

RESEARCH / INVESTIGACIÓN

Interactoma de predisposición y resistencia a SARS-CoV-2. Proteínas, genes y funciones

Interactome of predisposition and resistance to SARS-CoV-2. Proteins, genes, and functions

César Paz-y-Miño, Ana Karina Zambrano, Paola E. Leone

DOI. [10.21931/RB/2021.06.01.17](https://doi.org/10.21931/RB/2021.06.01.17)

Resumen: Se ha informado que la infección por SARS-CoV-2 tiene al menos tres aspectos: la capacidad patogénica del virus, la susceptibilidad y la interacción virus-huésped en un ambiente. Para varios virus, está demostrado que tienen receptores celulares específicos de unión con las células y son determinantes en la entrada o no del virus a las células. Para el virus SARS-CoV-2, se conoce que el receptor ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), es clave para que el virus se adhiera a la membrana celular del epitelio pulmonar, al neumocito. El receptor ACE2 tiene su gen específico con el mismo nombre localizado en el cromosoma Xp22.2 y tiene a su vez interacciones con algunos genes. Nos propusimos encontrar interacciones de proteínas que tengan relación con la entrada, sintomatología y progreso de la COVID-19 y con otras proteínas similares o coadyuvantes. Estas interacciones son extremadamente importantes para entender la fisiopatología de la enfermedad y los diversos grados de afectación que se han observado asintomáticos, leves, moderados, graves y críticos, lo que se conoce como heterogeneidad clínica. La heterogeneidad en los síntomas es probable que refleje una heterogeneidad de interacciones de proteínas que se encuentran interrelacionadas con la infección por el virus COVID-19 y su correlación entre sí. La meta final es encontrar los genes que comandan estas interacciones proteicas y asociarlas con la variación clínica. Este es un estudio inicial de interactoma proteico para continuar con el análisis de proteínas específicas y sus variantes en la población ecuatoriana.

1555

Palabras clave: Interactoma, ACE2, SARS-CoV-2, interacción de genes, predisposición.

Abstract: The SARS-CoV-2 infection has been reported to have at least three aspects: the pathogenic capacity of the virus, susceptibility, and virus-host interactions. For several viruses, it has been demonstrated that they have specific cell-binding receptors and are determinant in whether or not the virus enters the cells. For the SARS-CoV-2 virus, the ACE2 receptor (Angiotensin Converting Enzyme 2) is known to be critical for the virus to adhere to the cell membrane of the lung epithelium, the pneumocyte. The ACE2 receptor has its specific gene with the same name on the Xp22.2 chromosome and has interactions with some genes. We set out to find protein interactions related to the entry, symptomatology, and progress of COVID-19 and other similar or adjuvant proteins. These interactions are fundamental to understanding the disease's physiopathology and the different degrees of affectation observed asymptomatic, mild, moderate, severe, and critical, known as clinical heterogeneity. The heterogeneity in the symptoms is likely to reflect the heterogeneity of protein interactions related to the infection by the virus COVID-19 and its correlation between them. The final goal is to find the genes that command these protein interactions and associate them with a clinical variation. This is an initial study of protein interaction to continue with analyzing specific proteins and their variants in the Ecuadorian population.

Key words: Interactome, ACE2, SARS-CoV-2, genes interactions, predisposition.

Introducción

Existen informes que la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 a humanos tiene al menos tres aspectos interrelacionados, la capacidad patogénica del virus, la susceptibilidad o resistencia del huésped a la infección que tiene que ver con la genética e inmunidad, y la interacción virus-huésped en un ambiente (micro o macro) determinado, es decir efectos epigenéticos¹⁻³.

Se ha estudiado muchos procesos de infecciones virales, bacterianas, micóticas y parasitarias, en que las propiedades biológicas y moleculares del organismo infectante, no son las únicas para que se produzca una infección. Para los virus, se conoce que los receptores celulares específicos de unión con las células son determinantes en la entrada o no del virus a las células. Así por ejemplo el VIH, necesita de los receptores CCR5 y CXCR4 para que el virus se adhiera a la célula y deposite su material genético en su interior^{4,5}. La interacción, proteína viral con receptor celular en el SARS-CoV-2 es clave para la enfermedad, aunque la totalidad de sus receptores específicos no se los conoce con exactitud.

Se conoce que el receptor ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) es clave para que el SARS-CoV-2 se adhiera a la membrana celular del epitelio pulmonar, al neumocito⁶⁻⁸. Por tanto, encontrar las interacciones de esta proteína con otras similares o coadyuvantes, es extremadamente importante para entender la fisiopatología de la enfermedad y los diversos grados de afectación que se han observado⁹. Esta proteína está originada en un gen del mismo nombre que se localiza en el cromosoma Xp22.2 y que interactúa con muchos genes.

Está descrito que el virus produce una heterogeneidad clínica en los pacientes, quienes pueden ser asintomáticos, otros con síntomas leves, moderados y los hay también con sintomatología grave y crítica^{10,11}.

Considerando esta heterogeneidad clínica y la interrelación virus-huésped, es legítimo asegurar que los determinantes genéticos individuales y poblacionales juegan un papel trascendental en la presencia o no de la enfermedad, en la incidencia etaria y geográfica diferente^{6,10}. Las variantes proteicas del huésped tienen sin duda relación con las variantes genéticas

que en última instancia determinan la estructura de proteínas.

Para entender esta relación virus-huésped y su compleja heterogeneidad, se realizó un estudio *in silico* de la interacción de las posibles proteínas involucradas en la infección y la respuesta al virus, así como estudiamos los datos de secuenciación masiva en nuestro Centro.

Materiales y métodos

Búsqueda Bibliográfica

Al ser una enfermedad nueva, para el análisis de genes de resistencia y predisposición y su posterior estudio de interacciones, partimos de una amplia revisión de la literatura que sugiera o demuestre los factores que intervienen en la infección. Se realizó un interactoma que identifique las proteínas específicas involucradas en la adhesión y entrada del virus, así como, los signos, síntomas y progresión de la COVID-19.

Se utilizó el programa STRING: functional protein association networks v. 11.0 (string.com)¹² en donde se ingresó las proteínas encontradas según literatura para de esta manera ver si existe una posible relación entre las mismas en el software Cytoscape v3.8.1¹³ se ingresó la proteína y el virus para conocer las relaciones que existen.

Toda la documentación revisada parte de la proteína ACE2 descrita como la esencial en la infección, por tanto, en el análisis es el eje central. Luego se correlacionó con los datos fisiopatológicos de la COVID-19 que resumen dos aspectos esenciales en la clínica de la enfermedad: un cuadro similar a una reacción antifosfolípida, y un cuadro asociado de hiperinflamación mediada por una sobrecarga de macrófagos y citoquinas, estas correlaciones las profundizamos según la agrupación sindrómica más evidente de la COVID como la respuesta inmune, sintomatología pulmonar, cardiovascular y renal.

Priorización de proteína

Se parte de una aproximación inicial de 23 mil proteínas encontradas luego de la revisión bibliográfica y el filtrado de las proteínas que se han visto según evidencia están más involucradas en la entrada y respuesta inmune del virus. Posteriormente se realizaron consecutivas priorizaciones más profundas, tomando en cuenta únicamente las proteínas que muestren interacción entre sí y que se encuentren relacionadas directamente a COVID-19 y su cuadro clínico. Las interacciones evaluadas fueron de primera línea de interacción, segunda línea de interacción y proteínas probables de interacción. El análisis prioriza bases de datos de proteínas determinadas experimentalmente, con conocimiento de funciones de genes originarios, coocurrencia de genes, genes vecinos, co-expresiones de proteínas genéticamente determinadas y por homología de proteínas.

Adicionalmente, realizamos el análisis de las bases de datos de 10 individuos ecuatorianos, en quienes tenemos resultados de secuenciación masiva para 4813 genes, es decir un análisis de 48130 secuencias, aplicando la tecnología del equipo Illumina MiSeq. Para el grupo de individuos ecuatorianos, filtramos la información de nuestra base de datos, de acuerdo a la priorización de genes.

Resultados

Se realizó un análisis *in silico* usando el software String y Cytoscape para la proteína multifunción ACE2, descrita como

la principal vía de entrada del virus al organismo. Esta proteína tiene interacción con otras proteínas que actúan como receptoras o correceptoras para el virus las cuales son TMPRSS2, NRP1, AGTR1, MAS1, IFITMs y las distintas interacciones con secuencias específicas del virus SARS-CoV-2 y proteínas en el citoplasma o extracelulares. También se analizan los medicamentos que se encuentran disponibles hasta el momento, de acuerdo a su función específica sobre las proteínas: cloriquina, aloxistatina, camostat (Fig. 1).

Partiendo del análisis inicial de proteínas receptoras y del virus informadas en la bibliografía, se obtuvo un total de 23 mil proteínas, se priorizó la información tomando en cuenta las proteínas que según bibliografía mostraban estar envueltas dentro de la adhesión a membrana celular y entrada del virus y desencadenamiento de la enfermedad, se obtuvieron 101 proteínas correlacionadas entre sí. Después de una posterior priorización tomando en cuenta únicamente las proteínas que tengan interacción entre sí, se determinó 45 proteínas, de las cuales, 38 proteínas tienen fuerte o mediana correlación según lo predicho por el software STRING.

Once de estas proteínas son las que mostraron interacciones y co-expresiones fuertes: ACE2 con AGT, AGTR1 y 2, REN, MME, PRCP, MEP1A y B, XPNPEP2 y DPP4 (Fig. 2). El análisis muestra que seis proteínas tienen homología funcional y actúan correlacionadamente. Solamente en DPP4 no ha sido probada experimentalmente su función directa en asociación con ACE2, mientras que todos los demás tienen correlaciones tan altas como 0,991 para AGT o las más bajas de 0,858 para AGTR2. La correlación media de estas once proteínas es de 0,844. La Tabla 1, muestra los posibles genes específicos para las once proteínas interactuantes, así como localización y función.

Las once proteínas más correlacionadas están involucradas en las funciones de renina-angiotensina, el angiotensinógeno, carboxipeptidasas, beta meprina, por lo que controlan funciones como la presión arterial sistémica, volumen sanguíneo, producción de aldosterona, degradación de proteínas, señalización adrenérgica en cardiomiocitos, interacción ligando receptor neuroactivo, metabolismo de hormona peptídica e implicación en el sistema de las rodopsinas.

En un segundo análisis de priorización, se encontró interacciones entre 21 proteínas, las cuales involucran nuevas actividades sobre control hormonal de la presión sanguínea, cuatro tienen función asociada a la adicción a la morfina y su degradación, y dos tienen asociación funcional con el glucagón. Todo esto con una correlación de 0,74.

Los posteriores análisis del interactoma para 31 proteínas hasta 101, dieron una correlación media de 0,748, evidenciando asociaciones funcionales que participan en el volumen sanguíneo y la circulación, señalización de las relaxinas y quimiocinas; dos proteínas tienen función en endotelios y cuatro se relacionan con actividad proteasa similar a la tripsina, por lo que participarían en la degradación de tejidos. Se muestran funciones relacionadas con la respuesta a fármacos sobre renina y sobre respuestas farmacológicas a los moduladores de renina-angiotensina. Todas estas funciones, descritas y asociadas a la fisiopatología de la COVID-19.

El análisis de asociación de 101 proteínas (Fig. 3), dio como resultado un coeficiente de correlación de 0,676 y muestra similares funciones a las descritas para el clúster de once proteínas, pero se evidencia nuevas funciones como calidad biológica (peso, talla, tamaño de órganos, color, masa, etc.) características claramente epigenéticas con 83 proteínas, 54 proteínas tienen función en la membrana plasmática celular. A este nivel de correlación se aprecian 21 proteínas que coadyuvan en la desregulación de la renina-angiotensina, con los

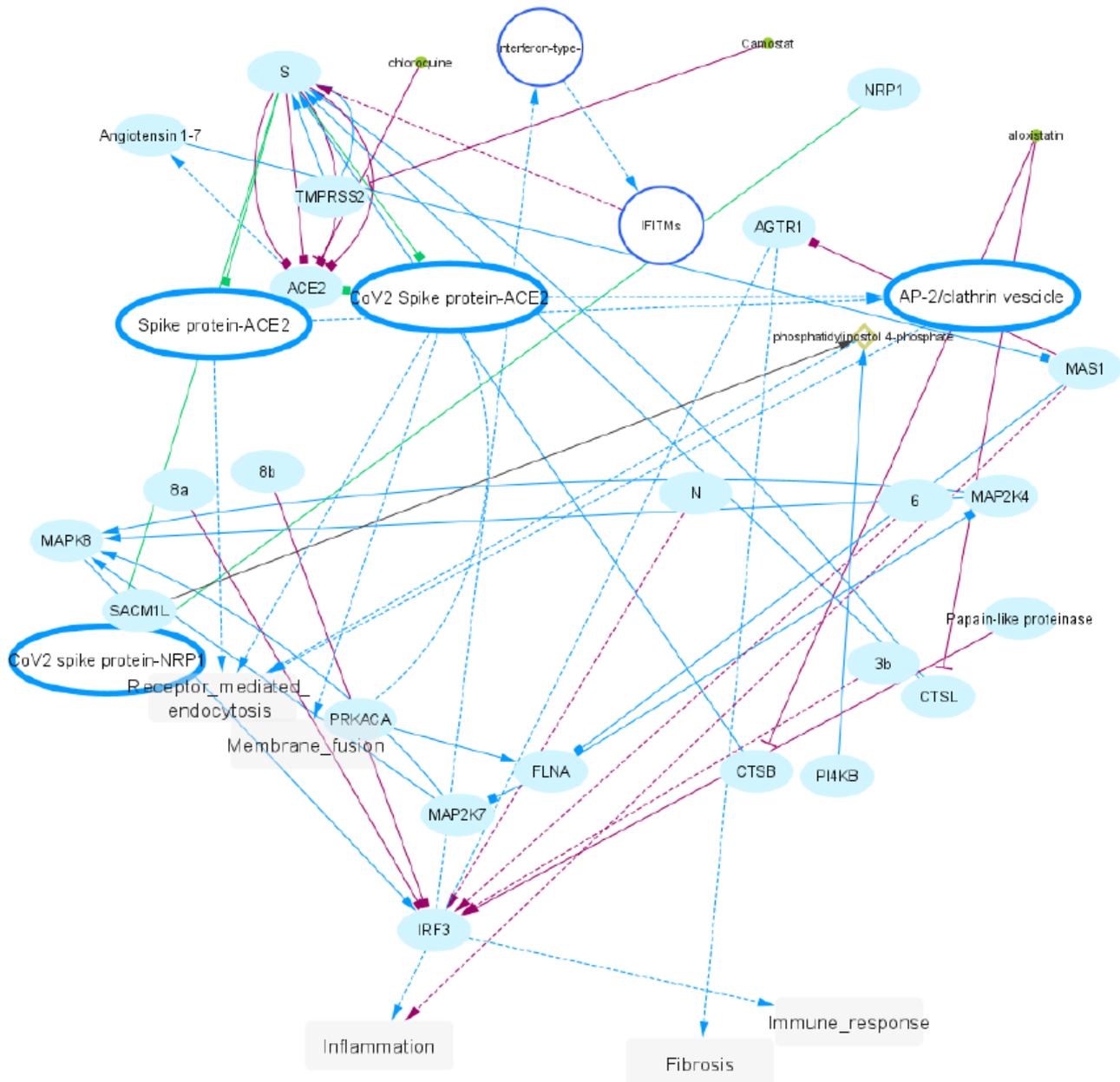


Figura 1. Interrelación proteínas víricas con proteínas receptoras del virus SARS-CoV-2. Se muestran los fármacos y su interacción proteica. Construida en Cytoscape.

consiguientes efectos fitopatológicos descritos para la enfermedad. También encontramos 27 proteínas involucrados en quimiorreceptores que, como se conoce, están involucrados en el acoplamiento de proteínas, fármacos, etc. Se encontró 15 proteínas incluidas en el desarrollo de cáncer.

Al analizar las posibles proteínas de predisposición y resistencia al SARS-CoV-2, de las bases de datos de secuenciación masiva de individuos ecuatorianos, encontramos que, existe una correlación en 30 proteínas, de las cuales los siguientes: ACE2, ACE1, ACACA, HGD, TICAM1, TLR7, ROS1, ACACA, XPNPEP2, MEP1B, PRCP, MME, REN, AGTR, AGTR1 y AGTR2, evidencian una mayor asociación, con un coeficiente de correlación de 0,54, según se muestra en la Fig. 4.

Discusión

El presente trabajo consiste en un análisis *in silico* de prio-

rización de proteínas que parten de conocimientos previos bibliográficos y que se encuentran conexas directamente con la infección, sintomatología, severidad y progresión de COVID-19, y revisa los datos de 10 individuos ecuatorianos a quienes se realizó la secuenciación masiva de 4813 genes. El análisis parte de 23 mil proteínas y luego de varios filtros aplicados se filtró 101 proteínas, luego 45, 38, 21, hasta llegar a 11 que se encuentran más fuertemente relacionadas con el receptor ACE2 adherente de la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2^{1,2,7,12,13}. Este análisis es importante en la actualidad, ya que al no existir conocimientos previos de interacciones proteicas para la unión virus-huésped, evidenciar interacciones nos llevan a entender el proceso fisiopatológico de la enfermedad.

En el primer análisis realizado en Cytoscape de proteínas receptoras de entrada del virus con la interacción con las proteínas del virus se obtuvieron varias proteínas descritas también en bibliografía: según Mousavizadeh y Ghasemi (2020)

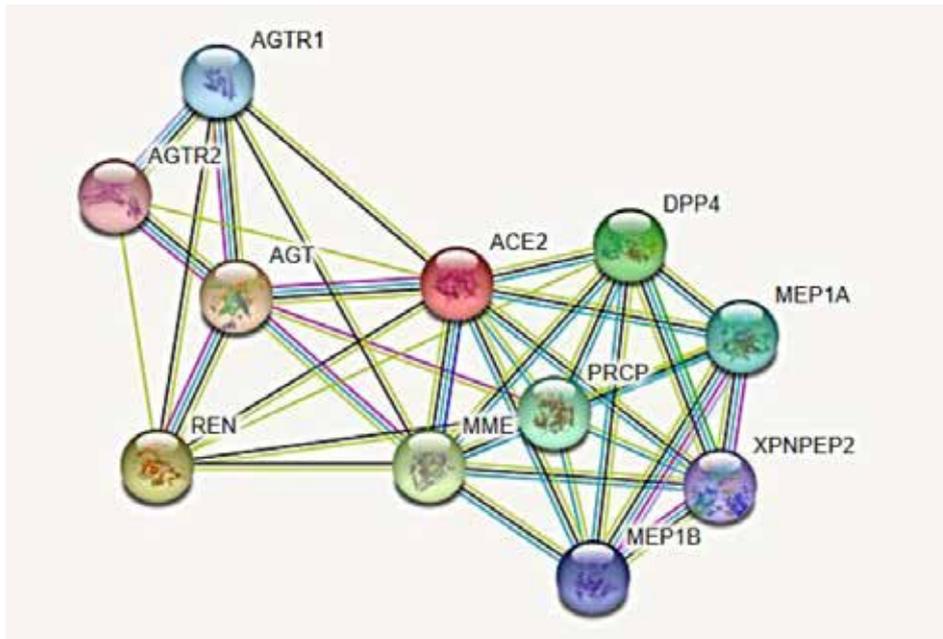


Figura 2. Interactoma inicial de 11 proteínas a partir de ACE2. El nodo rojo es la proteína de consulta, los nodos blancos son la segunda capa de interactores. La línea de unión turquesa representa interacciones de bases de datos seleccionados; rosada, determinada experimentalmente; verde oscuro gen vecino; rojo, fusiones de genes; azul, co-ocurrencia de genes; verde claro, extraído de bibliografía; negro, co-expresión; celeste, homología de proteínas.

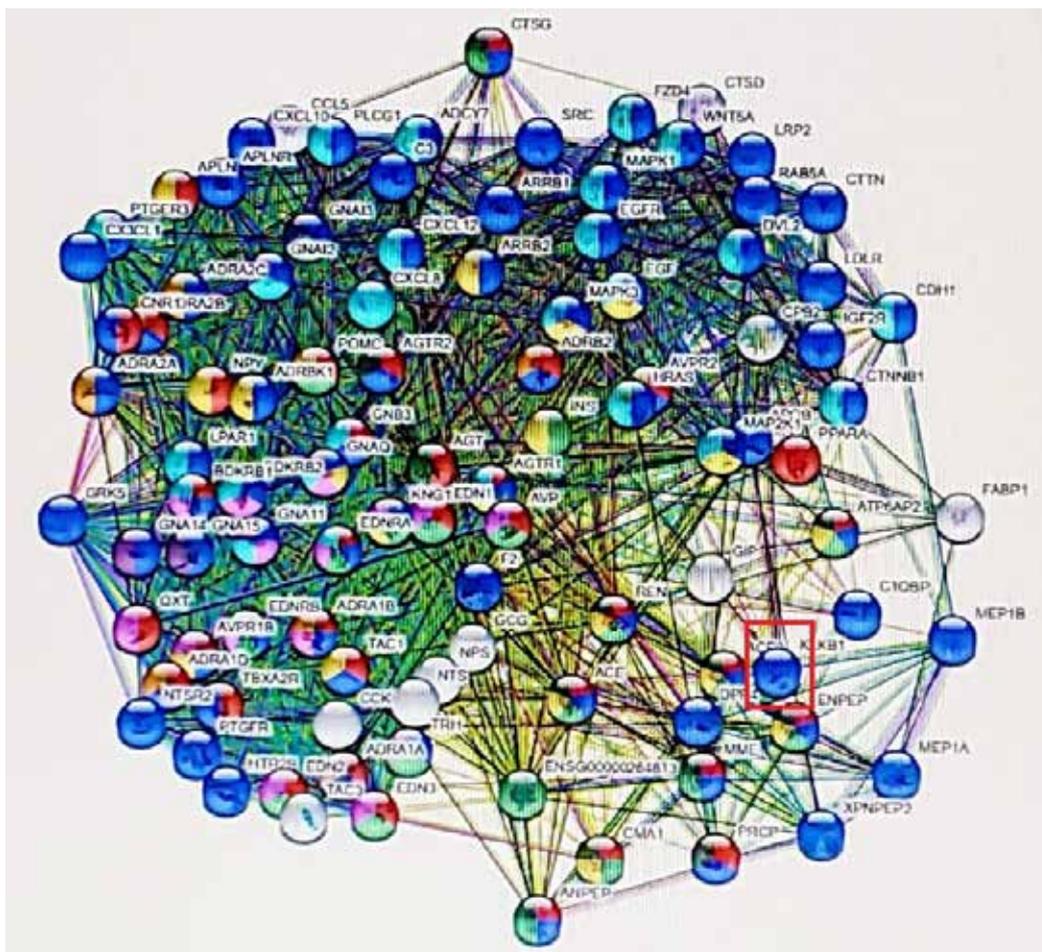


Figura 3. Interactoma para 101 proteínas a partir de ACE2. El nodo rojo es la proteína de consulta, los nodos blancos son la segunda capa de interactores. Línea de unión turquesa, interacciones de bases de datos seleccionados; rosada, determinada experimentalmente; verde oscuro, gen vecino; rojo, fusiones de genes; azul, co-ocurrencia de genes; verde claro, extraído de textos; negro, co-expresión; celeste homología de proteínas.

GEN	NOMBRE	UBICACIÓN CROMOSÓMICA	FUNCIÓN
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2	Xp22.2	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con la ECA2 incluyen Covid-19 y el síndrome respiratorio agudo severo. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno y el metabolismo de hormonas peptídicas. Las anotaciones de Gene Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad metalopeptidasa y la unión de péptidos. Un parámetro importante de este gen es ACE.
AGT	Angiotensinógeno	1q42.2	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con la AGT incluyen la disgenesia tubular renal y la hipertensión, esenciales. Entre sus vías relacionadas se encuentran la neurociencia y el transporte de monoaminas. Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad del factor de crecimiento y la actividad del inhibidor de la endopeptidasa de tipo serina.
AGTR1	Receptor de angiotensina II tipo 1	3q24	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con AGTR1 incluyen disgenesia tubular renal e hipertensión, esencial. Entre sus vías relacionadas se encuentran la endocitosis mediada por clatrina y la señalización de RET. Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad del receptor acoplado a proteína G y la actividad del receptor de la angiotensina tipo II. Relación directa con el gen AGTR2.
AGTR2	Receptor de angiotensina II tipo 2	Xq23	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con AGTR2 incluyen la discapacidad intelectual no síndromica ligada al cromosoma X y la nefropatía obstructiva. Entre sus vías relacionadas se encuentran la señalización por GPCR y los agentes que actúan sobre la vía del sistema renina-angiotensina, farmacodinámica. Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad del receptor acoplado a proteína G y la unión de hormonas peptídicas. Relación directa con el gen AGTR1.
REN	Renina	1q32.1	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con la REN incluyen la nefropatía hiperuricémica, la disgenesia familiar juvenil 2 y la disgenesia tubular renal. Entre sus vías relacionadas se encuentran el metabolismo de las hormonas peptídicas y los agentes que actúan sobre la vía del sistema renina-angiotensina, farmacodinámica. Las anotaciones de Gene Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la unión al receptor de señalización y la actividad endopeptidasa.
MME	Metaloendopeptidasa de membrana	3q25.2	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con MME incluyen enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, axonal, tipo 2T y ataxia espino-cerebelosa 43. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno y el metabolismo de hormonas peptídicas. Las anotaciones de Gene Ontology(GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad peptidasa y la actividad endopeptidasa. Relacionado directamente con el gen MMEL1.
PRCP	Prolilcarboxipeptidasa	11q14.1	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con PRCP incluyen la deficiencia de piruvato quinasa de glóbulos rojos y la anemia hemolítica congénita no esféricas. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno y la formación de coágulos de fibrina (cascada de coagulación). Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionado con este gen incluyen la actividad peptidasa de tipo serina y la actividad carboxipeptidasa de tipo serina. Un parámetro importante de este gen es DPP7.
MEP1A	Subunidad alfa de la meprina A	6p12.3	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con MEP1A incluyen encefalitis de Powassan y Louping Ill. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno. Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad metaloendopeptidasa y la actividad metalopeptidasa. Relacionado directamente con el gen MEP1B.
MEP1B		18q12.1	Meprin A Subunit Beta) es un gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con MEP1B incluyen encefalitis de Powassan y sordera autosómica dominante 31. Entre sus vías relacionadas se encuentran la señalización Signal transduction_PKA y la trimerización de la cadena de colágeno. Las anotaciones de Gen Ontology Genética (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad metaloendopeptidasa y la actividad metalopeptidasa. Relacionado directamente con el gen MEP1A.
XPNPEP2	X-Prolyl Aminopeptidase 2	Xq26.1	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con XPNPEP2 incluyen angioedema inducido por inhibidores de Ace y angioedema. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno y el metabolismo de proteínas. Las anotaciones de Gene Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad hidrolasa y la actividad aminopeptidasa. Relacionado directamente con el gen XPNPEP1.
DPP4	Dipeptidil peptidasa 4	2q24.2	Gen codificador de proteínas. Las enfermedades asociadas con DPP4 incluyen el síndrome respiratorio de Oriente Medio y la nasofaringitis. Entre sus vías relacionadas se encuentran la trimerización de la cadena de colágeno y la síntesis, secreción e inactivación de incretinas. Las anotaciones de Gen Ontology (GO) relacionadas con este gen incluyen la actividad de homodimerización de proteínas y la unión al receptor de señalización.

Tabla 1. Genes, localización y función de aquellos correlacionados con predisposición o resistencia a la infección por SARS-COV-2

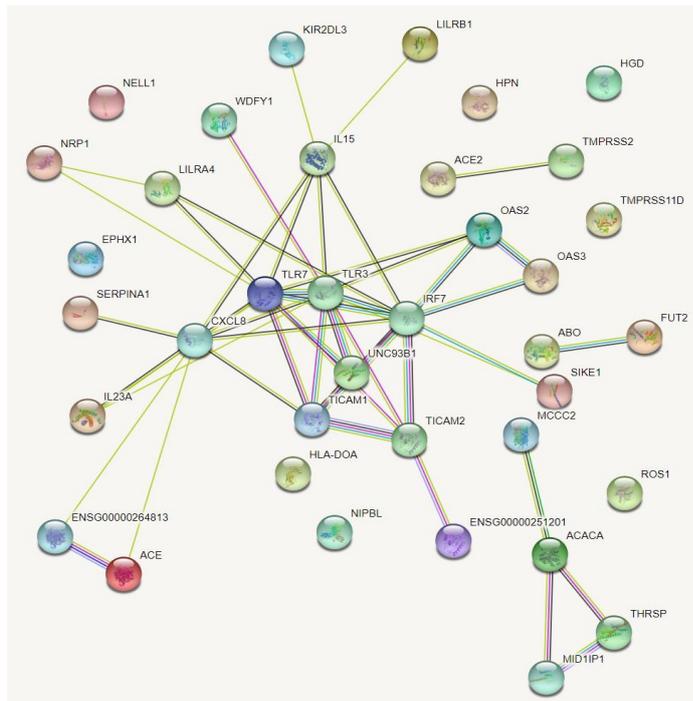


Figura 4. Interactoma de personas infectadas por el SARS-CoV-2 que son asintomáticos, con sintomatología leve, moderada y grave.

al igual que otras investigaciones, el virus SARS-CoV-2 usa la proteína TMPRSS2 para completar la entrada a la célula, debido a que la proteína S del receptor del virus se pega a la ligando de ACE2 mediante la activación de TMPRSS2 como proteasa;¹⁴⁻¹⁸ según Cantuti *et. al* (2020) y Daly *et. al* (2020), la proteína NRP1 actúa en la entrada del virus a la célula en vez de usar ACE2, esto debido a la gran expresión del mismo en células epiteliales permitiendo la entrada celular, vascular y tisular;^{19,20} la proteína AGTR1, también encontrada dentro de nuestras interacciones proteína-proteína, otras investigaciones revelan que su expresión está relacionada a posibles daños pulmonares;^{21,22} algunas investigaciones han identificado a la proteína MAS1 que se encuentra en células endoteliales como un receptor del ligando ACE2, que incluso deficiencias pueden causar insuficiencia cardíaca sistólica, incrementar la presión sanguínea, entre otras;²³⁻²⁵ las proteínas IFITMs han mostrado en varias investigaciones que están involucradas en promover la infección causada por el virus^{26,27}.

El análisis del interactoma ACE2 para COVID-19 arrojó paralelamente datos sobre actividad de algunos fármacos sobre la enfermedad que fueron utilizados en algún momento para tratar a pacientes, los resultados al reanalizarlos determinaron que se deje de usarlos por diferentes reacciones adversas. Tres fármacos encontrados en el análisis por software, llamaron nuestra atención: cloriquina droga diseñada inicialmente para la malaria, que se ha discutido mucho sobre su efectividad para tratar la COVID-19, se han realizado varias investigaciones *in vivo*, sin embargo, no puede considerarse hasta el momento como un medicamento definitivo para curar la enfermedad pudiendo incluso tener efectos secundarios graves como toxicidad;²⁸⁻³¹ aloxistatina fue un medicamento inicialmente diseñado para tratar la distrofia muscular y en varias investigaciones se ha probado su efectividad para el tratamiento de la COVID-19, es un inhibidor de la cistina proteasa la misma que ha sido confirmada su requerimiento para la entrada del virus sugieren varias investigaciones que el tratamiento con este medicamento reduce la entrada a la célula en un 92.3%;³²⁻³⁴ camostat fue otro medicamento diseñado para tratar la pancreatitis pero re direccionado para tratar la COVID-19, es un inhibidos de proteasa que según varias investigaciones inhibe

a TMPRSS2 bloqueando el desarrollo y patogénesis del virus, esto dependiendo de la dosis que vaya a ser usada en los pacientes ha sido recomendado como antiviral³⁵⁻³⁷.

Las proteínas que mostraron una correlación fuerte ACE2, han sido descritas en la bibliografía por tener alguna relación directa con la entrada o pronóstico del virus, según Xu, *et. al*, (2020), AGT es de las proteínas principales que interactúan con ACE2 después de la unión del virus SARS-CoV-2;¹³ según Milne *et. al* (2020), la expresión de la proteína AGTR1 ha mostrado ser protectora ante daños al pulmón, por lo que en pacientes con COVID-19 severo se ha visto que bajan los niveles de AGTR1 mientras suben los de ACE2;¹³ según Cui *et. al* (2020), la proteína AGTR2 tiene una interacción importante con ACE2, teniendo a si vez una gran afinidad con la proteína Spike del virus 2019-nCoV, permitiendo su entrada, por lo que podría ser considerado como una proteína de entrada del virus a las células;³⁸ la proteína REN mostró tener relación con ACE2 después de un análisis realizado por Tas *et. al* (2020), teniendo esta proteína un rol principal en la homeostasis de sodio, balance de fluidos y presión sanguínea;³⁹ Zolfaghari, Falak and Bahreini (2020), realizaron un estudio de asociación para la patogénesis de SARS-CoV-2 y encontraron que la proteína MME tiene una asociación directa con patogénesis en órganos respiratorios, renales y sistema sanguínea debida que causa una concentración de CO₂ en la sangre lo que causa edema pulmonar y fallo renal o pulmonar;⁴⁰ Goothy y Kumar (2020) realizaron una red de proteínas de interacción con ACE2 similar al presente estudio, en donde encontraron que la proteína PRCP está relacionada a unión de la membrana del virus;⁴¹ de igual manera según Goothy y Kumar (2020), las proteínas MEP1A, MEP1B, XPNPEP2 y DPP4 son parte de la interacción de unión de membrana junto con ACE2 y otras proteínas con el virus⁴¹.

Quince proteínas del interactoma están incluidas en el desarrollo de cáncer. lo que es llamativo porque el gen ACE2 participa también en la metilación de ADN y ARN y esto a su vez es camino esencial en la carcinogénesis de al menos 30 cánceres. En este cluster de asociación destacan la WDFY1 que está involucrada en la reacción inflamatoria inducida por citoquinas, la TICAM1 involucrada en la inmunidad innata con-

tra patógenos, la TLR3 componente clave en la inmunidad innata y adaptativa, TBK1 que juega papel esencial en la regulación de la respuesta inflamatoria a agentes extraños, la IRF7 regula la respuesta inmunitaria mediada por interferón, la IL10 que inhibe la síntesis de citoquinas producidas por macrófagos activados y la SERPINA1 que está involucrada en la función de coagulación y la plasmína^{8,10,11,13}.

ACE2, ACE1, ACACA, HGD, TICAM1, TLR7, ROS1, ACA-CA, XPNPEP2, MEP1B, PRCP, MME, REN, AGTR, AGTR1 y AGTR2, con coeficiente de correlación de 0,54 (Fig. 3), están involucradas en algunos de los síntomas de la COVID-19 como regulación de la presión arterial (nodos verde), respuesta inmunológica, volumen sanguíneo (nodos en azul), regulación de renina-angiotensina (nodos en rojo), reacción de trasplante injerto contra huésped (nodos verde oscuro), apoptosis (nodos amarillo), similares a inmunoglobulinas (nodos magenta)^{12,13}.

Los datos presentados son un informe inicial del análisis y muestra la metodología empleada para llegar al interactoma¹². Cada proteína del interactoma propuesto, tiene según la evaluación in silico que realizamos, un gen con el mismo nombre y tiene la localización exacta en el genoma,¹³ lo que nos impulsa a pensar en una interacción genética, poligénica, importante para las manifestaciones clínicas. Las variantes genéticas que podríamos encontrar sugieren una variante de reacciones y relaciones virus-huésped.

Entre los factores de predisposición a la infección por SARS-COV-2 se han descrito algunos como el grupo sanguíneo, la etnia, el origen humano y la cantidad de genes neandertales, genes de autoinmunidad, HLA, genes de falla cardíaca o renal, entre otros factores^{6,7,8,14,15}. En la búsqueda de genes de predisposición se deben considerar al menos tres grupos: genes con variantes raras, genes con variantes comunes y genes asociados con formas clínicas de la enfermedad^{4,15}, lo que permitiría descifrar los diferentes pasos moleculares que el virus y su patogenicidad producen. La población del Ecuador es trihíbrida¹⁶ y sus componentes europeos, indoamericano y afrodescendientes, con seguridad jugarán un papel en la patología y fisiopatología de la COVID-19.

Conclusiones

La siguiente fase del estudio encontrará variantes genéticas específicas a partir del interactoma proteico de los individuos afectados por la COVID-19 de la población ecuatoriana, y asociar el estado de la enfermedad con las variantes genéticas. Lo que esperaríamos es encontrar variantes que protegen a los individuos que serían asintomáticos o con cuadro clínico leve, otras variantes asociadas a sintomatología moderada y al menos un tipo de variantes extras asociadas a la gravedad de la enfermedad o la muerte de los individuos. Aunque el camino a encontrar genes de predisposición es de manera retrograda en el análisis, es decir partiendo de proteínas hacia genes, la ventaja es que las proteínas que hemos encontrado asociadas, tienen genes específicos con su misma nomenclatura y están localizados en el genoma humano, por lo que es legítimo pensar que el interactoma proteico de alguna manera refleja la interacción genética.

Referencias bibliográficas

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Sep 17];55(6):105948. Available from: /pmc/articles/PMC7156162/?report=abstract

2. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2020 Sep 17];4(4):66–75. Available from: /pmc/articles/PMC7064018/?report=abstract
3. LoPresti M, Beck DB, Duggal P, Cummings DAT, Solomon BD. The Role of Host Genetic Factors in Coronavirus Susceptibility: Review of Animal and Systematic Review of Human Literature. Vol. 107, *American Journal of Human Genetics*. Cell Press; 2020. p. 381–402.
4. Paz-Y-Mino C, Morillo SA, Celi AP, Witte T, Guijarro MJM, Colantes JC, et al. CCR5Δ32, CCR2-64I, and SDF1-3 a polymorphisms related to resistance to HIV-1 infection and disease in the Ecuadorian population. *Hum Biol* [Internet]. 2005 [cited 2020 Sep 17];77(4):521–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16485782/>
5. Bleul CC, Wu L, Hoxie JA, Springer TA, Mackay CR. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes [Internet]. Vol. 94, *Immunology*. 1997 [cited 2020 Sep 17]. Available from: www.pnas.org.
6. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* [Internet]. 2020;6(1):4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
7. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. 2020;(March):2–5. Available from: www.preprints.org
8. Kruit A, Ruven HJT, Grutters JC, van den Bosch JMM. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Haplotypes are Associated with PULMONARY DISEASE PHENOTYPES IN SARCOIDOSIS PATIENTS. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2005;22(3):195–203.
9. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2020 Sep 17];NEJMoa2020283. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2020283>
10. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS CoV 2 and COVID 19 susceptibility and severity. *Immunol Rev* [Internet]. 2020 Jul 13 [cited 2020 Sep 17];296(1):205–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12897>
11. Popov D. The ACE2 Receptor - Factor of Morbidity and Mortality in COVID-19 Epidemic. *EC PULMONOLOGY AND RESPIRATORY MEDICINE*. 2020;4:3–11.
12. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Jung A, Wyder S, Huerta-Cepas J, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2020 Sep 17];47(D1):D607–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476243/>
13. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: A software Environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2020 Oct 29];13(11):2498–504. Available from: www.genome.org
14. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;(January):19–20.
15. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 21];94(13). Available from: <http://jvi.asm.org/>
16. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281–292.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

17. Asselta R, Paraboschi E, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. medRxiv [Internet]. 2020;1–20. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>
18. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(13):7001–3.
19. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33082293>
20. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science (80-) [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2020 Oct 30]; eabd3072. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abd3072>
21. Milne S, Yang CX, Timens W, Bossé Y, Sin DD. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors [Internet]. Vol. 8, The Lancet Respiratory Medicine. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2020 Oct 30]. p. e50–1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220165/>
22. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? [Internet]. Vol. 43, Journal of Endocrinological Investigation. Springer; 2020 [cited 2020 Oct 30]. p. 1053–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01318-1>
23. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-CoV-2. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2020 Oct 30];10:317. Available from: www.frontiersin.org
24. Perrotta F, Matera MG, Cazzola M, Bianco A. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? [Internet]. Vol. 168, Respiratory Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2020 [cited 2020 Oct 30]. p. 105996. Available from: [/pmc/articles/PMC7194970/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194970/?report=abstract)
25. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [Internet]. Vol. 76, European Journal of Internal Medicine. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Oct 30]. p. 14–20. Available from: [/pmc/articles/PMC7167588/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167588/?report=abstract)
26. Bozzo CP, Nchioua R, Volcic M, Wettstein L, Weil T, Krüger J, et al. IFITM proteins promote SARS-CoV-2 infection of human lung cells. bioRxiv [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2020 Oct 30];2020.08.18.255935. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.18.255935>
27. Shi G, Kenney AD, Kudryashova E, Zhang L, Hall-Stoodley L, Robinson RT, et al. Opposing activities of IFITM proteins in SARS-CoV-2 infection. bioRxiv [Internet]. [cited 2020 Oct 30]; Available from: [/pmc/articles/PMC7427135/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427135/?report=abstract)
28. Rebeaud ME, Zores F. SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment. Front Med [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2020 Oct 30];7:184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193267/>
29. Oscanoa TJ, Romero-Ortuno R, Carvajal A, Savarino A. A pharmacological perspective of chloroquine in SARS-CoV-2 infection: An old drug for the fight against a new coronavirus? Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Oct 30];56(3):106078. Available from: [/pmc/articles/PMC7334645/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334645/?report=abstract)
30. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2020 Oct 30];585(7826):588–90. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>
31. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020 May 1;55(5):105938.
32. Heiser+1 K, Mclean+1 PF, Davis+1 CT, Fogelson1 B, Gordon1 HB, Jacobson1 P, et al. Title: Identification of potential treatments for COVID-19 through artificial intelligence-enabled phenomic analysis of human cells infected with SARS-CoV-2. [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.054387>
33. Palase LL. The Structural Landscape of SARS-CoV-2 Main Protease: Hints for Inhibitor Search. [cited 2020 Oct 30]; Available from: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12209744.v1>
34. Kim JC, Spence RA, Currier PF, Lu X, Denison MR. Coronavirus protein processing and RNA synthesis is inhibited by the cysteine proteinase inhibitor E64d. Virology [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2020 Oct 30];208(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831690/>
35. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Krüger N, Sørensen LK, Søgaard OS, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. bioRxiv Prepr Serv Biol [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2020 Oct 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32793911>
36. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19 [Internet]. Internal and Emergency Medicine. Springer; 2020 [cited 2020 Oct 30]. p. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188520/>
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Mü MA, Drosten C, Pö S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30];181:271–280.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
38. Cui C, Huang C, Zhou W, Ji X, Zhang F, Wang L, et al. AGTR2, one possible novel key gene for the entry of 2019-nCoV into human cells. Preprints. 2020;19(April):1–37.
39. Tas SK, Kirkik D, İşik ME, Kalkanlı N, Uzunoglu AS, Uzunoglu MS, et al. Role of ACE2 Gene Expression in Renin Angiotensin System and Its Importance in Covid-19: In Silico Approach. Brazilian Arch Biol Technol [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30];63:2020. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132020000100333&tIng=en
40. Zolfaghari Emameh R, Falak R, Bahreini E. Application of System Biology to Explore the Association of Nephrylysin, Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), and Carbonic Anhydrase (CA) in Pathogenesis of SARS-CoV-2. Biol Proced Online [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2020 Oct 30];22(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12575-020-00124-6>
41. Goothy SSK, Kumar AH. Network Proteins of Angiotensin-converting Enzyme 2 But Not Angiotensin-converting Enzyme 2 itself are Host Cell Receptors for SARS-Coronavirus-2 Attachment. Biol Eng Med Sci Reports. 2020 May 20;6(1):1–5.

Received: 9 noviembre 2020

Accepted: 10 enero 2021