

Tuta Quintero, Eduardo^{1,2}
Martínez Lozano, Julio^{1,2}
Mantilla Beltrán, Gabriela¹

Santos Granados, Ana¹
Mazzei Strocchia, Eduardo¹
Briceño Balcázar, Ignacio^{1,2}

El antígeno leucocitario humano en la COVID-19, mecanismo de reconocimiento inmunológico olvidado: una revisión exploratoria

Human leukocyte antigen in COVID-19, a forgott en immune recognition mechanism: a scoping review

Fecha de aceptación: enero 2021

Resumen

INTRODUCCIÓN. Los alelos HLA juegan un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmune frente a infecciones virales.

OBJETIVO. Reunir la información disponible acerca de la asociación de diferentes alelos HLA con mayor protección o susceptibilidad; además, el efecto en las complicaciones asociadas a la infección por SARS-COV-2.

METODOLOGÍA. Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos Scopus, PubMed/Medline, LILACS y Google Académico que respondieran la pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre el HLA y la infección por SARS-COV-2 y la gravedad de la enfermedad? Se incluyeron registros de ensayos clínicos de las bases de datos de la Plataforma Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS.

RESULTADOS. Se encontró que los alelos HLA-A*25:01, HLA-B*46:01 y HLA-C*01:02 se asociaron con una mayor susceptibilidad a la infección, mientras que los alelos HLA-A*02:01, HLA-A*24:02 y HLA-B*27:07 se asociaron a mayor gravedad de la enfermedad, y los alelos HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 y HLA-C*12:03 como factor protector de la COVID-19.

CONCLUSIONES. La asociación entre susceptibilidad, protección y severidad con los distintos tipos de HLA se reportan principalmente en análisis *in silico*, y su precisión es limitada ya que requieren un respaldo basado en estudios experimentales *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos en diferentes poblaciones. Es necesario un mayor enfoque en la afinidad de los diversos alelos del HLA por el proteoma del SARS-COV-2 para esclarecer la inmunopatogenia de la enfermedad.

Palabras clave: HLA, SARS-COV-2, respuesta inmune.

Abstract

INTRODUCTION. HLA alleles play a fundamental role in the development of the immune response against viral infections.

OBJECTIVE. Gather the information available on the association of different HLA alleles with increased protection or susceptibility; furthermore, the impact on complications associated with SARS-COV-2 infection.

METHODOLOGY. An information search was carried out in the Scopus, PubMed/Medline, LILACS and Academic Google databases that answered the research question: What is the association between HLA and SARS-COV-2 infection and the severity of the illness? Records of clinical trials from the databases of the WHO International Clinical Trials Platform were included.

RESULTS. It was found that the HLA-A* 25: 01, HLA-B* 46: 01 and HLA-C* 01: 02 alleles were associated with greater susceptibility to infection, while the HLA-A* 02: 01 alleles, HLA-A* 24: 02 and HLA-B*27: 07 were associated with greater severity of the disease and the alleles HLA-A* 02: 02, HLA-B* 15: 03 and HLA-C* 12: 03 as protective factor in COVID-19.

CONCLUSIONS. The association between susceptibility, protection and severity with the different types of HLA are mainly reported *in silico* analysis, and its precision is limited, requiring support based on *in vitro* and *in vivo* experimental studies and clinical trials in different populations. A greater focus is needed on the affinity of the various HLA alleles by the SARS-COV-2 proteome to elucidate the immunopathogenesis of the disease.

Keywords: HLA, SARS-COV-2, immune response.

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Correspondencia: Dr. Eduardo Tuta-Quintero

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Dirección electrónica: Eduardotuqu@unisabana.edu.co

Introducción

A finales del año 2019, en la provincia de Hubei, ubicada en China central, se reportó el primer caso de una enfermedad respiratoria, hasta entonces desconocida, la cual con el paso del tiempo se constituiría en el inicio de la primera pandemia del siglo XXI y responsable de la actual crisis mundial de salud pública.^{1,3} El 12 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que el virus causante de la enfermedad era un coronavirus al que denominó 2019-nCoV; un tiempo después, el Comité de Clasificación Internacional lo renombró como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2).⁴ Éste es un betacoronavirus de la familia de los *Coronaviridae*, zoonótico, formado por una cadena de ARN monocatenario positivo.^{1,2} El 11 de marzo de 2020 la OMS reconoció el carácter de pandemia de esta enfermedad.⁵

De acuerdo con la clasificación de la OMS sobre la severidad de la COVID-19, los afectados se pueden dividir en cuatro grupos: asintomáticos, infección leve, severa y crítica. La población asintomática no presenta ningún síntoma característico como tos o fiebre. La infección leve presenta síntomas como tos, astenia, adinamia, sin tener signos clínicos de neumonía. La enfermedad severa se asocia con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), frecuencia respiratoria de ≥ 30 /min, saturación de oxígeno en sangre de $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ y/o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24 a 48 horas. Y la enfermedad crítica se manifiesta con insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla multiorgánica.⁶

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), conocido en humanos como antígeno leucocitario humano (HLA), es un grupo de genes que ocupa aproximadamente el 0.1% del genoma total, cuyas proteínas se agrupan en tres clases (I, II, III) de acuerdo con su estructura y función; a su vez, cada clase se divide en moléculas clásicas y no clásicas; las clásicas de la clase I son HLA-A, HLA-B y HLA-C, éstas participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones intracelulares, se expresan en células nucleadas y son polimórficas dependiendo de la población. Las moléculas no clásicas de la clase I son HLA-E, HLA-F y HLA-G, éstas son menos polimórficas que las anteriores.^{7,8} Las moléculas clásicas de la clase II son HLA-DR y HLA-DQ, y las moléculas no clásicas de la clase II son HLA-DM y HLA-DP, las cuales son inducibles por medio de ciertos estímulos que ofrecen las citocinas inflamatorias, como el interferón gamma (IFN γ). La importancia del HLA para el sistema inmune radica en el reconocimiento de lo propio, el cual se basa en la identificación de los patrones moleculares basados en las moléculas de HLA heredadas por línea paterna y materna por igual y configuradas al azar, lo que hace que cada individuo sea prácticamente único en su especie, es decir, es la huella dactilar molecular de cada persona. También cumple una función fundamental en el desencadenamiento de la respuesta inmune a través del mecanismo de presentación antigénica mediante el cual el sistema inmune innato activa de manera específica al sistema inmune adaptativo, tanto con respuestas de tipo celular como humoral.⁸

El comportamiento del SARS-CoV-2 ha dejado muchos interrogantes a los científicos en distintos campos, uno de ellos es cómo reacciona el sistema inmune de

forma diferente en pacientes infectados, es decir, por qué en algunos no hay manifestación de síntomas o éstos son muy leves, y otros enferman gravemente.

Diversas investigaciones apuntan a que la genética juega un papel fundamental en la diferente susceptibilidad observada frente a este virus, y más específicamente la particularidad molecular otorgada por el HLA. Estudios previos sobre la respuesta inmunológica mediada por el HLA frente a diferentes infecciones virales demostraron un mayor riesgo de enfermedad severa y peores desenlaces en sujetos que presentaban el alelo HLA-B*46:01 infectados con SARS-CoV-2;⁹ por el contrario, el alelo HLA-DRB 02*03:01 se presentó con menor tasa de infección en la población china.¹⁰ Por la similitud genómica y de respuesta del sistema inmunológico entre el SARS-CoV y otros coronavirus, especialmente el SARS-CoV y el MERS-CoV,¹¹ las investigaciones se han enfocado en demostrar la asociación entre el polimorfismo del HLA en la población y la aparición del COVID-19, para poder explicar perfiles de enfermedad como la susceptibilidad y severidad de la infección, conocer los factores de riesgo asociados, el desarrollo de tratamientos más eficaces y la producción de vacunas más efectivas.¹²

El objetivo de esta revisión exploratoria es reunir la información disponible sobre la asociación de diferentes alelos de HLA con mayor protección o susceptibilidad y el efecto que éste tiene en el desarrollo y desenlaces de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en los pacientes infectados.

Metodología

La revisión exploratoria contempló los siguientes pasos propuestos por Arksey y O'Malley¹³ y revisados por Levac:¹⁴ 1) identificación de la pregunta o preguntas de investigación; 2) identificación de estudios relevantes; 3) selección de estudios; 4) extracción de datos; y 5) síntesis e informe de resultados. Esta metodología tiene como objetivo explorar la evidencia, sin analizar la calidad metodológica de los estudios incluidos, en un área de investigación emergente y con escasa información disponible.¹⁵

En este artículo se siguió la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-SCR).¹⁶ La lista de chequeo está disponible en el archivo suplementario 1.

La pregunta de investigación es: "¿Cuál es la asociación entre HLA y la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad?" Los criterios de inclusión de esta revisión fueron: 1) idioma de la publicación es español o inglés, 2) publicaciones con datos empíricos (*in vitro* o *in vivo*) o publicaciones teóricas (revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, comentarios, cartas al editor, *in silico*); y 3) publicaciones sobre la asociación entre el CMH/HLA y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Se excluyeron los documentos con datos sobre la genotipificación del sistema HLA en infecciones por SARS-CoV y/o MERS-CoV.

Las bases de datos en las que se realizó la búsqueda fueron Scopus, PubMed/Medline, LILACS y Google Académico. Se diseñaron las estrategias de búsquedas junto con un bibliotecólogo de la Universidad de La Sabana, utilizando operadores booleanos y descriptores que surgen de la pregunta de investigación, disponible en el archivo suplementario 2. La última actualización de la búsqueda se llevó a cabo el 20 de

noviembre de 2020. El proceso de búsqueda y selección de artículos, de acuerdo con los criterios de inclusión, se muestra en el diagrama de flujo según el modelo PRISMA (figura 1).¹⁷

Se incluyeron registros de ensayos clínicos de 18 bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS, cumpliendo con contenidos de calidad, validez y accesibilidad:¹⁸ U.S. National Library of Medicine, República de Corea; Clinical Trials Registry (CTRI), India; Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC); EU Clinical Trials Register (EU-CTR); German Clinical Trials Register (DRKS), Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR); Brazilian Clinical Trials Registry (REBEC); Thai Clinical Trials Registry (TCTR); The Netherlands National Trial Register (NTR); Pan African Clinical Trial Registry (PACTR); Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC); Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR), Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR); Clinical Research Information Service (CRIS); Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT); International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN); Japan Primary Registries Network (JPRN) y Lebanese Clinical Trials Registry (LBCTR).

Utilizando la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan,¹⁹ los títulos y

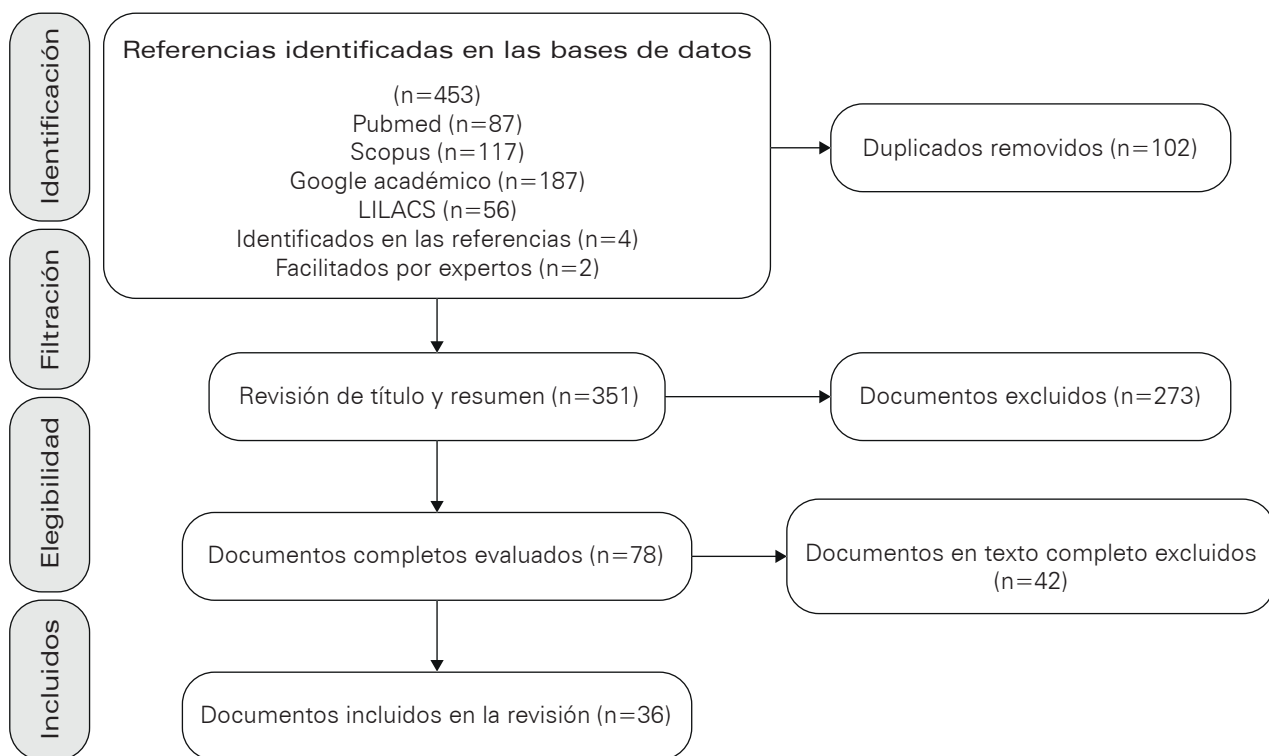
resúmenes de los artículos incluidos en la revisión fueron analizados por dos revisores independientes con base en los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se obtuvo la versión en texto completo. Los autores analizaron la versión de texto completo de los artículos para comprobar si cumplían con los criterios de elegibilidad.

En la extracción de datos se utilizó Microsoft Excel versión 365 con licencia para la Universidad de La Sabana y después se registró la siguiente información: autores, tipo de estudio, objetivo, fecha de publicación, revista, país de los autores, ocurrencias y hallazgos principales. Se presentan los resultados en: *a)* un resumen de las características y distribución de las publicaciones incluidas, y *b)* una síntesis narrativa de los resultados y las categorías propuestas por Grudniewicz y colaboradores.²⁰

Resultados

Se incluyó un total de 36 documentos en la revisión exploratoria (figura 1 y archivo suplementario 2). Adicionalmente se revisaron 26 registros de estudios clínicos (archivo suplementario 3).

Figura 1.
Referencias identificadas en las bases de datos



Síntesis de los hallazgos de las publicaciones incluidas en la revisión

En esta revisión se incluyeron estudios *in silico* (9), artículos originales (6), revisiones narrativas (4), cartas al editor (4), reportes de caso (3), artículos de opinión (2), estudios observacionales (4), estudio observacional e *in vitro* (1),

editoriales (1), comentarios (1) y artículo de hipótesis (1). El país de origen de los autores en su mayoría es Estados Unidos (6), Italia (5), China (4), Canadá (3), Japón (3), México (3), India (2), Suiza (2), España (2), Reino Unido (1), Grecia

(1), Francia (1), Chile (1), Brasil (1) y Túnez (1). En el cuadro 1 se describen los hallazgos principales de cada uno de los documentos incluidos en nuestra revisión.

Estudios *in silico*

Nguyen y colaboradores realizaron un estudio *in silico* mediante el análisis y base de datos de epítomos inmunes (IEDB, herramienta de predicción de epítomos de células T, método de predicción versión 2.23, <http://tools.iedb.org/main/tcell/>), exploraron la capacidad de respuesta inmune generada por el sistema HLA. De un total de 145 alelos de HLA estudiados, se demostró que los alelos HLA-A*25:01, HLA-B*46:01 y HLA-C*01:02 tenían la más baja capacidad de presentar péptidos virales. Por el contrario, los alelos HLA-A*02:02, HLA-B*15:03 y HLA-C*12:03 se asociaron a una mayor tasa de presentación antigénica, generando una adecuada respuesta inmune mediada por células T, factor protector ante la infección y gravedad de la enfermedad.²¹ Adicionalmente, Tomita y colaboradores encontraron un aumento en la tasa de la mortalidad asociada al alelo HLA-A*02:01, consecuencia con una baja presentación antigénica y débiles respuestas antivirales mediadas por células T al SARS-COV-2. Por el contrario, los alelos HLA-A*11:01 y HLA-A*24:02 producen de manera eficiente respuestas inmunes mediadas por células T.²²

Toyoshima y colaboradores analizaron 12 343 secuencias del genoma del SARS-COV-2 aisladas de individuos de diferentes países distribuidos entre Asia, América del Norte, América del Sur, Europa, Oceanía y África. Se buscó determinar asociaciones entre los alelos del HLA y/o la vacuna contra la tuberculosis con la tasa de infectados y mortalidad en la COVID-19. Tasas de mortalidad bajas se relacionaron con una alta frecuencia del alelo HLA-A*11:01 ($r = -0.61$; $p = 0.0031$), lo que sugiere que éste es un factor protector de la infección.²³

Estudios de cohorte

En una cohorte de 99 sujetos en Italia con diagnóstico de COVID-19 grave, se encontró una "alta" frecuencia de los alelos HLA-B*27:07 ($p < 0.001$), HLA-DRB1*15:01 ($p < 0.001$) y HLA-DQB1*06:02 ($p < 0.001$), éstos como posibles marcadores de susceptibilidad y peor pronóstico de la enfermedad.²⁴ Por otro lado, Yung y colaboradores encontraron una asociación de los alelos HLA-B*54:01, HLA-B*56:01 y HLA-B*56:04 con la susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2 en una cohorte de 190 sujetos chinos con diagnóstico confirmado de COVID-19 (OR = 1.71, IC de 95%: 1.23-2.38, $p = 0.002$).²⁵

En un estudio prospectivo y observacional en el que participaron 72 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) en España, y un total de 3 886 controles sanos, Lorente y colaboradores encontraron una alta frecuencia de los alelos HLA-A*32 ($p = 0.004$) en el grupo control. En los pacientes hospitalizados los alelos HLA-A*11 (OR = 7.693; IC de 95%: 1.063-55.650; $p = 0.04$), HLA-C*01 (OR = 11.182; IC de 95%: 1.053-118.700; $p = 0.04$) y HLA-DQB1*04 (OR = 9.963; IC de 95%: 1.235-80.358; $p = 0.03$) se asociaron a una mayor mortalidad según la escala SOFA (*sequential organ failure assessment score*).²⁶

En el Reino Unido, Poulton y colaboradores analizaron los tipos de HLA en un grupo de pacientes pertenecientes al programa de trasplantes de órganos sólidos, de los cuales 80 sujetos fueron hospitalizados por COVID-19. Se encontró una

asociación a susceptibilidad del alelo HLA-DQB1*06 (OR 1.96; IC de 95%: 1.94-3.22) $p < 0.012$) con la infección por SARS-COV-2 y una protección de los alelos HLA-A*02 (OR = 0.57; IC de 95%: 0.36-0.90; $p = 0.0156$), HLA-B*44 (OR = 0.45; IC de 95%: 0.25-0.80; $p = .0069$) y HLA-C*05 (OR = 0.36; IC de 95%: 0.17-0.78 ; $p = .0101$); por lo que los autores proponen que esto es consecuente con una disminución en la capacidad de presentación de péptidos virales necesarios para generar una respuesta inmune mediada por células T.²⁷

Cartas al editor

En una carta al editor, Warren y colaboradores analizan los resultados de un estudio de cohortes realizado previamente por ellos para identificar y caracterizar el nuevo coronavirus, en esta carta mencionan que en la serie de casos compuesta por cinco pacientes con muestras de lavado broncoalveolar se evidenció por primera vez el alelo HLA-A*24:02 en el 80% de los casos, reportándose como factor de riesgo o susceptibilidad para la enfermedad por COVID-19.²⁸ Por otra parte, en una carta al editor el grupo mexicano de investigación liderado por García-Silva reportó el inicio del proyecto en colaboración para analizar no sólo los alelos, sino también los posibles haplotipos de HLA en los diferentes perfiles de presentación de la infección por SARS-COV-2, el cual podrá individualizar a la población mexicana para un mejor control y manejo de la enfermedad.²⁹

Cuadro 1.
Reporte sobre la protección y susceptibilidad HLA clase I

Factor protector a la infección por SARS-COV-2	Susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2	Susceptibilidad a COVID-19 severa
HLA-A*02 ²⁷	HLA-A*02:02 ²¹	HLA-A*01:01 ^{30,32}
HLA-A*02:06 ^{23,40}	HLA-A*23:01 ³⁰	HLA-A*02:01 ^{30,32,40}
HLA-A*24:02 ^{21,30}	HLA-A*24:02 ^{30,31,38,40,41}	HLA-A*11 ^{26,28}
HLA-A*32 ²⁶	HLA-A*26:01 ³⁰	HLA-A*11:01 ^{23,30,31}
HLA-B*14 ⁽³³⁾	HLA-A*30:02 ³⁰	HLA-A*25 ³³
HLA-B*15:03 ^{21,34,37,39}	HLA-A*31:01 ³⁰	HLA-A*26 ²⁷
HLA-B*18 ³³	HLA-A*68:01 ³⁰	HLA-B*08 ³³
HLA-B*44 ²⁷	HLA-B*07:02 ³⁰	HLA-B*08:01 ³²
HLA-B*49 ³³	HLA-B*15:27 ³⁵	HLA-B*15:01 ³³
HLA-B*54:01 ²³	HLA-B*22 ²⁵	HLA-B*18:01 ³²
HLA-C*05 ²⁷	HLA-B*27:07 ²⁴	HLA-B*44:02 ^{30,33}
	HLA-B*35:01 ³⁰	HLA-B*46:01 ^{21,34,37}
	HLA-B*35:03 ³⁰	HLA-B*46:01 ^{21,34,37}
	HLA-B*40:06 ³⁵	HLA-C*01 ^{26,33}
	HLA-C*05:01 ³⁰	HLA-C*03 ³³
	HLA-C*07:29 ³⁵	HLA-C*04:01 ²⁸
	HLA-C*08:01 ³⁵	HLA-C*07:01 ^{30,32}
	HLA-C*12:03 ²¹	
	HLA-C*15:02 ³⁰	

HLA: antígeno leucocitario humano.

Síntesis de los registros de estudios clínicos de la OMS

De los 26 registros de estudios clínicos analizados en esta revisión, once se realizan en Francia, dos en Estados Unidos, tres en Alemania, dos en Suiza, uno en Turquía, uno en Emiratos Árabes Unidos, uno en Inglaterra, uno en Egipto, uno en Luxemburgo, uno en México, uno en Cuba y uno en Italia. La suma de los participantes en los ensayos es de 10 387 pacientes. El estudio con más participantes (NCT04534608) cuenta con seis mil pacientes y se divide en una fase de selección en la que se identifica a los pacientes de cero a 18 años con SARS-COV-2 mediante un PCR-rt y una fase de seguimiento en la cual se toman muestras de sangre y orina de los niños para análisis inmunológico, tipificación de HLA y metabolómica no dirigida, para un análisis amplio de la respuesta inmune adaptativa e innata al SARS-COV-2. Con respecto a la metodología de los estudios, once son ensayos clínicos controlados, nueve estudios de cohorte, uno de casos y controles, tres series de casos, uno observacional retrospectivo y uno observacional prospectivo. Las características de los estudios se consignan en el cuadro 2.

En cuanto a las variables de estudio en el laboratorio, el 57.6% (15/26) de los estudios medirán la expresión del HLA-DR en la superficie de los monocitos mediante citometría de flujo, el 23% (6/26) tipificará el HLA por secuenciación, el 7.6% (2/26) medirá anticuerpos anti-HLA, el 3.8% (1/26) mediante las técnicas de ELISA y PCR-rt examinarán las interacciones HLA-KIR en relación con las respuestas antivirales CD8, el 3.8% (1/26) medirá mediante citometría de flujo y ELISA el HLA-G en la superficie de las células T soluble en plasma y en microvesículas plasmáticas. En el 3.8% (1/26) de los estudios se identificarán las proteínas del SARS-COV-2 reconocidas por las células T mediante T-scan. En los grupos controles, el 7.6% (2/26) serán pacientes sanos y a 15.3% (4/26) se les dará tratamiento estándar de acuerdo con la institución participante para COVID-19; el 80.9% (20/26) de los estudios no especifica o no tiene grupo control. El tiempo promedio de recolección de datos es de 12 meses (1-44 meses), que van de 2020 a 2023.

Cuadro 2.
Protección y susceptibilidad HLA clase II

Factor protector a la infección por SARS-COV-2	Susceptibilidad a la infección por SARS-COV-2	Susceptibilidad a COVID-19 severa
HLA-DPB1*04:01 ³⁵	HLA-DPA1*02:02 ³⁸	HLA-DQA1*01:02 ²⁸
HLA-DRB1*01 ³⁶	HLA-DPB1*05:01 ³⁸	HLA-DQB1*04 ^{26,28}
HLA-DRB1*12:02 ³⁵	HLA-DPB1*36:01 ³⁵	HLA-DQB1*06:02 ²⁷
	HLA-DQB1*06:02 ²⁴	HLA-DRB1*03:01 ³²
	HLA-DRB1*04:06 ³⁵	HLA-DRB1*10 ²⁷
	HLA-DRB1*15:01 ²⁴	HLA-DRB1*11 ²⁷
		HLA-DRB1*11.04 ³²
		HLA-DRB1*15 ²⁷

HLA: antígeno leucocitario humano.

Discusión

La presente revisión exploratoria sobre la asociación de los alelos HLA con la susceptibilidad y evolución clínica de la COVID-19 evidencia que los alelos HLA-A*24:02^{28,31} se asocian con la susceptibilidad en la población japonesa y canadiense, los alelos HLA-A*02:01³¹ y HLA-B*46:01^{21,34} con infección severa en la población francesa y estadounidense. Además, se encontró al alelo HLA-B*15:03^{21,34,39} como un posible factor protector frente a la infección por COVID-19 en la población estadounidense, francesa y española. Pese a otros factores determinantes en la evolución de la enfermedad como la edad, comorbilidades, factores genéticos y epigenéticos,^{42,43} el sistema HLA es el principal responsable de una respuesta inmune antiviral frente al SARS-COV-2, influyendo en el pronóstico y evolución de la enfermedad.²⁶

Es necesario tener en cuenta que la afinidad entre el péptido y la hendidura en la molécula de HLA durante el proceso de presentación antigénica es determinante para la generación de la respuesta inmune, pues otorga al individuo un grado de susceptibilidad o protección ante la infección.^{24,27,34,45,46} Por ejemplo, en la infección por SARS-COV-1 se han reportado alelos de susceptibilidad como HLA-B*07:03, HLA-DRB1*12:02, HLA-CW*08:01 y HLA-B*46:01,^{9,44} este último sugiere que individuos portadores podrían ser más susceptibles a la COVID-19, según datos encontrados en 805 poblaciones diferentes en más de 100 países.²¹ Por el contrario, los subtipos HLA-A*11:01, HLA-B*15:03 y HLA-A*24:02 tienen una mayor capacidad de presentar antígenos del SARS-COV-2 y, por lo tanto, dar una respuesta inmunológica adecuada,^{21,22,25,34} sin embargo, no todos los alelos o subtipos de las moléculas de clase I y II están involucrados en la protección o susceptibilidad a la enfermedad.⁴⁷

Los alelos del sistema HLA son determinantes en la respuesta inmune frente a diversos patógenos, como el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), el virus de la hepatitis B, entre otros.⁴⁸ Un caso severo de COVID-19 en una paciente coinfectada por el VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral permitió analizar la función del sistema inmune mediado por células T CD4/CD8 y HLA-DR. Se encontró una mayor respuesta inmune mediada por células T CD8+ y liberación de citocinas proinflamatorias como el interferón tipo I (IFN-I) en comparación con población sana.⁴⁹

La pandemia del COVID-19 ha desencadenado múltiples estrategias de investigaciones científicas para comprender la infección, la fisiopatología y la respuesta inmunológica del hospedero ante el virus. Entre éstas se encuentran los estudios *in silico*, en los que se emplean modelos matemáticos y softwares de simulación para establecer el comportamiento entre determinadas características biológicas y químicas con nuevas moléculas.⁵⁰ Hasta ahora el análisis bioinformático, pese a sus limitaciones debido a que se trata de estudios netamente teóricos, ha permitido predecir la capacidad protectora frente a la infección o mayor severidad de la enfermedad en pacientes que expresan uno o varios alelos en específico. Se encontró que el alelo HLA-A*11 estaba asociado con la susceptibilidad a la infección, según estudios *in silico*²⁸ e *in vivo*,²⁶ sugiriendo una posible herramienta en la evaluación y predicción preclínica acerca del comportamiento de los alelos del HLA en la infección o curso de la COVID-19.

Por último, la infección podría relacionarse con otros marcadores de susceptibilidad y evolución distintos al HLA, como los antígenos sanguíneos ABO, principalmente el tipo A, que ha mostrado un mayor riesgo de infección,⁵¹ así como otros factores genéticos presentes en el cromosoma 3p21.31 que se relacionan con mayor riesgo de insuficiencia respiratoria.⁵² Por lo tanto, es necesario el análisis del genoma completo para demostrar otros posibles genes candidatos a la infección y determinar el espectro poligénico de la COVID-19. Se necesita un mayor número de estudios que evalúen la afinidad de los diversos alelos HLA y otros marcadores de susceptibilidad y evolución.

Limitación

La extensión de la guía PRISMA para las revisiones sistemáticas exploratorias no incluye o exige una evaluación de la calidad de la evidencia registrada, a diferencia de las revisiones sistemáticas.^{12,13,15} Es importante señalar que todos los estudios *in silico* tienen la limitación de que son exclusivamente teóricos basados en los conocimientos ya existentes, y requieren comprobar sus resultados en estudios experimentales *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos, adicionando variables biológicas no controladas y desconocidas en la teoría. Además, en el contexto de esta contingencia sanitaria y la rápida necesidad de conocimiento, existe un

alto número de artículos sin revisión por pares académicos. Los ensayos clínicos incluidos en la revisión exploratoria tienen una población de estudio pequeña, lo que limita la capacidad de extrapolar los resultados. Se incluyeron documentos en inglés y español de las bases de datos PubMed, Scopus, LILACS y Google Académico seleccionadas por su alto número de casas editoras y relevancia en información médica asociada a la pandemia actual.

Conclusión

Diferentes alelos del HLA se han asociado a una mayor susceptibilidad y severidad del COVID-19. En una gran proporción, estos alelos fueron reportados a través de análisis *in silico*, los cuales desempeñan un papel importante en la evaluación preclínica y un rápido conocimiento del comportamiento de éstos, sin embargo, la precisión de las predicciones es limitada y requiere de un respaldo basado en estudios experimentales *in vitro*, *in vivo* y en ensayos clínicos en diferentes poblaciones. Además, un mayor enfoque en los estudios que evalúen la afinidad de los diversos alelos del sistema HLA por el proteoma del SARS-COV-2 aportarían en la construcción del conocimiento necesario para generar intervenciones que influyan positivamente en la identificación temprana de la población en riesgo, tratamiento, pronóstico y prevención de las diferentes formas de la enfermedad.

Referencias

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. *et al.*, "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study", *Lancet*, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. *et al.*, "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y. *et al.*, "Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia", *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207.
- Perrella, A., Carannante, N., Berretta, M., Rinaldi, M., Maturro, N. y Rinaldi, L., "Novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): a global emergency that needs new approaches?", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 2162-2164.
- World Health Organization (WHO), "Coronavirus disease 2019". Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Wu, Z. y McGoogan, J.M., "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention", *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239-1242.
- Bjorkman, P.J., Saper, M.A., Samraoui, B., Bennett, W.S., Strominger, J.L. y Wiley, D.C., "Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2", *Nature*, 1987, 329 (6139): 506-512.
- Dendrou, C.A., Petersen, J., Rossjohn, J. y Fugger, L., "HLA variation and disease", *Nat Rev Immunol*, 2018, 18 (5): 325-339.
- Lin, M., Tseng, H.-K., Trejaut, J.A., Lee, H.-L., Loo, J.-H., Chu, C.-C., Chen, P.-J., Su, Y.-W., Lim, K.H., Tsai, Z.-U., Lin, R.-Y., Lin, R.-S. y Huang, C.-H., "Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection", *BMC Med Genet*, 2003, 4:9.
- Ng, M.H.L., Lau, K.M., Li, L. *et al.*, "Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome", *J Infect Dis*, 2004, 190 (3): 515-518.
- Dendrou, C.A., Petersen, J., Rossjohn, J. y Fugger, L., "HLA variation and disease", *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 325-339.
- Amanat, F. y Krammer, F., "SARS-COV-2 vaccines: status report", *Immunity*, 2020, 52: 583-589.
- Arksey, H. y O'Malley, L., "Scoping studies: towards a methodological framework", *Int J Soc Res Methodol*, 2005, 8: 19-32.
- Levac, D., Colquhoun, H. y O'Brien, K.K., "Scoping studies: advancing the methodology", *Implement Sci*, 2010, 5: 69.
- Peters, M., Godfrey, C., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D. y Soares, C., "Guidance for conducting systematic scoping reviews", *Int J Evid Based Healthc*, 2015, 13 (3): 141-146.
- Tricco, A.C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K.K., Colquhoun, H., Levac, D. *et al.*, "PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-SCR): checklist and explanation", *Ann Intern Med*, 2018, 169: 467.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D.G., "Preferred reporting items for systematic reviews and me-

- ta-analyses: the PRISMA statement", *PLoS Med*, 2009, 6: e1000097.
18. World Health Organization, "who Registry Network 2020". Disponible en: <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>. Fecha de consulta: 22 de noviembre de 2020.
 19. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. y Elmagarmid, A., "Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews", *Syst Rev*, 2016, 5: 210.
 20. Grudniewicz, A., Nelson, M., Kuluski, K., Lui, V., Cunningham, H.V., Nie, J.X. *et al.*, "Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review", *BMJ Open*, 2016, 6: e011869.
 21. Nguyen, A., David, J.K., Maden, S.K., Wood, M.A., Weeder, B.R., Nellore, A. y Thompson, R.F., "Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", *J Virol*, 2020, 94 (13): e00510-20.
 22. Tomita, Y., Ikeda, T., Sato, R. y Sakagami, T., "Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: an *in silico* analysis", *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8 (4): 684-694.
 23. Toyoshima, Y., Nemoto, K., Matsumoto, S., Nakamura, Y. y Kiyotani, K., "SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19", *J Hum Genet*, 2020, 65 (12): 1075-1082.
 24. Novelli, A., Andreani, M., Biancolella, M., Liberatoscioli, L., Passarelli, C., Colona, V.L., Rogliani, P., Leonardis, F., Campana, A., Carsetti, R., Andreoni, M., Bernardini, S., Novelli, G. y Locatelli, F., "HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients", *HLA*, 2020, 96 (5): 610-614.
 25. Yung, Y.L., Cheng, C.K., Chan, H.Y., Xia, J.T., Lau, K.M., Wong, R.S.M., Wu, A.K.L., Chu, R.W., Wong, A.C.C., Chow, E.Y.D., Yip, S.F., Leung, J.N.S., Lee, C.K. y Ng, M.H.L., "Association of HLA-B*22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients", *HLA*, 2020. doi: 10.1111/tan.14135.
 26. Lorente, L., Martín, M.M., Franco, A., Barrios, Y., Cáceres, J.J., Solé-Violán, J., Pérez, A., Marcos y Ramos, J.A., Ramos-Gómez, L., Ojeda, N., Jiménez, A., Working Group on COVID-19 Canary ICU, Annex y Members of the Biomepoc Group, "HLA genetic polymorphisms and prognosis of patients with COVID-19", *Med Intensiva*, 2020: S0210-5691(20)30266-7.
 27. Poulton, K., Wright, P., Hughes, P., Savic, S., Welberry, Smith, M., Guiver, M., Morton, M., Van Dellen, D., Thoulouli, E., Wynn, R. y Clark, B., "A role for human leukocyte antigens in the susceptibility to SARS-CoV-2 infection observed in transplant patients", *Int J Immunogenet*, 2020, 47(4): 324-328.
 28. Warren, R.L. y Birol, I., "Retrospective *in silico* HLA predictions from COVID-19 patients reveal alleles associated with disease prognosis", *medRxiv* [preimpresión], 2020. doi:10.27.20220863.
 29. García-Silva, R., Hernández-Dono, S., Mena, L. y Granados, J., "Mexican human leukocyte antigen alleles might predict clinical outcome in SARS-CoV-2 infected patients", *Rev Invest Clin*, 2020, 72 (3): 178-179.
 30. Moura, R.R., Agrelli, A., Santos-Silva, C.A. *et al.*, "Immunoinformatic approach to assess SARS-CoV-2 protein epitopes recognised by the most frequent MHC-I alleles in the Brazilian population", *J Clin Pathol*. doi:10.1136/jclinpath-2020-206946.
 31. Tomita, Y., Ikeda, T., Sato, R. y Sakagami, T., "Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: an *in silico* analysis", *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8 (4): 684-694.
 32. Pisanti, S., Deelen, J., Gallina, A.M., Caputo, M., Citro, M., Abate, M., Sacchi, N., Vecchione, C. y Martinelli, R., "Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of COVID-19", *J Transl Med*, 2020, 18 (1): 352.
 33. Correale, P., Mutti, L., Pentimalli, F., Baglio, G., Saladino, R.E., Sileri, P. y Giordano, A., "HLA-B*44 and c*01 prevalence correlates with COVID-19 spreading across Italy", *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (15): 5205.
 34. Guihot, A., Litvinova, E., Autran, B., Debré, P. y Vieillard, V., "Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection", *Front Immunol*, 2020, 11:1662. doi: 10.3389/fimmu.2020.01662.
 35. Wang, W., Zhang, W., Zhang, J., He, J. y Zhu, F., "Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19)", *HLA*, 2020, 96 (2):194-196.
 36. Romero-López, J.P., Carnalla-Cortés, M., Pacheco-Olvera, D.L., Ocampo-Godínez, J.M., Oliva-Ramírez, J., Moreno-Manjón, J., Bernal-Alferes, B., López-Olmedo, N., García-Latorre, E., Domínguez-López, M.L., Reyes-Sandoval, A. y Jiménez-Zamudio, L., "A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1*01 with COVID-19 fatality in Mexican population: an ecological approach", *J Med Virol*, 2020:10.1002/jmv.26561.
 37. Olwenyi, O.A., Dyavar, S.R., Acharya, A., Podany, A.T., Fletcher, C.V., Ng, C.L., Reid, S.P. y Byrareddy, S.N., "Immuno-epidemiology and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *J Mol Med (Berlín)*, 2020, 98 (10): 1369-1383.
 38. Warren, R.L. y Birol, I., "HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid and blood samples of eight COVID-19 patients at the pandemic onset", *Bioinformatics*, 2020: btaa756. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa756. Epub ahead of print.
 39. Iturrieta-Zuazo, I., Rita, C.G., García-Soidán, A. *et al.*, "Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: a pilot study in a cohort of COVID-19 Spanish patients", *Clin Immunol*, 2020, 219: 108572.
 40. Kiyotani, K., Toyoshima, Y., Nemoto, K. y Nakamura, Y., "Bioinformatic prediction of potential T cell epitopes for SARS-CoV-2", *J Hum Genet*, 2020, 65 (7): 569-575.
 41. Warren, R.L. y Birol, I., "HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid samples of five patients at the early stage of the Wuhan seafood market COVID-19 outbreak", *ArXiv* [preimpresión], 2020: arXiv:2004.07108v3.
 42. Guan, W.-J., Liang, W.-H., Zhao, Y., Liang, H.-R., Chen, Z.-S., Li, Y.-M., Liu, X.-Q., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T. *et al.*, "Comorbidity and its impact on 1 590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis", *medRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.02.25.20027664.
 43. Thevarajan, I. *et al.*, "Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19", *Nat Med*, 2020, 26:453-455.
 44. Debnath, M., Banerjee, M. y Berk, M., "Genetic gateways to COVID-19 infection: implications for risk, severity, and outcomes", *Faseb J*, 2020, 34 (7): 8787- 8795.
 45. Singh, S.P., Pritam, M., Pandey, B. y Yadav, T.P., "Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: a comprehensive review", *J Med Virol*, 2020: 10.1002/jmv.26254.

46. Chen, Y.M., Liang, S.Y., Shih, Y.P. *et al.*, "Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003", *J Clin Microbiol*, 2006, 44: 359-365.
47. Rosenbaum, J.T., Hamilton, H., Weisman, M.H., Reveille, J.D., Winthrop, K.L. y Choi, D., "The effect of HLA-B27 on susceptibility and severity of COVID-19", *J Rheumatol*, 2020: jrheum.200939.
48. Blackwell, J.M., Jamieson, S.E. y Burgner, D., "HLA and infectious diseases", *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22: 370-385.
49. D'Ettoire, G., Recchia, G., Ridolfi, M., Siccardi, G., Pinacchio, C., Innocenti, G.P., Santinelli, L., Frasca, F., Bitossi, C., Ceccarelli, G., Borrazzo, C., Antonelli, G., Scagnolari, C. y Mastroianni, C.M., "Analysis of type I IFN response and T cell activation in severe COVID-19/HIV-1 coinfection: a case report", *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (36): e21803.
50. Castañeda-Casado, P., Gresham, S., Jiménez-Navarro, E., Giddings, A., Muñoz-Muriedas, J., Hattotuwigama, C., Harvey, J. y Robinson, S., "Aplicación de un sistema *in silico* múltiple para la priorización en la selección de compuestos antimicrobicos", *Revista de Toxicología*, 2014, 31 (2): 168-171. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91932969010>.
51. Zietz, M., Zucker, J. y Tatonetti, N.P., "Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death", *medRxiv* [preimpresión], 2020: 2020.04.08.20058073.
52. Ellinghaus, D. *et al.*, "Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure", *N Engl J Med*, 2020, 383 (16): 1522-1534.