

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОТВЕТА НА КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

С. В. Поярков, В. В. Макаров, С. А. Краевой, С. М. Юдин

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

Гетерогенность клинического проявления COVID-19 может быть связана с особенностями генома как человека, так и вируса. Сочетание аллельных вариантов генов, связанных с жизненным циклом вируса, могут определять чувствительность к инфекции SARS-CoV-2. Аллельные варианты в генах ACE1, ACE2, TMPRSS2, IL6, SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, и XCR1 могут определять тяжесть течения COVID-19. Анализ геномов разных по клинической картине пациентов с COVID-19 и создание на их основе модели стратификации людей по степени чувствительности и тяжести проявления позволят разработать персонализированный подход для профилактики и лечению COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, геномные детерминанты, геном, геномные варианты, аллели, патогенез

Статья получена: 01.07.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.003

GENETIC DETERMINANTS OF THE RESPONSE TO CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Poyarkov SV, Makarov VV, Kraevoy SA, Yudin SM

Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia

The heterogeneity of the COVID-19 clinical manifestation may be associated with the characteristics of the genome of both humans and the virus. A combination of allelic variants of genes associated with viral life cycle can determine susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Allelic variants in genes ACE1, ACE2, TMPRSS2, IL6, SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, and XCR1 can determine the severity of COVID-19. Analysis of the genomes of COVID-19 patients with different clinical course and development on their basis of model for stratification of people according to the degree of susceptibility and severity of manifestation will make it possible to develop a personalized approach for the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, genomic determinants, genome, genomic variants, alleles, pathogenesis, SARS-CoV-2

Received: 01.07.2020 **Accepted:** 17.07.2020 **Published online:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.003

Введение

Возникшая в конце декабря 2019 года новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стала одним из серьёзных вызовов человечеству в 21 веке. С середины февраля 2020 года инфекция начала стремительно распространяться по всему миру, и уже в марте ВОЗ объявила о новой пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. В июле, на момент написания статьи, подтверждено более 13 миллионов случаев инфекции, из которых более полумиллиона были летальными.

Возбудителем COVID-19 является новый коронавирус SARS-CoV-2, относящийся к бета-коронавирусам, к которым также относится вирус SARS-CoV, вызвавший в 2002 году вспышку коронавирусной инфекции с атипичной пневмонией и тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС).

Высокая контагиозность и тропность к тканям легких делают SARS-CoV-2 опасным патогеном. Кроме того, вирус способен повреждать другие ткани и органы (сосуды, почки, центральную нервную систему, кишечник). Одной из особенностей коронавирусной инфекции является высокая полиморфность течения заболевания: от бессимптомного до крайне тяжёлого, сопровождаемого развитием полиорганной недостаточности. Можно предположить, что клиническая картина COVID-19 в каждом конкретном случае обусловлена генетическими особенностями как пациента, так и вируса, что и определяет характер их взаимодействия. Выявление таких особенностей позволит разработать модель для стратификации рисков развития осложнений COVID-19 и послужит основой для разработки средств персонализированной профилактики и терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

1. Структура генома SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 относится к бета-коронавирусам и имеет геном размером около 30 тысяч нуклеотидов. Данный вирус, в отличие от других высокопатогенных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающих тяжёлые инфекции у людей, обладает более высокой контагиозностью. Происхождение вируса до сих пор остаётся до конца не выясненным. Сравнительный анализ данных показал, что SARS-CoV-2 мог появиться в результате рекомбинации коронавируса панголинов pangolin-CoV и вируса летучих мышей bat-CoV-RaTG13 [1]. Рецептор-связывающий домен поверхностного S-белка pangolin-CoV имеет высокое сходство с SARS-CoV-2: 6 основных позиций, ответственных за связывание основного клеточного рецептора вируса, идентичны. Однако новый вирус имеет отличную от SARS-CoV первичную аминокислотную последовательность рецептор-связывающего домена, в связи с чем аффинность связывания рецептора S-белка SARS-CoV-2 в 10 раз сильнее чем у S-белка SARS-CoV [2].

2. Жизненный цикл SARS-CoV-2

Для проникновения в клетки SARS-CoV-2 использует ряд клеточных рецепторов. Основным рецептором вируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [3]. Помимо основного рецептора, вирус может использовать в качестве дополнительных рецепторов и другие клеточные белки, такие как CD147 и GRP78. Для эффективного проникновения в клетки поверхностный белок S вируса SARS-CoV-2 должен протеолитически активироваться с помощью клеточных протеаз: фурина и мембранно-связанной протеазы TMPRSS2 [4].

Кроме того, SARS-CoV-2 может использовать и альтернативный путь проникновения в клетку через эндосомы, в котором принимает участие протеаза Cathepsin L [5]. Проникнув внутрь клетки, вирус перепрограммирует биосинтетический аппарат клетки для своих нужд, используя при этом различные клеточные белки, формируя интерактом (совокупность взаимодействующих между собой биомолекул) вирусных белков и РНК с клеточными факторами [6]. Однако молекулярные механизмы проникновения SARS-CoV-2 требуют дальнейшего исследования.

3. Полиморфизмы в геноме SARS-CoV-2 и их влияние на биологические свойства вируса

С момента секвенирования первого генома SARS-CoV-2 и по настоящее время были получены десятки тысяч последовательностей полных геномов SARS-CoV-2 из разных регионов мира. Информация о новых секвенированных изолятах SARS-CoV-2 депонируется в международную базу данных GISAID (<https://www.gisaid.org/>), в которой к середине июля содержится более 63 тысяч последовательностей полных геномов SARS-CoV-2.

На основании различий в нуклеотидных последовательностях вирусов, циркулировавших в конце 2019 – начале 2020 года, были выделены две основные филогенетические клады. Клада I состояла из субклад, которые характеризовались аминокислотными заменами в белках ORF3a: p.251G>V или S: p.614D>G. Клада II отличалась от клады I присутствием следующих мутаций: замена в белке ORF8: p.84L>S (28144T>C) и белке ORF1ab: p.2839S (8782C>T) [7].

Описанная в феврале мутация в S белке с заменой аспартата в позиции 614 на глицин (614G), относящаяся к кладе I, по мере накопления данных стала привлекать всё большее внимание. Распространение данного варианта вируса имело взрывоподобный характер в Италии в 20-х числах февраля. В настоящее время вирусы, несущие мутацию 614G, широко распространены по всему миру. Если в марте эта замена встречалась в вирусных геномах с частотой 26%, то в апреле ее частота выросла до 65%, а в мае — уже до 70%. Как правило, данная мутация связана с большей вирусной нагрузкой у пациентов, что, возможно, свидетельствует о более высокой контагиозности вируса. В настоящее время роль 614G варианта и его детальные биологические свойства, в том числе и вирулентность, активно изучаются [8].

За время пандемии были описаны различные полиморфизмы как в структурных, так и неструктурных белках, которые потенциально могут влиять на биологические свойства вируса. Например, полиморфизм в нуклеокапсидном белке в 203 и в 204 позициях (R203K/G204R) может снижать связывание антигенных пептидов с HLA-C*07, преобладающего у европейского населения [9]. Имеются данные, что мутация N501T в S белке SARS-CoV-2 может значительно усиливать связывание с ACE2 [10]. Основываясь на 10 наиболее часто встречающихся мутациях (частота встречаемости мутации более 5%), SARS-CoV-2 геномы можно разделить на несколько основных групп:

- Группа 1 содержит миссенс мутацию (ORF8:c.251T>tCa) и синонимичную мутацию (ORF1ab:c.8517agC>agT).
- Группа 2 содержит 3 мутации, включая миссенс вариант в S-белке (с.1841gAt>gGt), генный вариант в ORF1AB и синонимичный вариант ORF1AB: c.2772ttC>ttT.

- Группа 3 содержит нуклеотидную замену (ORF1ab:c.10818ttG>ttT).

- Группа 4 содержит новую миссенс мутацию (ORF3a:c.752gGt>gTt), впервые обнаруженную в Китае.

Изоляты из Франции и других стран содержат мутации в ORF3a: c.752gGt>gTt, а также часто содержат мутации в гене S белка: c.1099Gtc>Ttc [11]. К настоящему времени описаны сотни полиморфизмов генов SARS-CoV-2, и это описание продолжается. Все это может свидетельствовать о непрерывных процессах эволюции и адаптации вируса к условиям нового организма-хозяина.

4. Плейотропность проявления инфекции COVID-19, ассоциированная с индивидуальными особенностями генома человека

Одной из основных особенностей COVID-19 инфекции является большая полиморфность в клиническом проявлении болезни: от бессимптомного течения до тяжелого острого респираторного дистресс- синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. Такое разнообразие проявлений болезни трудно объяснить вариабельностью вируса, учитывая его незначительную по сравнению с другими РНК-вирусами генетическую изменчивость. Было проведено большое количество исследований, посвященных выявлению клеточных факторов, необходимых для осуществления жизненного цикла вируса, в особенности его проникновения в клетку. К примеру, были проведены исследования на уровне единичных клеток паттернов экспрессии рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в различных тканях и органах, показавшие, что помимо клеток респираторного эпителия и легких, данные рецепторы могут экспрессироваться в кишечном эпителии, кардиомиоцитах, гепатоцитах и нейронах [12]. По всей видимости, индивидуальные паттерны экспрессии данных рецепторов в различных тканях и органах могут определять степень повреждения клеток и характер протекания COVID-19.

При этом существует множество других факторов, таких как сопутствующие заболевания, воздействие внешней среды и другие, определяющие тяжесть течения COVID-19. Однако существует гипотеза, что основополагающую роль в чувствительности к вирусу играют именно генетические детерминанты, представляющие собой набор генных вариантов, формирующих ответ организма на инфицирование SARS-CoV-2.

5. Генетические детерминанты чувствительности к COVID-19

Важным фактором чувствительности организма к коронавирусу является экспрессия рецепторов и клеточных факторов, необходимых для реализации основных этапов жизненного цикла вируса. Для эффективного проникновения в клетки-мишени вирусу необходимо совместное присутствие рецептора и корецепторов, тем самым ко-экспрессия основных ACE2 и TMPRSS2 может определять клетки-мишени для коронавируса. Ряд работ с использованием секвенирования РНК одиночных клеток (scRNA) показали, что различные паттерны коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 наблюдаются в различных клетках, тканях и органах человека, что может объяснять гетерогенность клинического проявления COVID-19 инфекции, когда помимо легких также в патогенез инфекции вовлекаются и другие органы: печень, почки, кишечник, сосуды, миокард и мозг [13, 14].

В нормальных клетках уровни экспрессии ACE2 и TMPRSS2 незначительны, однако, при патологии легких, а также под воздействием поллютантов и токсических веществ их экспрессия обычно повышена. Чувствительность таких клеток к вирусной инфекции выше, чем у здоровых клеток, что и может объяснять больший процент инфицирования и более тяжелое течение инфекции у людей с сопутствующими патологиями.

Еще одним важным свойством вируса является его способность инфицировать клетки иммунной системы и вызывать иммунодефицитные состояния [15]. Вариации состава генных аллелей, влияющих на структуру кодируемых данными генами белков, а также варианты в некодирующих участках, выполняющих регуляторные функции, могут определять ответ организма на вирусную инфекцию и влиять на степень тяжести течения инфекции.

Для поиска таких факторов были созданы международные консорциумы, аккумулирующие информацию о генетической основе ответа организма на SARS-CoV-2, к которым относятся COVID-19 Host Genetics Initiative [16], COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium [17] и др.

Наиболее вероятные гены и их аллельные варианты, связанные с чувствительностью и тяжестью течения COVID-19, приведены в таблице 1.

Варианты гена ACE2 и чувствительность к SARS-CoV-2

Носители разных аллельных вариантов в кодирующей части гена ACE2 могут по-разному связывать поверхностный S белок вируса. Например, аллели rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G) показывают значительные различия в способности связывать S белок SARS-CoV-2 [17]. Были показаны как «вредные» аллели гена ACE2, которые обладают повышенной способностью к связыванию вирусного S белка: S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P и H378R, так и «защитные» ACE2 варианты: K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L и D509Y, которые способны снижать эффективность связывания S белка SARS-CoV-2 с рецептором [18]. При исследовании итальянской популяции были выявлены редкие «защитные» миссенс варианты гена ACE2: p.Asn720Asp, p.Lys26Arg, p.Gly211Arg (частота минорных аллелей от 0.002 до 0.015), которые могут интерферировать со связыванием S белка вируса. При этом следует учитывать, что недавно проведенный анализ 1000 геномов из UK Biobank не выявил ассоциацией между тяжестью течения COVID-19 и вариантами генов ACE2 и TMPRSS2 [19].

Таблица 1. Гены и аллельные варианты, потенциально ассоциированные с чувствительностью к COVID-19

| Молекулярный процесс | Гены/геномные варианты |
|---|--|
| Проникновение в клетку (рецептор) | ACE2 rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G) |
| Проникновение в клетку (рецептор-протеаза) | TMPRSS2 rs2070788, rs9974589, rs7364083, eQTL (rs8134378), |
| Проникновение в клетку (протеаза) | TMPRSS4 |
| Проникновение в клетку (протеаза) | Cathepsin L |
| Проникновение в клетку (протеаза) | Furin |
| Протеаза | PLG (plasmin) |
| Проникновение в клетку (ко-рецептор) | CD147 |
| Проникновение в клетку (антивирусный фактор рестрикции) | GILT |
| Презентация вирусных антигенов | HLA -A*02:02, HLA -B*15:03, HLA -C*12:03, HLA -A*25:01, HLA -B*46:01, HLA -C*01:02 |
| Воспалительный ответ | IL6 |
| Воспалительный ответ | IL1B |

Варианты гена TMPRSS2 и чувствительность к SARS-CoV-2

Клеточная протеаза TMPRSS2 необходима для протеолитической активации S белка SARS-CoV-2 с целью последующего проникновения в клетку-мишень. Дифференциальная экспрессия TMPRSS2 может определять тканевую специфичность взаимодействия вирус-хозяин и потому играет ключевую роль в восприимчивости к вирусной инфекции.

Так, легочно-специфичные генные варианты локусов количественных признаков (eQTL), связанных с экспрессией TMPRSS2, могут определять различную чувствительность и ответ на SARS-CoV-2 инфекцию. Было показано, что eQTL вариант rs35074065 ассоциирован с высокой экспрессией TMPRSS2 и с низкой экспрессией интерферон-индуцибельного гена MX1 [20]. Ряд аллелей с повышенной экспрессией TMPRSS2 (например rs2070788, rs9974589, rs7364083) часто встречаются в европейской популяции [21]. Встречающийся чаще других в европейской популяции eQTL (rs8134378), локализующийся в районе андроген-зависимого энхансера TMPRSS2, может быть связан с повышенной экспрессией TMPRSS2 у мужчин [22]. Несмотря на предсказанные ассоциации между аллельными вариантами ACE2 и TMPRSS2, недавно появившееся исследование не подтвердило ассоциаций между ними и чувствительностью к COVID-19 [23].

HLA и особенности иммунного ответа, иммунодепрессия при коронавирусной инфекции

Известно, что способность связывать и презентировать антигены является ключевым моментом для выработки эффективного адаптивного иммунного ответа. Разные варианты молекулы MHC (HLA молекулы) способны по-разному связывать антигенные пептиды вирусных белков, генерируемые во время инфекции. Этим можно объяснить отличие в способности развивать иммунный ответ у разных индивидуумов.

Носители HLA-B*46:01 варианта могут связывать минимальное количество предсказанных пептидов SARS-CoV-2, делая их наиболее чувствительными к COVID-19 инфекции. Например, было показано, что у носителей этого генотипа SARS-CoV-2 имеет более тяжелое течение [24]. Среди аллелей HLA первого типа HLA -A*02:02, HLA -B*15:03 и HLA -C*12:03 обладают максимальным спектром связывания консервативных антигенных пептидов SARS-CoV-2. Напротив, HLA -A*25:01, HLA -B*46:01, HLA

-C*01:02 аллели способны связывать минимальный спектр вирусных антигенных пептидов.

Важно отметить, что при генерации антигенных пептидов 8–13 а.о. — 44 пептида имеют высокую степень консервативности и присущи всем коронавирусам, включая сезонные коронавирусы человека OC43, HKU1, NL63, и 229E [24].

6. Генетические детерминанты, связанные с тяжестью течения COVID-19 и коморбидностью

Как уже упоминалось выше, гетерогенность проявления COVID-19 может быть ассоциирована с различиями в аллельных вариантах генов, которые напрямую не связаны с жизненным циклом вируса. Недавнее исследование GWAS по поиску ассоциаций между геномными вариантами и тяжестью течения заболевания у пациентов с COVID-19 в Италии и Испании выявило несколько кандидатных локусов. Первый из выявленных локусов 3p21.31 включает в себя гены SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, и XCR1. Эти гены связаны с хемокинами и хемотаксисом клеток иммунной системы в очаги воспаления. Важно отметить, что расположенный в данном локусе ген SLC6A20 физически и функционально взаимодействует с ACE2 и может модулировать его рецепторные свойства. Второй из выявленных локусов — локус 9q34 относится к наследованию групповых антигенов крови ABO [26]. Ранее была показана ассоциация между тяжестью течения COVID-19 и аллелями rs8176747, rs41302905, и rs8176719, определяющими группы крови в китайской популяции. Было показано, что носители первой группы крови защищены от развития тяжёлого течения, и наоборот — люди со второй группой крови более подвержены тяжёлому течению COVID-19 [27].

Варианты генов, связанные с воспалительным ответом

При COVID-19 развитие патологического воспалительного ответа и синдрома «цитокинового шторма» зависит от комплекса факторов. Это подтверждается недавним исследованием аутопсийного материала от пациентов, умерших от COVID-19, которое показало, что основной причиной смерти является патологическая воспалительная реакция [34].

Одним из основных проявлений пневмонии является повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-alpha и IL1-beta) и белков острой фазы (СРБ). Аллельные варианты в генах, связанных с воспалительным ответом, могут влиять на тяжесть течения. Для IL-6 было показано, что у пациентов с тяжёлым течением частота встречаемости аллели IL-6-174C коррелирует с повышением уровня IL-6 и тяжестью протекания пневмонии [28]. Полиморфизм в гене С3, кодирующим С3 компонент системы комплемента, наряду с аллельным вариантом гена ACE1, также может определять тяжесть течения COVID-19 [29].

Литература

- Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579, 270–273.
- Amin M, Sorour MK, Kasry A. Comparing the Binding Interactions in the Receptor Binding Domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Phys Chem Lett.* 2020;11(12):4897-4900. doi:10.1021/acs.jpcclett.0c01064.

Ряд частот SNPs могут отличаться у различных этносов, что также может быть ассоциировано с различной чувствительностью и тяжестью течения инфекции COVID-19 в популяции. Например, делеция в 32 нуклеотида в гене CCR5 ассоциирована с тяжестью течения COVID-19 у пациентов европейского происхождения [30]. Исследования профилей экспрессии генов в зараженных вирусом клетках легких выявили ряд генов, связанных с моноцитами (CSF2 — colonystimulating factor 2), провосполительными каскадами и кальций-связывающими белками S100A8 и S100A9[31].

Варианты генов, связанные системой свертывания крови

Значительное распространение нарушения коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 может быть связано с особенностями генов, вовлеченных в процессы коагуляции. Повышенный уровень плазмينا и плазминогена в крови, которые могут ускорять протеолитическую активацию S белка коронавируса, также ассоциирован с повышенной чувствительностью к развитию COVID-19 инфекции [32].

Варианты генов, связанные с противовирусным ответом

При взаимодействии вируса с клеткой происходит активация специфического ответа через активацию сенсоров вирусных РНК, что приводит к активации синтеза интерферонов. Секретируемые интерфероны посредством рецепторов запускают специальную программу активации интерферон-стимулируемых генов (ISG генов). Все это приводит к формированию устойчивости к вирусной инфекции. Более сотни факторов участвуют в реализации данного ответа. Это и сенсоры RIG-I, MDA5, MAVS, STING, cGAS, TLR3, TLR9, TRIM25, RNF166 и эффекторы IFN α , IFN β , IFN λ , OAS1, MX1 и IFITM3. Роль аллельных вариантов этих генов в настоящее время не изучена. Единственное, что было показано — вариант rs12252 в гене IFITM3 может быть связан с повышенным уровнем воспалительного ответа и тяжестью проявления COVID-19 у носителей этого варианта [33].

Заключение

Масштабные исследования ассоциации геномных локусов, запущенные международными консорциумами, являются важными шагами для понимания молекулярного патогенеза новой коронавирусной инфекции. Увеличение выборки исследуемых пациентов позволит определить уникальные редкие варианты аллелей, определяющих чувствительность к COVID-19. Реконструирование интегрального вклада аллельных вариантов в сложные генные сети ответа на вирусную инфекцию могут пролить свет на особенности патогенеза COVID-19 и составить предиктивную шкалу генетического риска, определяющую вероятность развития осложненного течения инфекции.

3. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020;78(4):779-784.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022
5. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Pharmacol Ther*. 2020;213:107587. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107587
6. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-020-2286-9. doi:10.1038/s41586-020-2286-9
7. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 20]. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-020-2355-0. doi:10.1038/s41586-020-2355-0.
8. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. *bioRxiv*. 2020;2020.06.12.148726. Published 2020 Jun 12. doi:10.1101/2020.06.12.148726.
9. Carlos Franco-Munoz, Diego Alejandro Alvarez-Diaz, Katherine Laiton-Donato, Magdalena Wiesner, Patricia Escandon, Jose A Usme-Ciro, Nicolas David Franco-Sierra, Astrid C Florez-Sanchez, Sergio Gomez-Rangel, Luz D Rodriguez Calderon, Juliana Barbosa Ramirez, Erika Ospitia Baez, Diana Marcela Walteros, Martha L Ospina Martinez, Marcela Mercado-Reyes Substitutions in Spike and Nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America medRxiv 2020.06.02.20120782; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120782.
10. Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581, 221–224 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.
11. Wang M, Li M, Ren R, et al. International Expansion of a Novel SARS-CoV-2 Mutant. *J Virol*. 2020;94(12):e00567-20. Published 2020 Jun 1. doi:10.1128/JVI.00567-20.
12. Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*. 2020;181(7):1475-1488.e12. doi:10.1016/j.cell.2020.05.006.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;1-14. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
15. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Cell Biol Int*. 2020;10.1002/cbin.11403. doi:10.1002/cbin.11403
16. https://www.covid19hg.org/
17. https://www.cogconsortium.uk/
18. Eric W. Stawiski, Devan Diwanji, Kushal Suryamohan, Ravi Gupta, Frederic A. Fellouse, J. Fah Sathirapongsasuti, Jiang Liu, Ying-Ping Jiang, Aakrosh Ratan, Monika Mis, Devi Santhosh, Sneha Somasekar, Sangeetha Mohan, Sameer Phalke, Boney Kuriakose, Aju Antony, Jagath R. Junutula, Stephan C. Schuster, Natalia Jura, Somasekar Seshagiri. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv* 2020.04.07.024752; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752
19. David Curtis Variants in ACE2 and TMPRSS2 genes are not major determinants of COVID-19 severity in UK Biobank subjects medRxiv 2020.05.01.20085860; doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20085860
20. Ney Pereira Carneiro Santos, Andre Salim Khayat, Juliana Carla Gomes Rodrigues, Pablo Carmo Pinto, Gilderlanio Santana Araujo, Lucas Favacho Pastana, Jessyca Amanda Gomes Medeiros, Marianne Rodrigues Fernandes, Arthur Ribeiro dos Santos, Bruna Claudia Meireles Khayat, Fabiano Cordeiro Moreira, Andre Mauricio Ribeiro dos Santos, Paula Barauna Assumpcao, Andrea Ribeiro dos Santos, Paulo Pimentel Assumpcao, Sidney Santos TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations. medRxiv 2020.06.09.20126680; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20126680.
21. Roberta Russo, Immacolata Andolfo, Vito Alessandro Lasorsa, Achille Iolascon, Mario Capasso Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor TMPRSS2 in different populations bioRxiv 2020.04.23.057190; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.057190.
22. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma*. 2020;257(3):619-620. doi:10.1007/s00709-020-01506-z
23. Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, et al. Lack of Association Between Genetic Variants at ACE2 and TMPRSS2 Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. *Front Genet*. 2020;11:613. Published 2020 Jun 8. doi:10.3389/fgene.2020.00613.
24. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. doi:10.1128/JVI.00510-20.
25. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
26. Elinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Clin Chim Acta*. 2020;509:220-223. doi:10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:13-24. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
29. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020 2047487320931305.
30. Panda, Aditya K et al. "CCR5 Δ32 minor allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation." *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, S0009-8981(20)30328-4. 9 Jul. 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.07.012.
31. Chandrashekar, D. S. et al. (2020). Comparative Transcriptome Analyses Reveal Genes Associated With SARS-Cov-2 Infection of Human Lung Epithelial Cells. *bioRxiv preprint*. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169268. http://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.06.24.169268.
32. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020
33. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020;222(1):34-37. doi:10.1093/infdis/jiaa224
34. David A Dorward, Clark D Russell, In Hwa Um, Mustafa Elshani, Stuart D Armstrong, Rebekah Penrice-Randal, Tracey Millar, Chris EB Lerpiniere, Giulia Tagliavini, Catherine S Hartley, Nadine P Randall, Naomi N Gachanja, Philippe MD Potey, Alison M Anderson, Victoria L Campbell, Alasdair J Duguid, Wael Al Qsous, Ralph BouHaidar, J Kenneth Baillie, Kevin Dhaliwal, William A Wallace, Christopher OC Bellamy, Sandrine Prost, Colin Smith, Julian A Hiscox, David J Harrison, Christopher D Lucas, ICECAP.Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19 medRxiv 2020.07.02.20145003; doi:https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145003

References

1. Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579, 270–273.
2. Amin M, Sorour MK, Kasry A. Comparing the Binding Interactions in the Receptor Binding Domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Phys Chem Lett.* 2020;11(12):4897-4900. doi:10.1021/acs.jpcclett.0c01064
3. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020;78(4):779-784.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022.
5. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Pharmacol Ther.* 2020;213:107587. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107587.
6. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Nature.* 2020;10.1038/s41586-020-2286-9. doi:10.1038/s41586-020-2286-9.
7. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 20]. *Nature.* 2020;10.1038/s41586-020-2355-0. doi:10.1038/s41586-020-2355-0.
8. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. *bioRxiv.* 2020;2020.06.12.148726. Published 2020 Jun 12. doi:10.1101/2020.06.12.148726.
9. Carlos Franco-Munoz, Diego Alejandro Alvarez-Diaz, Katherine Laiton-Donato, Magdalena Wiesner, Patricia Escandon, Jose A Usme-Ciro, Nicolas David Franco-Sierra, Astrid C Florez-Sanchez, Sergio Gomez-Rangel, Luz D Rodriguez Calderon, Juliana Barbosa Ramirez, Erika Ospitia Baez, Diana Marcela Walteros, Martha L Ospina Martinez, Marcela Mercado-Reyes Substitutions in Spike and Nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America medRxiv 2020.06.02.20120782; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120782>.
10. Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581, 221–224 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
11. Wang M, Li M, Ren R, et al. International Expansion of a Novel SARS-CoV-2 Mutant. *J Virol.* 2020;94(12):e00567-20. Published 2020 Jun 1. doi:10.1128/JVI.00567-20.
12. Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell.* 2020;181(7):1475-1488.e12. doi:10.1016/j.cell.2020.05.006.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;1-14. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
15. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Cell Biol Int.* 2020;10.1002/cbin.11403. doi:10.1002/cbin.11403 <https://www.covid19hg.org/>
16. <https://www.covid19hg.org/>
17. <https://www.cogconsortium.uk/>
18. Eric W. Stawiski, Devan Diwanji, Kushal Suryamohan, Ravi Gupta, Frederic A. Fellouse, J. Fah Sathirapongsasuti, Jiang Liu, Ying-Ping Jiang, Aakrosh Ratan, Monika Mis, Devi Santhosh, Sneha Somasekar, Sangeetha Mohan, Sameer Phalke, Boney Kuriaakose, Aju Antony, Jagath R. Junutula, Stephan C. Schuster, Natalia Jura, Somasekar Seshagiri. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv* 2020.04.07.024752; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752>.
19. David Curtis Variants in ACE2 and TMPRSS2 genes are not major determinants of COVID-19 severity in UK Biobank subjects medRxiv 2020.05.01.20085860; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20085860>.
20. Ney Pereira Carneiro Santos, Andre Salim Khayat, Juliana Carla Gomes Rodrigues, Pablo Carmo Pinto, Gilderlano Santana Araujo, Lucas Favacho Pastana, Jessyca Amanda Gomes Medeiros, Marianne Rodrigues Fernandes, Arthur Ribeiro dos Santos, Bruna Claudia Meireles Khayat, Fabiano Cordeiro Moreira, Andre Mauricio Ribeiro dos Santos, Paula Barauna Assumpcao, Andrea Ribeiro dos Santos, Paulo Pimentel Assumpcao, Sidney Santos TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations. medRxiv 2020.06.09.20126680; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20126680>.
21. Roberta Russo, Immacolata Andolfo, Vito Alessandro Lasorsa, Achille Iolascon, Mario Capasso Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor TMPRSS2 in different populations bioRxiv 2020.04.23.057190; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.057190>.
22. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. *Protoplasma.* 2020;257(3):619-620. doi:10.1007/s00709-020-01506-z.
23. Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, et al. Lack of Association Between Genetic Variants at ACE2 and TMPRSS2 Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. *Front Genet.* 2020;11:613. Published 2020 Jun 8. doi:10.3389/fgene.2020.00613.
24. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. doi:10.1128/JVI.00510-20.
25. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
26. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283.
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Clin Chim Acta.* 2020;509:220-223. doi:10.1016/j.cca.2020.06.026.
28. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13-24. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
29. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020 2047487320931305.
30. Panda, Aditya K et al. "CCR5 Δ32 minor allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation." *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry,* S0009-8981(20)30328-4. 9 Jul. 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.07.012.
31. Chandrashekar, D. S. et al. (2020). Comparative Transcriptome Analyses Reveal Genes Associated With SARS-Cov-2 Infection of Human Lung Epithelial Cells. *bioRxiv preprint.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169268>. <http://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.06.24.169268>.
32. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020.
33. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(1):34-37. doi:10.1093/infdis/jiaa224.
34. David A Dorward, Clark D Russell, In Hwa Um, Mustafa Elshani, Stuart D Armstrong, Rebekah Penrice-Randal, Tracey Millar, Chris EB Lerpiniere, Giulia Tagliavini, Catherine S Hartley, Nadine P Randall, Naomi N Gachanja, Philippe MD Potey, Alison M Anderson, Victoria L Campbell, Alasdair J Duguid, Wael Al Qsos, Ralph BouHaidar, J Kenneth Baillie, Kevin Dhaliwal, William A Wallace, Christopher OC Bellamy, Sandrine Prost, Colin Smith, Julian A Hiscox, David J Harrison, Christopher D Lucas, ICECAP.Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19 medRxiv 2020.07.02.20145003; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145003>.