



## Sección 10

doi: 10.35366/94512

# La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 parece determinarse por la etnicidad a través de alelos del HLA



The severity of SARS-CoV-2 infection might be determined by ethnicity through HLA alleles

Rafael García-Silva,\* Susana Hernández-Dono,\* Lourdes Mena,‡ Mario Vilatobá,\* Julio Granados\*

\* División de Inmunogenética, Departamento de Trasplantes.

‡ Departamento de Dermatología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

## RESUMEN

Las fronteras entre países y estados son imaginarias y no restringen la diseminación de patógenos. En la actual pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es evidente un contraste en las estadísticas de la infección entre países y entre los estados de México. Es probable que este contraste sea poco atribuible al éxito de las políticas de restricción que cada territorio ha establecido, y probablemente esté determinado por la etnicidad y la genética. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es una región en el brazo corto del cromosoma 6, que incluye los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I, II y III, el factor de necrosis tumoral, y del complemento, que son cruciales en el desarrollo de la respuesta inmune contra patógenos y el reconocimiento de lo propio y lo ajeno. Además, la distribución de los alelos del HLA está determinada por la ancestría étnica y selección natural a través de enfermedades infecciosas. Los mestizos mexicanos pueden ser estratificados en múltiples subestructuras de población que pueden estar tan genéticamente diferenciadas entre sí como los europeos de los asiáticos. Es por ello que resulta primordial analizar los haplotipos del HLA de sujetos capaces de resolver la infección por SARS-CoV-2 y aquellos que desarrollan manifestaciones graves, y con ello generar información aplicable a la elaboración de políticas de salud pública específicas para la población mexicana, para enfrentar una posible segunda oleada y para la aplicación de vacunas.

**Palabras clave:** Susceptibilidad genética, infección por SARS-CoV-2, HLA.

## ABSTRACT

*Country and state border lines are imaginary and do not restrain the spread of pathogens. In the current SARS-CoV-2 pandemic, that causes the disease COVID-19, a contrast in the statistics between countries and within the states of Mexico is evident. It is probable that this contrast is minimally attributable to the success of the restriction policies that every region has established, and instead it is probably determined by ethnicity and genetics. The major histocompatibility complex (MHC) is a region within the short arm of the sixth chromosome, that includes the genes of the class I, class II and class III human leukocyte antigens (HLA), the tumor necrosis factor, and the complement, that are crucial in the development of the immune response against pathogens, and in the recognition between self and non-self. Moreover, the distribution of the HLA alleles is determined by the ethnical ancestry and natural selection through infectious diseases. Mexican mestizos can be stratified into multiple population substructures that can be as differentiated from one another as Europeans are from Asians. Therefore, it is primordial to analyze the HLA haplotypes in subjects capable of resolving the infection and those that develop severe manifestations, thus generating applicable information to the formulation of public health policies tailored for the Mexican population, in order to confront a second wave and for the application of vaccines.*

**Keywords:** Genetic susceptibility, SARS-CoV-2 infection, HLA.



Las fronteras entre países y estados son imaginarias y no restringen la diseminación de patógenos. En la actual pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es evidente que existe un gran contraste en las estadísticas de la infección entre los países más afectados de Norteamérica y Europa, México y el resto de Latinoamérica. Al comparar el número de fallecidos por cada 100,000 habitantes al final del mes de mayo, en Reino Unido hay 54, en Estados Unidos hay 28, y en México hay cuatro. De la misma forma, mientras en la Ciudad de México se han reportado 1,618 fallecimientos, en más de la mitad de los estados de la república se han contabilizado menos de 100 casos fatales. Es probable que este contraste sea poco atribuible al éxito de las políticas de restricción que cada territorio ha establecido, y probablemente esté determinado por la etnicidad y la genética.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es una región en el brazo corto del cromosoma 6, que comprende más de 4 millones de pares de bases y más de 4,000 genes, algunos de ellos con funciones reguladoras de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. Incluye los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), clase II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ), y clase III (factor de necrosis tumoral, genes del complemento C2 y C4, y factor B) que son cruciales en el desarrollo de la respuesta inmune contra patógenos y el reconocimiento de lo propio, diferenciándolo de lo ajeno. Relevantemente, los genes del HLA son los más polimórficos del genoma humano y se heredan en forma no independiente como haplotipos. De esta forma, la distribución de los alelos del HLA está determinada por la ancestría étnica y selección natural a través de las epidemias de enfermedades infecciosas que han caracterizado la historia de la humanidad.

Ésta no es la primera, ni la más grave epidemia en impactar a la población de México. Durante el siglo XVI ocurrieron una serie de epidemias virales (viruela, peste, y *cocoliztli*) que de forma selectiva redujeron la población de indígenas mexicanos de aproximadamente 15 a 30 millones de habitantes a la llegada de los españoles en 1519, a menos de 2 millones para final del siglo, pero dejaron prácticamente intactos a los invasores europeos.<sup>1</sup> Este fenómeno, adicionado al mestizaje entre los nativos indígenas con europeos, africanos y asiáticos, generó la base de lo que hoy es la diversidad inmunogenética de los mexicanos.<sup>2</sup> Moreno-Estrada y colaboradores<sup>3</sup> demostraron que los mestizos mexicanos pueden ser estratificados en múltiples subestructuras de población, concordantes

con la distribución de los diferentes grupos indígenas a lo largo del país; y estas subestructuras de población pueden estar tan genéticamente diferenciadas entre sí como los europeos de los asiáticos, y a su vez producen considerables variaciones en rasgos biomédicos.

La progresión de una infección viral a enfermedad clínica y su gravedad se determinan por una compleja interacción entre los factores de patogenicidad virales y la respuesta inmune del hospedero. Ciertos alelos del HLA favorecen la presentación antigenica de epítopes inmunodominantes, y con ello la erradicación de la infección, mientras otros alelos son pobres presentadores, montan una respuesta inmune débil y son incapaces de erradicar la infección.<sup>4</sup> Estudios con VIH/SIDA han demostrado que entre pacientes sin tratamiento con cargas virales bajas, o respondedores «élite», el alelo HLA-B\*57 está significativamente incrementado en comparación con los pacientes incapaces de controlar la infección.<sup>5</sup> La *Tabla 1* muestra alelos del HLA con capacidad para la eliminación de infecciones virales (protectores) comparados con alelos de riesgo para progresión rápida a enfermedad grave posterior a la infección (riesgo).

Un reciente estudio *in silico* probó la afinidad de moléculas de HLA de clase I y el peptidoma del SARS-CoV-2, y predijo que el alelo HLA-B\*46:01 podría ser inefectivo para unir péptidos del virus, y por lo tanto podría ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad severa.<sup>6</sup> Los autores concluyen que su análisis está limitado a una predicción y se debe llevar a cabo en estudios clínicos, ya que su implementación permitiría identificar a los individuos susceptibles que requerirán tratamiento oportuno y que se deberán priorizar al formular estrategias de vacunación. Es por ello que resulta primordial analizar los haplotipos del HLA de sujetos capaces de resolver la infección por SARS-CoV-2 y aquéllos que desarrollan manifestaciones graves.

**Tabla 1:** Alelos del HLA como determinantes del curso de la enfermedad en infecciones virales.

Virus	Alelo del HLA	Efecto	Referencia
VIH	HLA-B*27		
	HLA-B*51	Progresión lenta	5
	HLA-B*57		
	HLA-B*35	Riesgo de progresión	
Hepatitis C	HLA-DRB1*11:01	Eliminación viral	7
Hepatitis B	HLA-DRB1*13:01	Eliminación viral	
SARS-CoV-2	HLA-B*46:01	Riesgo de progresión	8

Actualmente, el equipo de investigación se encuentra analizando las bases genéticas de la respuesta inmune en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en México, que incluyen alelos del HLA, del complemento, factor de necrosis tumoral y polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) entre los casos leves, graves y fatales, para eventualmente medir el título de anticuerpos en individuos recuperados de la infección. Con ello se busca contribuir en la elaboración de políticas de salud pública pertinentes a la población mexicana, y prepararse para las siguientes temporadas de infección mediante la aplicación de vacunas.

#### REFERENCIAS

1. Acuna-Soto R, Stahle DW, Therrell MD, Griffin RD, Cleaveland MK. When half of the population died: the epidemic of hemorrhagic fevers of 1576 in Mexico. *FEMS Microbiol Lett.* 2004; 240 (1): 1-5.
2. Zuniga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T et al. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74442.
3. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 2014; 344 (6189): 1280-1285.
4. Unanue ER, Turk V, Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 265-297.
5. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immunol Rev.* 2013; 254 (1): 245-264.
6. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
7. Blackwell JM, Jamieson SE, Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22 (2): 370-385.
8. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003; 4: 9.

#### Correspondencia:

#### Dr. Julio Granados

División de Inmunogenética,  
Departamento de Trasplantes.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán.  
Vasco de Quiroga Núm. 15,  
Col. Belisario Domínguez, Sección XVI,  
Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México.  
**E-mail:** julgrate@yahoo.com