

Variantes genéticas implicadas en la hipertensión arterial pueden determinar la gravedad de la covid-19

- **Un equipo del CIBERCV y del IMIB describen cuatro polimorfismos en el gen ACE2 asociados a la severidad de la covid-19, condicionando dos de ellos un peor curso de la infección y otros dos un efecto protector frente a la enfermedad**
- **El estudio de estos polimorfismos podría ayudar a predecir qué pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones, lo que contribuiría a facilitar su ingreso hospitalario precoz y el tratamiento temprano**
- **La investigación se ha publicado en la revista *PLoS One***

Murcia, 22 de marzo de 2022.- Variantes genéticas implicadas en la predisposición a la hipertensión arterial son también claves en la entrada del SARS-CoV-2 en las células y se relacionan con la gravedad de la enfermedad. Así lo demuestra un estudio liderado por un equipo del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) en el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB) que publica la revista *PLoS One*. El nuevo trabajo describe cuatro polimorfismos del gen ACE2, que codifica para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que están asociados a la severidad de la covid-19, condicionando dos de ellos una peor evolución y los otros dos un efecto protector.

Tras más de dos años de pandemia, y a pesar de los importantes esfuerzos científicos realizados en todo el mundo, muchos de los factores y mecanismos implicados en el riesgo de cursar una covid-19 grave continúan siendo desconocidos. En este sentido, “la edad avanzada, el sexo masculino, y ciertas enfermedades previas se han confirmado como variables que condicionan una peor evolución, en comparación con pacientes más jóvenes y sin antecedentes médicos, pero nadie está exento de desarrollar una forma grave de la infección”, subraya Juan R. Gimeno, uno de los autores principales de este estudio.

Entre los factores clínicos que aparecen relacionados con la gravedad de la covid-19 se encuentra hipertensión arterial. Por ello, el objetivo de este proyecto de investigación se centró en estudiar variantes genéticas que son frecuentes en la población general y que influyen en la facilidad para que la persona desarrolle hipertensión arterial, con el fin de analizar si también se encontraban en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que tuvieron que ser atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o fallecieron a causa de la enfermedad.

El trabajo, coordinado por el laboratorio de cardiogenética del IMIB que dirige la investigadora del CIBERCV María Sabater, partió de la experiencia de este equipo en el campo de alteraciones en genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su relación con la hipertrofia ventricular. “Curiosamente, se trata de genes claves para la entrada del coronavirus en las células del cuerpo”, señala la Dra. Sabater, investigadora principal del estudio.

Para confirmar esta posible relación, se recogieron 318 muestras de 4 grupos de personas que habían evolucionado de forma diferente cuando se infectaron con el SARS-CoV-2: casos leves que pasaron la enfermedad en casa, pacientes que precisaron ingreso en hospital pero no en UCI, aquellos que necesitaron medidas invasivas en UCI y, finalmente, casos en los que los pacientes fallecieron.

Se seleccionaron 8 variantes genéticas (o polimorfismos) que hacen que tres proteínas sean algo distintas en diferentes personas: la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la ECA2 y el receptor de angiotensina II (AGTR1). “Es posible que las diferencias en la actividad de ciertas proteínas puedan conducir a una mayor susceptibilidad frente al virus, una mayor eficiencia de la replicación viral, o a una respuesta inflamatoria exagerada, y partimos de la hipótesis de que la presencia de varios polimorfismos de estos genes podría explicar tanto la propensión a la infección, como la extensión a diferentes órganos y el grado de severidad de las presentaciones clínicas de la covid-19”, detallan.

En concreto, “el mayor interés estuvo centrado en la ECA2, que es la proteína a la que se fija el coronavirus como si fuera una cerradura para entrar en la célula e infectarla”, indica María Sabater. “Estas variantes o polimorfismos producen pequeños cambios en esa ‘cerradura’ que facilitan o dificultan la entrada a la célula”, explica.

4 polimorfismos que afectan al punto de entrada del virus a las células

Los resultados de este trabajo mostraron que cuatro polimorfismos en el gen ACE2 se encontraron asociados con la severidad de la covid-19 de forma independiente de la edad, el sexo y las comorbilidades. “La presencia de dos de ellos aumentaba 2,5 veces el riesgo de precisar un ingreso en la UCI o fallecer, en cambio otros dos tenían un efecto protector, reduciendo a la tercera parte el riesgo de desarrollo de un ingreso complicado”, apunta el equipo investigador.

“De confirmarse estos resultados en investigaciones a mayor escala, el estudio de estos polimorfismos podría ayudar a predecir que pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones cuando se infectan por el Covid-19, y de esta manera facilitar un ingreso precoz o un tratamiento más intensivo en las fases iniciales de la enfermedad”, destaca Juan R. Gimeno. Por otro lado, “los que tengan

polimorfismos protectores podrían llevar un seguimiento en su domicilio con mayor tranquilidad”, añade.

El desarrollo de este estudio implicó a los servicios que han intervenido más activamente en la lucha contra la covid-19 –Microbiología, Infecciosas y UCI– del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Asimismo, contó con la participación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el Hospital Universitario de A Coruña y los Hospitales Universitarios Puerta de Hierro y Clínico de Madrid, que aportaron muestras y datos clínicos, y con el trabajo de otros grupos del CIBERCV en dichos centros (Roberto Barriales Villa, Hospital Universitario de A Coruña; Esther Zorio Grima, Hospital Clínico y Politécnico La Fe de Valencia; Pablo García Pavia, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda) que facilitó esta investigación colaborativa.

El personal investigador agradece a todos los pacientes y sus familiares, que dieron autorización para su inclusión en el estudio en circunstancias que fueron en ocasiones muy duras.

Artículo de referencia:

Sabater Molina M, Nicolás Rocamora E, Bendicho AI, Vázquez EG, Zorio E, Rodríguez FD, Gil Ortuño C, Rodríguez AI, Sánchez-López AJ, Jara Rubio R, Moreno-Docón A, Marcos PJ, García Pavía P, Villa RB, Gimeno Blanes JR. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. *PLoS One*. 2022 Feb 4;17(2):e0263140. DOI: [10.1371/journal.pone.0263140](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263140). PMID: 35120165; PMCID: PMC8815985.

Sobre el CIBERCV

El CIBER (Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) lo forman 40 grupos de investigación seleccionados sobre la base de su excelencia científica pertenecientes a 24 instituciones consorciadas. Su trabajo se articula alrededor de 6 líneas de investigación enfocadas en los principales desafíos de la salud cardiovascular, con 4 programas longitudinales (daño miocárdico, enfermedad arterial, insuficiencia cardiaca y cardiopatías estructurales) y 2 programas transversales (biomarcadores y plataformas, y epidemiología y prevención cardiovascular).