



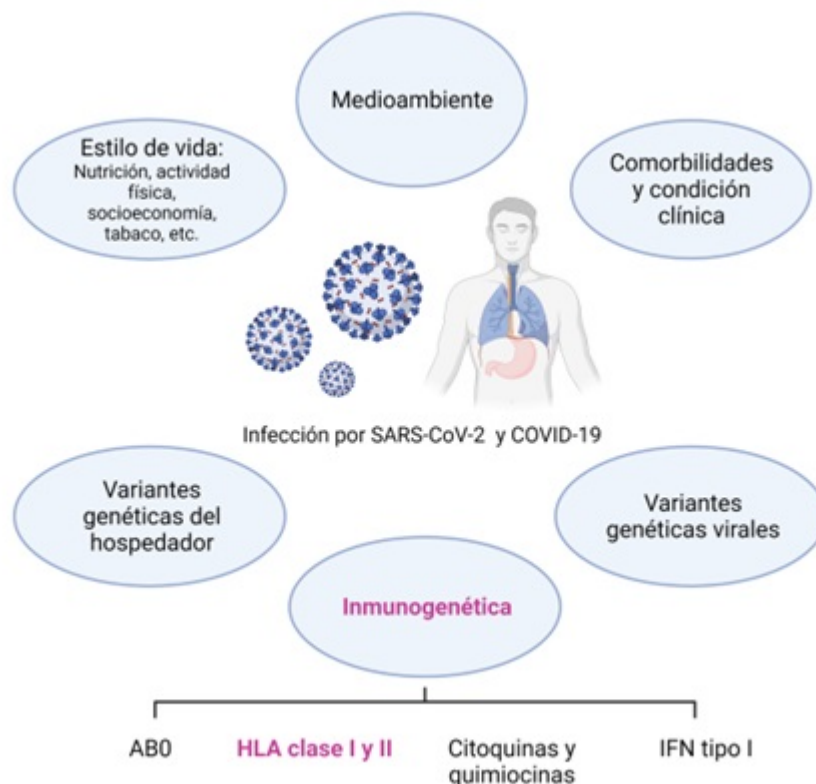
## 664 - INFLUENCIA DE LOS GENES DEL SISTEMA DEL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO (HLA) SOBRE LA SEVERIDAD Y MORTALIDAD DE LA COVID-19

*Rosario Sánchez Martínez, Javier Muriel Serrano, Elena García Payá, Mercedes Navarro de Miguel y José Manuel Ramos Rincón*

*Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante.*

### Resumen

**Objetivos:** Los genes codificantes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) tienen un papel crucial en la interacción péptido-HLA y en la susceptibilidad a infecciones virales. Sus variantes, junto a otras variables, pueden suponer un factor de susceptibilidad o protección en la COVID-19 (fig.). El objetivo del estudio fue determinar la influencia de las variantes alélicas del HLA sobre la gravedad clínica y mortalidad de la COVID-19 en pacientes con infección activa por SARS-CoV-2.



**Métodos:** Se diseñó un estudio observacional retrospectivo aprobado por el comité de ética correspondiente (Ref. PI2020-089). Entre los años 2020 y 2021, se obtuvo el DNA a partir de sangre

periférica donadas al Servicio de Biobanco de nuestro centro, de un total de 190 pacientes adultos con infección activa por SARS-CoV-2. Los pacientes fueron agrupados en base a la severidad clínica que presentaron en relación a la COVID-19 de la siguiente forma: 21 pacientes sin requerimiento de ingreso hospitalario; 110 con ingreso hospitalario y sin requerimiento de ingreso en UCI; 29 con ingreso en UCI y sin mortalidad; y 30 fallecidos debido a la COVID-19. De cada sujeto, se recogió la edad, el sexo y situación clínica a través de su historia clínica electrónica. Las muestras fueron procesadas realizando el análisis de polimorfismos a través del Axiom Human Genotyping SARS-CoV-2 Research Array (ThermoFisher®). El análisis de los alelos del HLA incluyó a aquellos de clase I (HLA-A, B y C) y clase II (HLA-DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB1, DRB3, DRB4 y DRB5) y la completa distribución de marcadores del array se puede visualizar en: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/952402>. Los datos se analizaron a través del *software* Axiom HLA Analysis Software. Para los análisis de asociación, se calculó el p-valor mediante la prueba de ji al cuadrado y test exacto de Fisher a través del *software* estadístico GraphPad Prism 5.

**Resultados:** Los pacientes que no requirieron ingreso hospitalario presentaron una mayor presencia de las variantes HLA-A\*03:02 (4,8 vs. 0,0%,  $p = 0,005$ ), B\*07:05 (10,5 vs. 0,0%,  $p < 0,001$ ), B\*46:01 (5,3 vs. 0,0%,  $p = 0,006$ ), DQB1\*02:02 (10,0 vs. 0,6%,  $p = 0,002$ ) y DRB1\*04:05 (5,6 vs. 0,0%,  $p = 0,005$ ), respecto al resto de grupos que sí requirieron ingreso por su gravedad. En el caso de la variante DRB4\*01:03, se observó más frecuentemente en los grupos con menos severidad COVID-19, disminuyendo a medida que aumentaba esta (25,0% 13,3%, 3,6 vs. 0,0%,  $p = 0,019$ ). Por el contrario, la presencia de la variante HLA-B\*14:01 (6 vs. 0,0,  $p = 0,009$ ) y DQA1\*05:01 (25,3 vs. 0,0%,  $p = 0,011$ ) se observó más frecuentemente en pacientes con mayor gravedad respecto a aquellos que no requirieron ingreso hospitalario. A su vez, la variante HLA-B\*35:03 se encontró en mayor proporción en el grupo de pacientes *exitus* (11,5 vs. 0,0%,  $p < 0,001$ ) (tabla).

Variante HLA (%)	Total (n = 190)	Exitus (n = 30)	UCI (n = 29)	IH (n = 110)	Sin IH (n = 21)	p
A*03:02	0,5	0,0	0,0	0,0	4,8	0,048
B*07:05	1,2	0,0	0,0	0,0	10,5	0,002
B*35:03	1,8	11,5	0,0	0,0	0,0	0,001
B*14:01	1,8	7,7	4,2	0,0	0,0	0,051
B*46:01	0,6	0,0	0,0	0,0	5,3	0,056
DQA1*05:01	22,5	25,9	44,4	20,4	0,0	0,003
DQB1*02:02	1,7	0,0	0,0	1,0	10,0	0,024
DRB1*04:05	0,6	0,0	0,0	0,0	5,6	0,047
DRB4*01:03	10,9	0,0	3,6	13,3	25,0	0,019

**Discusión:** Los resultados sugieren que las variantes HLA-A\*03:02, B\*07:05, B\*46:01, DQB1\*02:02, DRB1\*04:05 y DRB4\*01:03 podrían conferir protección frente a la severidad y/o mortalidad por COVID-19. Por otra parte, las variantes HLA-B\*35:03 y DQA1\*05:01 podrían ser factores de susceptibilidad a la hora de presentar una evolución clínica más grave. Estas asociaciones no han sido detectadas en estudios previos, en los cuales otras asociaciones entre los genes HLA y la COVID-19 fueron identificadas sin que hayan sido replicadas en nuestro estudio<sup>1</sup>. Los resultados contradictorios al respecto pueden ser debidos principalmente a la falta de criterios compartidos

para la clasificación de la gravedad de la enfermedad y a las diferencias en la elección de los grupos de sujetos comparados<sup>2</sup>. Se requieren futuros y amplios estudios para confirmar el impacto de las variantes alélicas del HLA que puedan constituir un factor de susceptibilidad y/o protección en cuanto a la severidad, persistencia y mortalidad relacionada con la COVID-19 en el individuo, así como explorar la potencial influencia de los haplotipos HLA sobre las mismas.

*Conclusiones:* Junto con las características clínicas, los marcadores genéticos como el HLA pueden ser útiles identificando individuos susceptibles y resistentes a la severidad clínica y mortalidad de la COVID-19.

## **Bibliografía**

1. Deb P, Zannat KE, Talukder S, Bhuiyan AH, Jilani MSA, Saif-Ur-Rahman KM. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA*. 2022;99(4):281-312.
2. Pojero F, Candore G, Caruso C, *et al.* The Role of Immunogenetics in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2636.