



Medicina de Familia

SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Factores genéticos asociados a *long* COVID

E.J. Gamero-de-Luna^{a,b,*} y M.R. Sánchez-Jaén^{b,c}

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud El Juncal, Sevilla, España

^b GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras, SEMERGEN, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Fabero, León, España

Recibido el 19 de septiembre de 2023; aceptado el 1 de octubre de 2023

Disponible en Internet el 15 de enero de 2024



PALABRAS CLAVE

COVID largo;
Síndrome posagudo de COVID-19;
Secuela posaguda de la infección por SARS-CoV-2;
Fenómenos genéticos;
Polimorfismo de nucleótido simple;
Variación genética

Resumen

Introducción: La variabilidad de la expresión y la evolución de la COVID no se explican completamente por los factores clínicos, atribuyéndose un importante papel a los genéticos. Además, se ha planteado si los mismos componentes genéticos que participan en la susceptibilidad y gravedad de la infección influyen en su evolución hacia *long* COVID. Como objetivo nos propusimos revisar la literatura a fin de conocer cuáles son los factores genéticos que intervienen en la génesis de la COVID persistente.

Material y métodos: Revisión sistemática en PubMed y repositorios bioRxiv y medRxiv con base en los descriptores y términos *Medical Subject Headings* (MeSH) relacionados con COVID y factores genéticos. Fueron seleccionados 2.705 artículos. Un primer cribado, realizado de manera independiente por los autores, redujo la lista a 205 y finalmente, tras un análisis más detallado, se eligieron 85 trabajos para su lectura completa y revisión.

Resultados: La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa transmembrana, serina 6 (TMPSS6) están implicadas en la susceptibilidad, sin embargo, no se ha encontrado su participación en *long* COVID. Sí se han hallado algunas asociaciones entre genes, que intervienen en la respuesta inflamatoria e inmune, con la gravedad de la enfermedad y el desarrollo de *long* COVID. La relación más importante se ha observado en el *locus FOXP4*.

Conclusiones: Aunque actualmente la información sobre *long* COVID es limitada, parece claro que los factores genéticos identificados hasta ahora no justifican la progresión hacia una enfermedad persistente y se debe considerar la participación de otros componentes como la acción poligénica, de genes pleiotrópicos, de la microbiota y de los cambios epigenéticos.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejgamero@gmail.com (E.J. Gamero-de-Luna).

KEYWORDS

Long-COVID;
 Post-acute COVID-19
 syndrome;
 Post-acute
 SARS-CoV-2;
 Genetic phenomena;
 Single nucleotide
 polymorphism;
 Genetic variations

Genetic factors associated with long COVID**Abstract**

Introduction: The variability in expression and evolution of COVID is not completely explained by clinical factors. In fact, genetic factors play an important role. Moreover, it is unknown whether the genetic factor that contribute to susceptibility and severity are also involved in the onset and evolution of long-COVID. The objective of this review is to gather information from literature to understand which genetic factors are involved in the onset of persistent COVID.

Material and methods: Systematic review in PubMed and bioRxiv and medRxiv repositories based on MeSH-descriptors and MeSH-terms related to COVID and genetic factors. Using these terms 2715 articles were pooled. An initial screening performed by authors independently, selected 205 articles of interest. A final deeper screening a total of 85 articles were chosen for complete reading and summarized in this review.

Results: Although ACE2 and TMPSS6 are involved in COVID susceptibility, their involvement in long-COVID has not been found. On the other hand, the severity of the disease and the onset of long-COVID has been associated with different genes involved in the inflammatory and immune response. Particularly interesting has been the association found with the FOXP4 locus.

Conclusions: Although studies on long-COVID are insufficient to fully comprehend the cause, it is clear that the current identified genetic factors do not fully explain the progression and onset of long-COVID. Other factors such as polygenic action, pleiotropic genes, the microbiota and epigenetic changes must be considered and studied.

© 2024 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, como agente responsable de los casos de un síndrome respiratorio agudo severo que afectaba a la población de la región de Hubei en China. Desde entonces, el virus se ha extendido a lo largo del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia en marzo de 2020 y el fin de la emergencia sanitaria en mayo de 2023. En este tiempo, a nivel global, se han registrado casi 800 millones de casos y unos 8 millones de muertes¹, aunque informes de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) estiman que las cifras reales pueden, al menos, duplicar estas cantidades².

Aunque la duración de la enfermedad suele ser de tres a seis semanas, dependiendo de la gravedad³, en ocasiones, perdura durante más semanas o meses dando lugar a síntomas multisistémicos incapacitantes y persistentes sin tratamientos hasta ahora efectivos. La OMS define como COVID prolongado, persistente o *long COVID* cualquier síntoma que se presente posteriormente de la COVID-19 y que se mantenga después de 12 semanas⁴. Se estima que al menos entre 10-30% de los infectados por SARS-CoV-2 pueden desarrollar síntomas a largo plazo, que pueden ser fluctuantes y afectar de manera importante la calidad de vida⁵.

Se han identificado diferentes factores de riesgo que predisponen a la persistencia de la enfermedad, como ser mujer, mayor gravedad de la infección, situaciones clínicas (diabetes mellitus tipo 2, reactivación del virus de Epstein Barr o de la varicela, alteraciones del tejido conectivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad

y urticaria crónica), así como algunos factores culturales y sociodemográficos^{6,7}.

Sin embargo, los factores clínicos no explican completamente la variabilidad en la expresión de la enfermedad entre individuos y pronto se comenzó a valorar el papel de la genética humana como factor de riesgo⁸.

El SARS-CoV-2 contiene un ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva, de poco menos de 30 kb. Cuenta con unos 10-12 marcos de lectura abierta (ORF), seis de ellos se encuentran muy conservados y siguen un mismo orden. Estos últimos se encargan de codificar para la maquinaria de replicación y para las proteínas estructurales (N: nucleocápside, E: envoltura, M: membrana, S: *spike*). El resto se ocupan de la codificación para las proteínas accesorias^{9,10}. Para su replicación necesita generar un ARN bicatenario (ARN genómico) que utiliza como molde. Sin embargo, la traducción para las distintas proteínas estructurales y accesorias se realiza mediante copias de diferentes fragmentos de ARN (ARN subgenómico)¹¹, que muestran gran variabilidad (fig. 1).

El SARS-CoV-2 puede penetrar al interior de la célula mediante endocitosis microvesicular y por fusión con la pared celular. Para ello, requiere primero unirse mediante la proteína S al receptor celular de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2)¹²⁻¹⁴; y segundo, escindirse en dos subunidades: S₁ y S₂ por medio de la acción de proteasas, entre las que destacan la serina proteasa celular de transmembrana tipos 2 y 4 (TMPRSS2 y TMPRSS4) y las furinas^{9,15}.

El virus es reconocido por las células inmunitarias a través de receptores *Toll-like* como *TLR3* y *TLR7*, y por otros

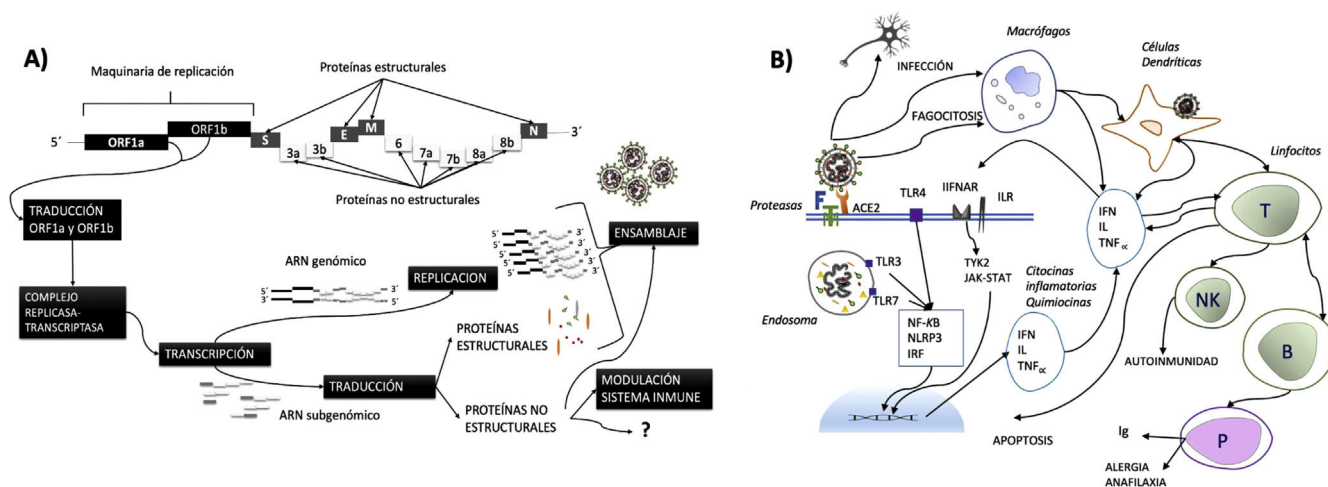


Figura 1 A) Representación esquemática del genoma de SARS-CoV-2 y de los procesos de replicación, transcripción y traducción. B) Representación esquemática de la respuesta inmune e inflamatoria. En la entrada del virus en la célula interviene la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) y los sistemas de proteasas. El ARN viral, junto con algunas partículas virales son incluidos en el endosoma, en cuya superficie se muestran receptores *Toll-like* (TLR) que van a activar, entre otros, factores reguladores de interferón (IRF), factor nuclear Kappa B (NF-KB) y componentes del inflamosoma (NLRP3). Todo ello activa los factores transcripcionales nucleares que conducen a la liberación de quimiocinas y citosinas inflamatorias (interferón [IFN], interleucina [IL], factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], etc.), que además de actuar sobre diferentes células del sistema inmune, van a generar bucles de retroalimentación positiva a través de receptores de interferón (IFNAR) de interleucinas (ILR) y TLR, ente otros y en los que participan las vías tirosínquinasa (TYK2, quinasa de Janus/transductor de señal y activador de transcripción [JAK-STAT]). La acción del virus y de las citosinas inflamatorias sobre las células defensivas generan interacciones entre ellas que conducen a la amplificación del proceso inflamatorio y a la participación multiorgánica. ARN: ácido ribonucleico; Ig: inmunoglobulina.

sensores citoplasmáticos (*DDX58*, *IFIH1*, etc.) que promueven la síntesis de interferones (IFN) tipo I/III. Los IFN, mediante la unión a su receptor (IFNAR) activan vías de tirosínquinasa (*TYK2*, *JAK1*), que facilitan la expresión de genes como *OAS1*, *OAS2* y *OAS3*, claves en la respuesta antiviral celular innata. El SARS-CoV-2 produce una desregulación de este sistema que resulta en una respuesta retrasada o insuficiente^{16,17}.

Existen varias hipótesis acerca de la etiopatogenia de *long COVID*: la persistencia de la enfermedad en los tejidos, la respuesta inmunitaria a partir de la tormenta inflamatoria junto con patógenos subyacentes, alteraciones en la coagulación, las hormonas sexuales, cambios en la microbiota y los autoanticuerpos del mismo virus^{18,19}. La secuenciación de ARN unicelular muestra que las células *natural killer* y los monocitos CD14⁺ se reducen, mientras que las células T reguladoras aumentan, disminuyendo todas ellas su actividad²⁰.

Nuestro trabajo tiene por objetivo saber cuáles son los factores genéticos del huésped que intervienen en la génesis del *long COVID*.

Material y métodos

Método de búsqueda de literatura

Se realizó una primera búsqueda de artículos cardinales en PubMed relacionados con el tema de nuestro estudio. Se revisaron las principales palabras claves utilizadas en ellos. Estas fueron depuradas según el tesoro incluido en PubMed

y se seleccionaron los términos *Medical Subject Headings* (MeSH) que las recogían.

Los términos seleccionados fueron: «*post-acute COVID-19 syndrome*», «*long COVID*», «*long COVID-19*», «*long haulers COVID*», «*post-acute COVID-19*», «*post-acute SARS-CoV-2*», «*post-acute secuela SARS-CoV-2*», «*genetics factors*», «*prediction guides*», «*genetic phenomena*», «*human genetic variations*», «*nucleotide polymorphism*», «*single nucleotide polymorphism*». En la búsqueda se excluyeron los términos «*animals*», «*immunization*» y «*vaccine*». El marco temporal fue desde enero de 2020 hasta agosto de 2023, e inicialmente se consideraron todas las publicaciones incluidas en PubMed. Con estos criterios se construyeron las estrategias de búsqueda recogidas en la [tabla 1](#).

Criterios de exclusión

- Trabajos no relacionados con el tema de estudio.
- Trabajos vinculados con la enfermedad aguda.
- Trabajos que no trataban los aspectos genéticos o que lo hacían exclusivamente de la genética vírica.
- Trabajos relacionados con otros coronavirus.
- Publicaciones sin revisión por pares.
- Editoriales, artículos de opinión, notas técnicas e informes de casos.
- Revisiones literarias.

Una vez retirados los trabajos duplicados, los autores, de manera independiente, revisaron los títulos y resúmenes de los artículos remanentes, excluyendo aquellos que

Tabla 1 Estrategias de búsqueda y artículos recuperados

Palabras clave y estrategia de búsqueda	N.º de artículos recuperados
PubMed	1.942
<i>(long covid) AND (genetics factors) AND (Clinical Prediction Guides/Broad[filter])</i>	141
<i>(((((((((long covid)) OR ((long covid syndrome))) OR ((post-acute covid syndrome))) OR ((post-acute covid 19 syndrome)))) AND ((genetic phenomena))) NOT (vaccine)) NOT (animal)) NOT (immunization)</i>	245
<i>((((long covid) OR (post-acute covid 19 syndrome)) OR (post covid 19)) OR (COVID-long haulers) and (single nucleotide polymorphisms)</i>	54
<i>(((((long covid) OR (post-acute covid 19 syndrome)) OR (post covid 19)) OR (COVID-long haulers))) AND (genetics factors)</i>	677
<i>((((((((((long covid) OR (post-acute covid 19 syndrome)) OR (post covid 19)) OR (COVID-long haulers)))) AND (genetics factors)) AND (2020:2023[pdat]))) NOT (vaccine)) NOT (animals)) NOT (immunizations)</i>	322
<i>((((((((((long COVID-19) OR (Long haulers COVID)) OR (Post COVID-19 Syndrome)) OR (Post-acute COVID-19)) OR (Post-acute SARS-CoV-2)) OR (PASC post-acute sequela SARS- COV-2)) AND (genetics factors)) NOT (vaccine)) NOT (immunizations)) NOT (animals)</i>	385
<i>((long covid) AND (differentially expressed genes)) AND (hub gene)</i>	14
<i>((((long covid) OR (post-acute covid 19 syndrome)) OR (post covid 19)) OR (COVID-long haulers) and (nucleotide polymorphisms)</i>	58
<i>((((long covid) OR (post-acute covid 19 syndrome)) OR (post covid 19)) OR (COVID-long haulers) and (human genetic variation)</i>	46
medRxiv y bioRxiv	763
<i>(((((Long COVID) OR (post-acute COVID-19 syndrome)) AND (Genetics))) AND (2023[pdat])))</i>	763

no fueron relevantes con base en los criterios de inclusión/exclusión. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y acuerdo entre los investigadores. Se evaluaron 188 artículos que, tras un primer filtro, quedaron 68 para su lectura completa.

A fin de no excluir información relevante, dado lo novedoso del tema de estudio, se realizó una segunda búsqueda de literatura pendiente de publicación en los repositorios medRxiv y bioRxiv. Para ello, se utilizaron los descriptores «*long COVID*», «*post-acute COVID-19 syndrome*» y «*genetics*». Se revisaron todos los artículos incluidos entre enero y agosto de 2023. Esto supuso la consulta adicional de 763 trabajos de los que se seleccionaron para su lectura completa 17. Se aplicaron los mismos criterios de exclusión salvo el de revisión por pares (fig. 2).

VARIABLES DE ESTUDIO

Para su evaluación, se consideraron las siguientes variables: año de publicación, tipo de estudio, población de estudio, gen, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), ubicación en el cromosoma y asociación del efecto.

RESULTADOS

La mayor parte de los estudios genéticos se han centrado, por un lado, en conocer el genoma vírico y sus variantes, y por otro, en estudiar la expresión de *locus* de interés y genes candidatos relacionados, especialmente con los mecanismos de infectividad, la evasión del sistema inmune y con la respuesta inflamatoria disruptiva. En relación con la COVID persistente, son muy escasos los trabajos que abordan

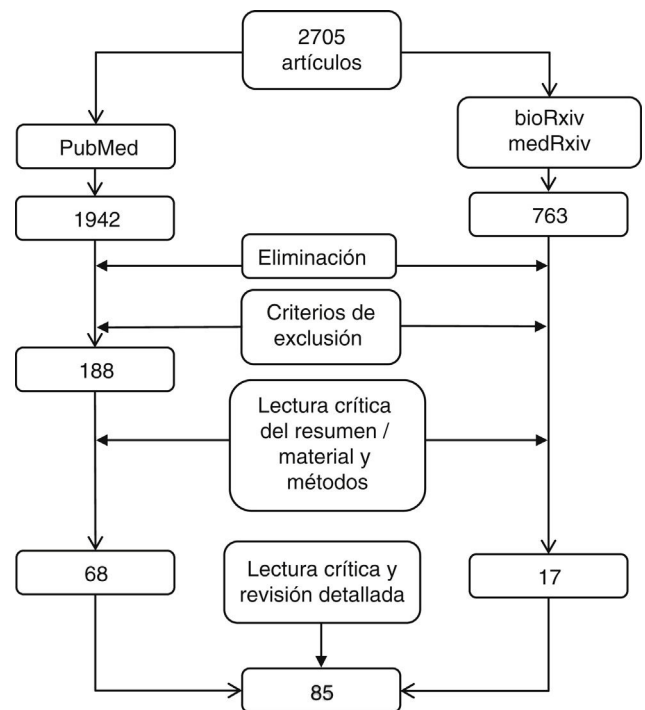


Figura 2 Metodología de selección y procesamiento de los artículos.

qué factores genéticos del huésped facilitan su aparición y se han enfocado en establecer si los factores genéticos de riesgo para la COVID grave lo son también para el *long COVID* (tabla 2).

Tabla 2 Resumen de los principales estudios relacionados con *long* COVID

Autor	Año	Tipo de estudio	Población	Resultado
Niemi et al. ²⁷	2021	Metaanálisis de casos y controles	49.562 de casos 2 millones de controles. 46 estudios de 16 países	Identifican 13 <i>loci</i> significativos asociados con la infección por SARS-CoV-2 o manifestaciones graves de COVID-19; 9 de ellos asociados con mayor riesgo de síntomas graves y hospitalización. (3p21.31 [CXCR6, LZTFL1, SLC6A20], 19p13.2 [TYK2], 19p13.3 [DPP9], 19q13.33 [PPP1R1SA], 6p21.1 [FOXP4], 9q34.2 [ABO], 12q24.13 [OAS1,2 y 3], 21q22.11 [IFNAR2, IL10RB] 17q21.31 [KANSL1])
Luo et al. ²²	2022	Análisis genético de expresión de ACE2	Tejidos de 49 donantes chinos y europeos	Posible implicación del SNP rs2106809 G de ACE2 en COVID prolongado
Fernández et al. ²¹	2022	Cohorte 293 casos, 5 meses de seguimiento	293 casos hospitalizados	Descartan la participación de ACE2 (rs2285666), ACE2 (rs2074192), TMPRSS2 (rs12329760), TMPRSS2 (rs2070788) en <i>long</i> COVID
Fernández et al. ²³	2023	Descriptivo	ND Pacientes hospitalizados	El polimorfismo ACE1 rs1799752 no predispone a desarrollar síntomas prolongados de COVID cuando se evalúa en sobrevivientes de COVID-19 previamente hospitalizados
Queiroz et al. ³¹	2023	Descriptivo	385 casos (208 COVID agudo y 117 post-COVID)	No encuentran asociación entre SNP reductores de MBL y <i>long</i> COVID
Udomsinprasert et al. ³²	2023	Estudio de genes candidatos	260 pacientes de diferente gravedad	LZTFL1 rs10490770 alelo C, LZTFL1 rs11385942 alelo dupA, NADSYN1 rs12785878 genotipo TT, PLXNA4 rs1424597 genotipo AA, LZTFL1 rs17713054 alelo A, IL10 rs1800896 genotipo TC y alelo C, ACE2 rs2285666 alelo T y PEDS1 rs6020298 genotipo GG y alelo G se asociaron significativamente con un aumento riesgo de desarrollar <i>long</i> COVID El genotipo rs8178562 GG de L10RB se relacionó significativamente con un riesgo reducido de <i>long</i> COVID
Lammi et al. ³³	2023	Caso-control	6.450 casos de COVID prolongada y 1.093.995 controles de población de 24 estudios en 16 países	Las variantes genéticas en el locus FOXP4 están asociadas con la COVID prolongado El alelo C en rs9367106 se asoció con un mayor riesgo de COVID prolongado

ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2; MBL: lecitina ligada a manosa; ND: no disponible; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; TMPRSS2: serina proteasa celular de transmembrana tipo 2.

Estudios relacionados con la susceptibilidad y la gravedad

Fernández et al.²¹ evaluaron cuatro SNP relacionados con el mecanismo de entrada de COVID en la célula (ACE2: rs2285666, rs2074192 y TMPRSS2: rs12329760, rs2070788) y comprobaron que, aunque se encontraban asociados a la gravedad de la enfermedad, no predisponían a desarrollar síntomas prolongados. Por otra parte, Luo et al.²² realizaron un análisis de expresión de ACE2 en tejidos de pacientes chinos y europeos. Demostraron que el alelo G en rs2106809 de ACE2 podría aumentar la actividad transcripcional de la enzima y estaría implicado en la presentación de *long COVID*. En un estudio posterior Fernández et al.²³ informaron, de acuerdo con sus anteriores resultados, que el polimorfismo ACE1 rs1799752 no predisponía al desarrollo de *long COVID*.

Kousathanas et al.²⁴ compararon los genomas de 7.491 pacientes críticos con los de 48.400 controles registrados dentro del estudio GenOMICC (<https://genomicc.org>). Identificaron 16 nuevas asociaciones de genes en la señalización de IFN (*IL10RB* y *PLSCR1*) y en la diferenciación de leucocitos (*BCL11A*), hechos que aportan evidencias sobre la señalización reducida de IFN y en la susceptibilidad a la COVID-19 grave, aunque no ofrecieron pruebas en su implicación en el *long COVID*. Posteriormente Pairó et al.²⁵ llevaron a cabo un metaanálisis incluyendo pacientes del estudio GenOMICC y otras bases de datos. Encontraron 49 variantes genéticas relacionadas con COVID grave.

Angulo et al.²⁶ en un estudio de caso/control realizado sobre 145 pacientes en Colombia evaluaron la asociación de factores no genéticos y tres polimorfismos (*ACE* rs4646994, *ACE2* rs2285666 y *LZTFL1* rs11385942) con la gravedad de la COVID y los síntomas a largo plazo. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre edad, sexo masculino y comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. El SNP que se mostró como un importante factor de riesgo para la hospitalización fue *LZTFL1* rs11385942. Sin embargo, no encontraron asociación alguna entre los polimorfismos examinados y los síntomas persistentes a largo plazo.

Niemi et al.²⁷ llevaron a cabo un metaanálisis de 46 estudios en 19 países. Informaron de 13 *loci* asociados con la infección por SARS-CoV-2 y nueve de ellos estrechamente relacionados con el riesgo de presentar una COVID-19 grave, progresión de la enfermedad y peores resultados. El *Severe Covid-19 GWAS Group*²⁸ había determinado que el *locus* 9p34.2 ligado a *ABO* y cinco genes ubicados en el *locus* 3p21.31 (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *FYCO1*, *CXCR6* y *XCR1*) se encontraban fuertemente asociados con la gravedad. Zeberg et al.²⁹ demostraron que se debía a la existencia de un fragmento, de aproximadamente 50 kb, heredado del neandertal. Este fragmento se encontraba presente en 50% de la población del sur de Asia y en 16% de los europeos. Posteriormente³⁰, hallaron que, con el mismo origen, un haplotipo del cromosoma 12 (chr12: 113,350,796 a 113,425,679) tenía un efecto protector.

Recientemente Queiroz et al.³¹ compararon, en pacientes con COVID agudo y con *long COVID*, la asociación de polimorfismos del gen *MBL2* con los niveles plasmáticos de lecitina ligada a manosa (MBL) y citocinas inflamatorias. Si bien encontraron relación entre algunos

polimorfismos de *MBL2*, el aumento de citocinas inflamatorias y la gravedad de COVID, no hallaron relación con *long COVID*; y aunque algunos de los síntomas de la enfermedad prolongada pueden estar vinculados con la respuesta inflamatoria, no parece que las alteraciones de *MBL* contribuyan al desarrollo de los síntomas en esa fase del padecimiento.

Estudios relacionados con riesgo de progresión a *long COVID*

Udomsinprasert et al.³² estudiaron la posible asociación de SNP en 37 genes candidatos implicados en la respuesta inmune e inflamatoria y encontraron que siete de ellos (*LZTFL1* rs10490770 C, *LZTFL1* rs11385942 dupA, *LZTFL1* rs17713054 A, *NADSYN1* rs12785878 TT, *PLXNA4* rs1424597 AA, *IL10* rs1800896 TC, *ACE2* rs2285666 T y *PEDS1* rs6020298 GG) se vinculaban significativamente con el aumento de riesgo para desarrollar COVID prolongado, mientras que *IL10RB* rs8178562 GG se relacionaba con un riesgo reducido para la progresión a *long COVID*.

En un estudio publicado como preimpresión en julio de 2023 por Lammi et al.³³, realizado sobre 6.450 personas con *long COVID* en 16 países, encontraron una asociación significativa para este en el *locus* *FOXP4*, que se había relacionado previamente con la COVID grave³⁴, la función pulmonar y diferentes tipos de tumores.

Discusión

El estudio de la participación de la genética humana en las enfermedades infecciosas supone un verdadero reto. Por una parte, tanto la exposición al agente infeccioso, como el manejo de esta son variables y heterogéneas, tanto entre diferentes poblaciones como dentro de la misma. Por otra parte, los resultados son difíciles de extrapolar a la población general. Las principales fuentes de información en los estudios sobre COVID son ensayos clínicos (generalmente de sujetos hospitalizados y graves), de cohortes de pacientes incluidos en biobancos (no siempre representativos de la población general), de estudios de variantes raras (que suelen presentar pocos casos, aunque fenotipos graves), de genes candidatos (que limitan el número de genes en sus análisis), y de estudios de asociación de genoma completo o GWAS (que suelen detectar variantes frecuentes, aunque de escasa repercusión en el fenotipo)³⁵⁻³⁹.

En la COVID-19 la mayor parte de los estudios se han basado fundamentalmente en identificar las variantes genómicas asociadas con la susceptibilidad a la infección (*locus* *ABO*, *ACE2* y 3p21.31), con la gravedad de la enfermedad (3p21.31, genes moduladores de la respuesta inmune: *TYK2*, *IFNAR2* y genes *OAS*), con la morbilidad previa y síntomas relacionados con el padecimiento (tabla 3).

Susceptibilidad y mecanismo de entrada

El mayor *locus* de susceptibilidad se encuentra en 9p34.2 ligado al sistema *ABO*. Existen evidencias sólidas que avalan que el grupo sanguíneo O es un factor protector mientras que el grupo A parece ser un factor de riesgo^{40,41}.

Tabla 3 Principales *loci* relacionados con la susceptibilidad, gravedad y progresión de COVID-19. Algunos *loci* intervienen, según el polimorfismo que presenten, en varios efectos; aquí solo se recogen los más relevantes

	Locus	Genes afectados	Papel del gen
Determinantes de gravedad	2q24.2	<i>DPP4</i> (o <i>CD26</i>)	Dipeptidildipeptidasa interviene en la activación de los linfocitos T.
	3p21.31	<i>SLC6A20</i> , <i>LZTFL1</i> , <i>CCR9</i> , <i>FYCO1</i> , <i>CXCR6</i> , <i>XCR1</i>	Relacionados con la función de ACE2, la respuesta inflamatoria, la migración celular y la respuesta linfocitaria
	6p21.36	<i>HLA</i>	Comprende 240 genes divididos en 3 clases (I, II y III). <i>HLA-A11*:01</i> , <i>-B15*:03</i> , <i>-B15*:27</i> , <i>-B*27:07</i> <i>-B46*:01</i> , <i>-B*51:01</i> , <i>C*07:29</i> <i>-C*14:02</i> , <i>-DRB1*04:01</i> , <i>DRB*15:01</i> , <i>-DBQ1*06:02</i> . Múltiples variantes con diferente impacto sobre infectividad y gravedad
	9q34.2	<i>ABO</i>	Mayor riesgo y gravedad para grupo sanguíneo A y menor para el O
	10q21.1	<i>MBL2</i>	Este gen codifica la lecitina soluble de unión a la manosa. Es un elemento importante en el sistema inmunitario innato. La proteína reconoce y se une a la manosa y la N-acetilglucosamina en muchos microorganismos, incluidas las bacterias, las levaduras y los virus, como el de la gripe, el VIH y el SARS-CoV. Esta unión activa la vía clásica del complemento. Las deficiencias de este gen se han asociado con la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes e infecciosas
	11p.15.5	<i>IFITM3</i>	Codifica la proteína transmembrana inducida por interferón (FFIM). Relacionado con severidad intermedia y necesidad de hospitalización
	12q24.13 y 12q24.2	Familia OAS: <i>OAS1</i> , <i>OAS2</i> , <i>OAS3</i>	Están inducidos por IFN. Responsable de la degradación de ARN viral
	17q21.31	<i>KANSL1</i>	Implicado en la acetilación de histonas, participando en procesos de proliferación celular y la mitosis. Presenta un efecto protector sobre la gravedad de la COVID
	19p13.2	<i>TYK2</i>	Codifica un miembro de la tirosina quinasa (JAK). Esta proteína activa citocinas tipo I y tipo II También es un componente de las vías de señalización de <i>IFN</i> I y III, con importante papel en la inmunidad antiviral
	19q13.32	<i>ApoE</i>	Modula fenotipos proinflamatorios en macrófagos. Está altamente expresado en neumocitos tipo II. Los homocigotos para <i>ApoE</i> e4e4 presentan un muy alto riesgo
	19p13.3 20q13.13	<i>DPP9</i> <i>TMEM</i> , <i>UBE2V1</i>	Involucrado en la regulación de procesos proinflamatorios. Implicados en la señalización de IL-1, que se encuentra relacionada con la gravedad. IL-6 no se ha relacionado ni con la gravedad ni con la patogenia, aunque puede ser útil para ver la respuesta al tratamiento
	21q22.11	<i>IFNAR</i> 1 y 2	Receptor de IFN. Si disminuye su actividad, disminuye también la de IFN. <i>IFNAR</i> utiliza la vía tirosínquinasa
	Xp22.2	Receptores Toll (TLR): <i>TLR7</i> , <i>TLR8</i>	Reconocen patrones moleculares de patógenos para su presentación al sistema inmune. <i>TLR7</i> y <i>TLR8</i> reconocen patrones de ARN monocatenarios e inducen IFN-I. Regula producción de IFN. Implicado en la mayor mortalidad observada en hombres

Tabla 3 (continuación)

	Locus	Genes afectados	Papel del gen
Determinantes de susceptibilidad	3q12.3	<i>ZBTB1, RPL24, CEP97, NXPE3</i>	Participan en la regulación transcripcional de linfocitos T, en la motilidad, en la adhesión celular y en la síntesis proteica
	3p21.31	<i>SLC6A20, CCR3</i>	<i>SLC6A20</i> está relacionado con el transporte de solutos. El receptor de quimiocinas (<i>CCR3</i>) se encuentra ampliamente expresado en leucocitos participando en los mecanismos inflamatorios
	5q32	<i>IL17B</i>	Mediador inflamatorio localizado en condrocitos y neuronas
	9q34.2	<i>ABO</i>	Algunos SNP influyen en la susceptibilidad y otros en la gravedad
	19q13.33	<i>PPP1R15A</i>	Grupo de genes relacionados con el crecimiento celular en situación de estrés
Determinantes de <i>long</i> COVID	21q22.3	<i>TMPRSS2</i>	Procura la escisión de la proteína viral S en dos subunidades, permitiendo la penetración del virus a través de la pared celular
	Xp22.2	<i>ACE2</i>	Es estimulado por <i>IFN1</i>
	1q32.1	<i>IL10</i>	Codifica para <i>IL10</i> con efectos pleiotrópicos en la inmunoregulación y la inflamación. Regula la función de la vía de señalización JAK-STAT
	3P21.31	<i>SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1</i>	Resultados inconsistentes en <i>long</i> COVID. Diferentes SNP de <i>LZTFL1</i> se han asociado con la persistencia de la enfermedad
	6p21.1	<i>FOXP4</i>	Codifica factores de transcripción claves en el proceso de <i>splicing</i> alternativo. Relacionado con la regulación de la respuesta inmune. Variantes genéticas se relacionan a <i>long</i> COVID, siendo el alelo C en rs9367106 el que ha presentado una mayor asociación
	7q32.3	<i>PLXNA4</i>	Implicado en el desarrollo del sistema nervioso
	11q13.	<i>NADSYN1</i>	Precursor de diferentes moléculas de señalización celular y sustrato para las modificaciones postraduccionales de las proteínas
	20q13.13	<i>PEDS1</i>	Implicado en mecanismos antioxidantes y vías de señalización celular
	21q22.11	<i>IL10RB</i>	Receptor IL10. El SNP rs8178562GG presenta un efecto protector para <i>long</i> COVID
	21q22.3	<i>TMPRSS2</i>	Los SNP en rs12329760, rs2070788, aunque asociados a la gravedad de la enfermedad, no predisponen a desarrollar síntomas prolongados.
Xp22.2	<i>ACE2</i>	Se ha demostrado que los SNP en rs2285666, rs2074192 se encontraban vinculados con la gravedad, pero no predisponen a <i>long</i> COVID, mientras que para rs228566T sí se ha encontrado relación	

ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2; ARN: ácido ribonucleico; IFN: interferón; IL: interleucina; JAK-STAT: quinasa de Janus/transductor de señal y activador de transcripción; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

El papel que desempeñan la ACE2 y los sistemas de proteasas relacionados (TMPRSS2, furinas, etc.) en la susceptibilidad para la infección por SARS-CoV-2 y en su gravedad, ha sido ampliamente estudiado. La angiotensina II tiene un potente efecto vasoconstrictor e inflamatorio. La ACE2 posibilita el paso de angiotensina II a angiotensina 1-7, limitando su efecto. En la infección por SARS-CoV-2 se produce una disminución de la concentración de ACE2 y angiotensina 1-7⁴². El genotipo ACE puede afectar a

los resultados clínicos de COVID-19⁴³. Polimorfismos de inserción (I)/delección (D) han sido registrados en diversas patologías y su participación en la progresión de la enfermedad ha sido muy discutida⁴⁴⁻⁴⁶. Parece que los polimorfismos D, especialmente homocigotos (D/D) se relacionan con una mayor mortalidad por COVID-19, mientras que los genotipos homocigotos de inserción (I/I) se vinculan con una menor susceptibilidad y mortalidad. Estos polimorfismos presentan diferencias étnicas en su distribución y pueden justificar

parte de las diferencias en la mortalidad encontradas en distintas áreas geográficas del planeta^{47,48}.

El gen que codifica ACE2 se localiza en el cromosoma X (Xp22) y en su expresión intervienen diferentes factores genéticos y epigenéticos (edad, género, índice de masa corporal [IMC], etc.). Así, en la explicación de las diferencias encontradas en niños y en varones, entrarían la expresión edad-dependiente de ACE2 y la participación del receptor de andrógeno en la regulación de la transcripción de ACE2 y de TMPRSS2⁴⁹⁻⁵¹.

Hay descritas decenas de polimorfismos en ACE2, con diferente distribución geográfica, étnica y de distinto impacto, tanto con resultados protectores como deletéreos. Aunque, particularmente estas variantes puedan explicar diferencias individuales, globalmente no ha sido posible establecer asociaciones significativas entre las variantes y la gravedad de la enfermedad que permitan su incorporación para la elaboración de escalas de riesgo poligénico⁵².

TMPRSS2 se codifica en el cromosoma 21 y es sensible a los andrógenos. Esto podría explicar la mayor gravedad y mortalidad observada en los varones⁵³. Por otra parte, se han encontrado decenas de polimorfismos que afectan no solo a la estructura proteica sino también a un amplio rango de micro-ARA (miRNA), implicados tanto en la progresión y gravedad como en los efectos protectores⁵⁴.

Aunque parece que los niveles altos de furina en plasma pueden tener que ver con los malos resultados en pacientes diabéticos⁵⁵ y que se han encontrado diferentes variantes genéticas relacionadas con COVID, no se ha podido demostrar que estas tengan gran trascendencia en la enfermedad⁵².

Modulación de la respuesta inmune y gravedad

El *locus* implicado más fuertemente con la gravedad ha sido el ubicado en la región 3p21.31 y, aunque la gravedad de la enfermedad se ha relacionado con el riesgo de desarrollar *long* COVID, no se han encontrado evidencias directas de que los genes contenidos en este *locus* aumenten el peligro de ello²⁸. En este *locus* se observan diferentes genes vinculados con la entrada del virus en la célula, con la señalización de linfocitos y macrófagos y con la actividad de diferentes quimiocinas.

También se han implicado en la gravedad de la infección diferentes genes relacionados con la modulación de la respuesta inmune. *TYK2* parece aportar una mayor gravedad a la infección, aunque curiosamente ofrece un efecto protector para las enfermedades autoinmunes comunes⁵⁶. *IFNAR2*, próximo a *IL10RB* e *IFNAR1*, participan en la regulación de la respuesta de IFN I e interleucina (IL) 1⁵⁷⁻⁵⁹. Los genes *OAS* codifican para proteínas implicadas en la eliminación viral. Se ha encontrado que niveles altos de la proteína *OAS1* protegen contra la infección grave⁶⁰. Igualmente, miembros de la familia *OAS* están implicados en el fallo cardiaco relacionado con COVID-19⁶¹.

Se han realizado diversos estudios que tratan de relacionar las manifestaciones fenotípicas de COVID con morbilidades preexistentes. Se han identificado cuatro *loci* asociados con las manifestaciones graves de la enfermedad y con patología pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis y cáncer de pulmón). Los genes más

importantes contenidos en estos *loci* son *DPP9*, *FOXP4*, *SFTPD* y *MUC5B1*^{28,62}. Igualmente se han encontrado genes comunes (*C5AR1*, *MMP9*, *CYBB*, *FPR2*, *CSF1R*, *TLR2* y *TLR*) implicados en enfermedades cardiovasculares y COVID-19⁶³.

Gravedad y progresión a *long* COVID

Diferentes estudios han aportado evidencias de que la COVID grave puede ser un factor de riesgo de su variante prolongada⁶⁴⁻⁶⁷ y se ha tratado de dilucidar si los genes implicados en la susceptibilidad o en la gravedad de la enfermedad son también un factor de riesgo para el desarrollo de *long* COVID. Aunque se han encontrado asociaciones, con diversa consistencia, entre algunos genes involucrados en la respuesta inflamatoria e inmune³², la relación más importante ha podido ser demostrada con el gen *FOXP4*. Este se ubica en el cromosoma 6 (6p21.1), en la misma área que *FOXP4-AS1*, *LINC01276*, *MIR4641*. *FOXP4* pertenece a una familia de genes (*FOX*) que codifican factores de transcripción que desempeñan un importante papel en la regulación de genes específicos mediante la producción de variantes de transcripción en el *splicing* alternativo. Este gen se encuentra ampliamente representado en casi todos los tejidos, especialmente en cervix, tiroides, estómago, testículos, linfocitos, pulmón y vasos sanguíneos. El alelo C de *FOXP4* en rs9367106 se ha asociado con el mayor riesgo de COVID prolongado. Se encuentra irregularmente distribuido en las poblaciones, desde 1,6% en europeos hasta 36% en asiáticos orientales³³. Los genes relacionados con *FOXP4*, corresponden a genes no codificantes. Así *FOXP4-AS1* y *LINC01276* codifican para un ARN no codificante de cadena larga (LnRNA), mientras que *MIR4641* lo hace para miRNA. La participación de ARN no codificantes (ncARN) está ampliamente documentada en la regulación de la respuesta inflamatoria, la disfunción inmune y la trombosis inducida por SARS-CoV-2⁶⁸⁻⁷², así como en patologías relacionadas respiratorias, neurológicas o cardiovasculares⁷³⁻⁷⁵.

Conclusión

A pesar de la gran cantidad de información acumulada en los cortos años de existencia de la enfermedad, no se ha podido establecer, salvo en contadas excepciones, relaciones directas de causalidad entre las alteraciones genéticas y los desenlaces del padecimiento. Los estudios de asociación han permitido identificar numerosas variantes, aunque, por un lado, de poco impacto sobre la enfermedad, y por otro, influidas por variables demográficas, étnicas y clínicas. Cada vez parece más consistente considerar en la etiopatogenia del *long* COVID la contribución poligénica, la implicación de genes pleiotrópicos³⁴, así como la participación del microbioma⁷⁶⁻⁷⁸ y de elementos epigenéticos determinantes⁷⁹⁻⁸¹.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- OMS-Noticias. Se acaba la emergencia por la pandemia, pero el COVID continúa 2023 [consultado 20 Ago 2023]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2023/05/1520732>
- Pan American Health Organization. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021 2022 [consultado 20 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/news/5-5-2022-149-million-excess-deaths-associated-covid-19-pandemic-2020-and-2021>
- Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102–7.
- Novelli G, Biancolella M. COVID-19 and Molecular Genetics. *Genes (Basel).* 2022;13:676.
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133–46.
- Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020;21:3474.
- Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet.* 2022;23:533–46.
- Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1008536.
- Llanes A, Restrepo CM, Caballero Z, Rajeev S, Kennedy MA, Lleonart R. Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information has been Used to Deal with Past Outbreaks and the COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4546.
- Sola I, Almazán F, Zúñiga S, Enjuanes L. Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. *Annu Rev Virol.* 2015;2:265–88.
- Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4:1011–33.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523–34.
- Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses.* 2012;4:557–80.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:1620.
- Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021;184:1671–92.
- Kasuga Y, Zhu B, Jang KJ, Yoo JS. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Exp Mol Med.* 2021;53:723–36.
- López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222:241–50.
- Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021.
- Yang B, Fan J, Huang J, Guo E, Fu Y, Liu S, et al. Clinical and molecular characteristics of COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2021;12:3501.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gómez-Esquer F, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM, et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes (Basel).* 2022;13:1935.
- Luo YS, Luo L, Li W, Chen Y, Wu GF, Chen F, et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Front Genet.* 2022;13:931562.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM, Ambite-Quesada S, et al. ACE1 rs1799752 polymorphism is not associated with long-COVID symptomatology in previously hospitalized COVID-19 survivors. *J Infect.* 2023;86:e67–9.
- Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature.* 2022;607:97–103.
- Pairo-Castineira E, Rawlik K, Bretherick AD, Qi T, Wu Y, Nassiri I, et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature.* 2023;617:764–8.
- Angulo-Aguado M, Corredor-Orlandelli D, Carrillo-Martínez JC, Gonzalez-Cornejo M, Pineda-Mateus E, Rojas C, et al. Association Between the LZTFL1 rs11385942 Polymorphism and COVID-19 Severity in Colombian Population. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:910098.
- Niemi MEK, Karjalainen J, Liao RG, Neale BM, Daly M, Ganna A, et al. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature.* 2021;600:472–7.
- The Severe Covid-19 GWAS Group. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1522–34.
- Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020;587:610–2.
- Zeberg H, Pääbo S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118, e2026309118.
- Queiroz MAF, Santiago AM, Brito W, Pereira KAS, de Brito WB, Torres M, et al. Polymorphisms in the MBL2 gene are associated with the plasma levels of MBL and the cytokines IL-6 and TNF- α in severe COVID-19. *Front Immunol.* 2023;14:1151058.
- Udomsinprasert W, Nontawong N, Saengsiwaritt W, Panthan B, Jiaranai P, Thongchompo N, et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12:2239952.
- Lammi V, Nakanishi T, Jones SE, Andrews SJ, Karjalainen J, Cortés B, et al. Genome-wide Association Study of Long COVID. *medRxiv.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1101/2023.06.29.23292056>.
- Regan JA, Abdulrahim JW, Bihlmeyer NA, Haynes C, Kwee LC, Patel MR, et al. Phenome-Wide Association Study of Severe COVID-19 Genetic Risk Variants. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024004.
- Lee G, Sun H. Selection Probability for Rare Variant Association Studies. *J Comput Biol.* 2017;24:400–11.
- Bomba L, Walter K, Soranzo N. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biol.* 2017;18:77.
- Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol.* 2018;1793:37–49.
- Kuchenbaecker K, Appel EVR. Assessing Rare Variation in Complex Traits. *Methods Mol Biol.* 2018;1793:51–71.

39. Darbeheshti F, Rezaei N. Genetic predisposition models to COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;142:109818.
40. Enguita-Germán M, Librero J, Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Tamayo I, Jericó C, et al. Role of the ABO blood group in COVID-19 infection and complications: A population-based study. *Transfus Apher Sci*. 2022;61:103357.
41. Zguro K, Fallerini C, Fava F, Furini S, Renieri A. Host genetic basis of COVID-19: from methodologies to genes. *Eur J Hum Genet*. 2022;30:899–907.
42. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91:330–8.
43. Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020;190:2013–7.
44. Pastro-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomat*. 2020;14:501–7.
45. Del Toro-Herrera J, Alvarado-Sánchez BLM-C. Frecuencia del polimorfismo inserción/delección del gen ECA (enzima convertidora de angiotensina) e identificación de factores de riesgo cardiovascular en población de San Luis Potosí. *Rev Biomed*. 2015;26:127–32.
46. Boraita A, de la Rosa A, Heras ME, de la Torre AI, Canda A, Rabadán M, et al. Adaptación cardiovascular, capacidad funcional y polimorfismo inserción/delección de la enzima de conversión de angiotensina en deportistas de élite. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:810–9.
47. Ristić S, Pavlič SD, Nadalin S, Čizmarević NS. ACE I/D polymorphism and epidemiological findings for COVID-19: One year after the pandemic outbreak in Europe. *J Infect*. 2021;83:381–412.
48. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020;505:192–3.
49. Chappell MC. Renin-Angiotensin System and Sex Differences in COVID-19: A Critical Assessment. *Circ Res*. 2023;132:1320–37.
50. Nickols NG, Mi Z, DeMatt E, Biswas K, Clise CE, Huggins JT, et al. Effect of Androgen Suppression on Clinical Outcomes in Hospitalized Men With COVID-19: The HITCH Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e227852.
51. López-Rodríguez R, Ruiz-Hornillos J, Cortón M, Almoguera B, Minguez P, Pérez-Tomás ME, et al. Androgen receptor polyQ alleles and COVID-19 severity in men: A replication study. *Andrology*. 2023;11:24–31.
52. Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int*. 2021;45:1158–74.
53. 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;12:10087–98.
54. Monticelli M, Hay Mele B, Benetti E, Fallerini C, Baldassarri M, Furini S, et al. Protective Role of a TMPRSS2 Variant on Severe COVID-19 Outcome in Young Males and Elderly Women. *Genes (Basel)*. 2021;12:596.
55. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E736–41.
56. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, Evans HG, Attfield KE, Jostins L, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2016;8:363ra149.
57. Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:585–6.
58. Fricke-Galindo I, Martínez-Morales A, Chávez-Galán L, Ocaña-Guzmán R, Buendía-Roldán I, Pérez-Rubio G, et al. IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:949413.
59. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591:92–8.
60. Banday AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet*. 2022;54:1103–16.
61. Gao LJ, He ZM, Li YY, Yang RR, Yan M, Shang X, et al. Role of OAS gene family in COVID-19 induced heart failure. *J Transl Med*. 2023;21:212.
62. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J*. 2021;58:2101956.
63. Fu Y, Zhang J, Xu L, Zhang H, Ma S, Gao Y, et al. Developing a Novel Immune-Related Seven-Gene Signature and Immune Infiltration Pattern in Patients with COVID-19 and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:450.
64. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci*. 2021;46:428–36.
65. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022;28:1706–14.
66. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27:626–31.
67. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328:1604–15.
68. Yang Q, Lin F, Wang Y, Zeng M, Luo M. Long Noncoding RNAs as Emerging Regulators of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:700184.
69. Li CX, Chen J, Lv SK, Li JH, Li LL, Hu X. Whole-Transcriptome RNA Sequencing Reveals Significant Differentially Expressed mRNAs, miRNAs, and lncRNAs and Related Regulating Biological Pathways in the Peripheral Blood of COVID-19 Patients. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:6635925.
70. Mukherjee S, Banerjee B, Karasik D, Frenkel-Morgenstern M. mRNA-lncRNA Co-Expression Network Analysis Reveals the Role of lncRNAs in Immune Dysfunction during Severe SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2021;13:402.
71. Aishwarya S, Gunasekaran K, Margret AA. Computational gene expression profiling in the exploration of biomarkers, non-coding functional RNAs and drug perturbagens for COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2022;40:3681–96.
72. Tayel SI, El-Masry EA, Abdelaal GA, Shehab-Eldeen S, Essa A, Muharram NM. Interplay of lncRNAs NEAT1 and TUG1 in Incidence of Cytokine Storm in Appraisal of COVID-19 Infection. *Int J Biol Sci*. 2022;18:4901–13.
73. Zhang S, Chen H, Yue D, Blackwell TS, Lv C, Song X. Long non-coding RNAs: Promising new targets in pulmonary fibrosis. *J Gene Med*. 2021;23:e3318.
74. Liu C, Joehanes R, Ma J, Wang Y, Sun X, Keshawarz A, et al. Whole Genome DNA and RNA Sequencing of Whole Blood Elucidates the Genetic Architecture of Gene Expression Underlying a Wide Range of Diseases. *Res Sq*. 2022, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1598646/v1>.
75. Gilyazova I, Timasheva Y, Karunas A, Kazantseva A, Sufianov A, Mashkin A, et al. COVID-19: Mechanisms, risk factors, genetics, non-coding RNAs and neurologic impairments. *Noncoding RNA Res*. 2023;8:240–54.

76. De R, Dutta S. Role of the Microbiome in the Pathogenesis of COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:736397.
77. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169.
78. Pintos-Pascual I, Moreno-Torres V, Ibáñez-Estélez F, Corrales-Rodríguez P, Treviño A, Corpas M, et al. Is SARS-CoV-2 the only cause of long-COVID? *AIDS Rev.* 2022;24:183–96.
79. Kgatle MM, Lawal IO, Mashabela G, Boshomane TMG, Koatale PC, Mahasha PW, et al. COVID-19 Is a Multi-Organ Aggressor: Epigenetic and Clinical Marks. *Front Immunol.* 2021;12:752380.
80. Sen R, Garbati M, Bryant K, Lu Y. Epigenetic mechanisms influencing COVID-19. *Genome.* 2021;64:372–85.
81. Mongelli A, Barbi V, Gottardi Zamperla M, Atlante S, Forleo L, Nesta M, et al. Evidence for Biological Age Acceleration and Telomere Shortening in COVID-19 Survivors. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6151.