a la infección y la enfermedad grave.

✘ La pandemia ha desafiado y derrotado a los mayores sistemas de salud del mundo – REUTERS/Pilar Olivares/File Photo  
"Nos gustaría aspirar a conseguir un buen puñado de hipótesis terapéuticas muy concretas en el próximo año", continúa Daly. "Siendo realistas, lo más probable es que nos ocupemos de la COVID-19 como **un grave problema de salud durante mucho tiempo**. Cualquier terapia que surja este año, por ejemplo a partir de la readaptación de un fármaco existente basada en conocimientos genéticos claros, tendría un gran impacto".

Ganna destaca que los científicos fueron capaces de encontrar **señales genéticas sólidas** gracias a sus esfuerzos de colaboración, a un espíritu cohesionado de intercambio de

datos y transparencia, y a la urgencia que supone saber que todo el mundo se enfrenta a la misma amenaza al mismo tiempo. Según apunta, los genetistas, que trabajan habitualmente con grandes conjuntos de datos, conocen desde hace tiempo **las ventajas de la colaboración abierta**. “Esto sólo ilustra lo mucho que mejora la ciencia -cuánto más rápido va y cuánto más descubrimos- cuando trabajamos juntos”, subraya Ganna.

Daly, por su parte, destaca que las conclusiones de este trabajo son únicas y pueden **cambiar el paradigma del campo de la genética humana**, que ha estado dominado por estudios de enfermedades crónicas comunes, enfermedades genéticas raras y cáncer. “Estos descubrimientos han sido realmente informativos y nos han hecho darnos cuenta de que hay mucho potencial sin explotar en el uso de la genética para entender y potencialmente desarrollar terapias para las enfermedades infecciosas”, apunta Daly.

Y espera que esto “sea un ejemplo de **cómo podríamos llevar los enfoques de la genética de poblaciones a un nuevo conjunto de problemas** que son especialmente importantes en las partes del mundo en desarrollo”. Los hallazgos podrían ayudar a proporcionar metas para futuras terapias. Actualmente no existen terapias dirigidas contra la infección, aparte de los anticuerpos monoclonales.

✘ Los médicos advierten que en los últimos meses quienes enferman más gravemente no están vacunados. Denis Grishkin/Moscow News Agency/Handout via REUTERS

### **Próximas investigaciones**

El siguiente paso será estudiar **qué diferencia a los pacientes con Covid persistente** después de enfermarse (pacientes cuyos síntomas persisten durante meses) de los demás y continuar identificando zonas adicionales asociadas con infecciones y enfermedades graves. El primer estudio de observación sobre la población italiana, realizado en Humanitas en marzo de 2020 por Stefano Duga, Rosanna Asselta, Elvezia Maria Paraboschi y

Alberto Mantovani, tuvo como objetivo comprender los factores que influyen en la susceptibilidad a la infección, la gravedad del curso clínico de la enfermedad y la mayor gravedad de los síntomas observados en hombres que en mujeres enfermas.

Ben Neale, codirector del Programa de Genética Médica y de Poblaciones del Broad y coautor del estudio, afirma que, si bien las vacunas confieren protección contra la infección, todavía **hay un margen sustancial de mejora en el tratamiento de la COVID-19**, que puede ser informado por el análisis genético. Añade que la mejora de los enfoques de tratamiento podría ayudar a cambiar la pandemia -que ha necesitado grandes paradas en gran parte del mundo- por una enfermedad endémica más localizada y presente en niveles bajos pero constantes en la población, de forma muy parecida a la gripe.

“Cuanto mejor consigamos tratar la COVID-19, mejor equipada estará la comunidad médica para gestionar la enfermedad”, recuerda Neale. “Si tuviéramos un mecanismo para tratar la infección y sacar a alguien del hospital, eso alteraría radicalmente nuestra respuesta de salud pública”.