

ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

Grupo de Genética y Genómica de Enfermedades Raras y Complejas

Responsable: Carmen Ayuso García

IPs: Berta Almoguera
Marta Cortón Pérez
Pablo Mínguez Paniagua
Marta Rodríguez De Alba Freiria

Investigación: Básica y Clínica

Grupo de Susceptibilidad Genética a Enfermedades Raras y Complejas

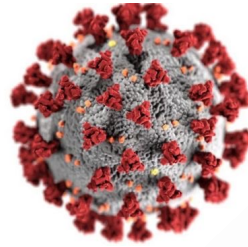
Responsable: José Fernández Piqueras

IPs: Javier Santos Hernández

Investigación: Básica y Traslacional

“Genómica de Enfermedades Comunes: COVID y genómica del huésped”

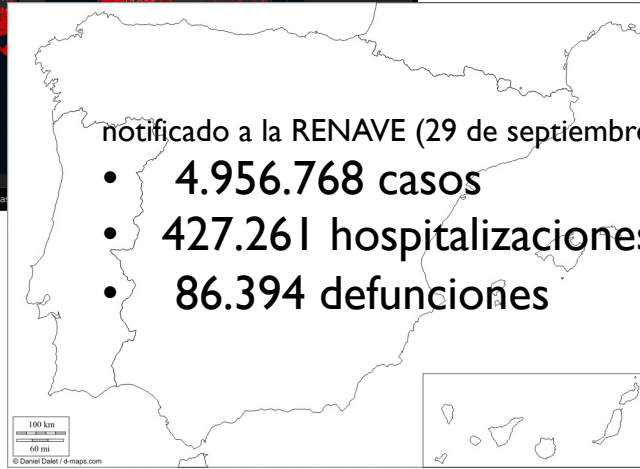
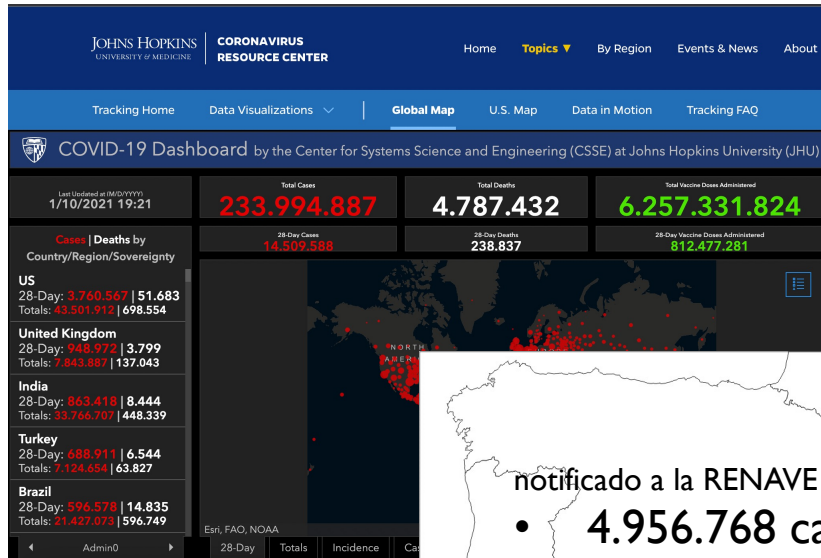
Rosario López Rodríguez



Proyecto: **STOP-Coronavirus: factores clínicos, inmunológicos, genómicos, virológicos y bioéticos de COVID-19** (IP: José M^a Aguado, H120)

WP3 (genómico): marcadores pronósticos genéticos del huésped (HUFJD/IIS-FJD,HUIE, HCUVA, H120) Fondo Covid ISCIII: COV20/00181 **WP3: Dra. Carmen Ayuso**





Alta variabilidad clínica

Asintomático



Fallecido

Edad (>65 años)

Hombre

Comorbilidades

Genética



FACTORES GENÉTICOS DEL HUÉSPED (SARS-CoV2) que predisponen a infección vírica grave

50% de la variabilidad podría ser heredada (*Williams y cols, 2020*)

Variantes genéticas de riesgo/predisposición a infección y gravedad

- GWAS: chr3, ABO (*The Severe COVID-19 GWAS group, NEJM 2020*)
- Genes candidatos (ACE2)

Errores Congénitos de la Inmunidad (monogénicos)

- 3.5% de los pacientes críticos errores en genes de la ruta del IFN (*Zhang et al; Science 2020*)
- 1% de los pacientes críticos/fallecidos varones <60 años variante LoF en *TLR7* (*Asano et al; Sci Immunol 2021*)

Identificación de marcadores genéticos del paciente, asociados al curso evolutivo (gravedad/progresión) de COVID-19

Factores de riesgo-susceptibilidad de gravedad (caso-control)

GWAS

Genes Candidatos



IP: Ángel Carracedo

Factores monogénicos (fenotipos seleccionados)

WES

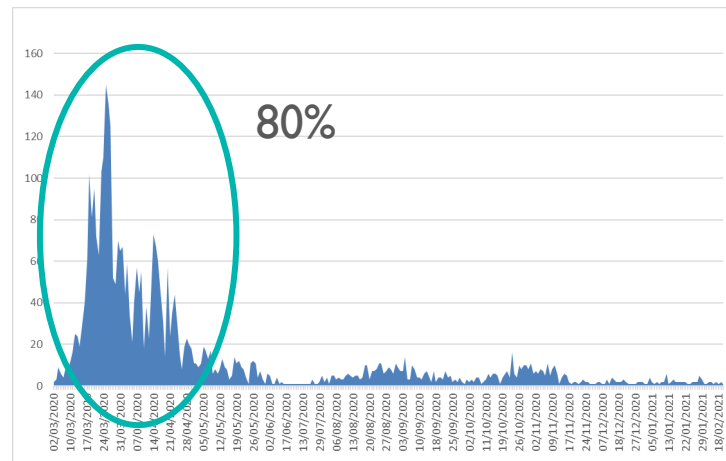
WGS (en proceso)



3656 PACIENTES reclutados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS POR OLAS Y HOSPITALES

		N total pacientes				N total	%
		HUFJD	HUIE	HCUVA	HI2O		
1ª OLA	02/03/2020-30/06/2020	1666	671	357	250	2944	81%
2ª OLA	01/07/2020-18/12/2020	147	51	427	0	625	17%
3ª OLA	19/12/2020-14/02/2021	81	3	0	0	84	2%
	Dato No disponible	1	0	2	0	3	
	TOTAL	1895	725	785	250	3656	

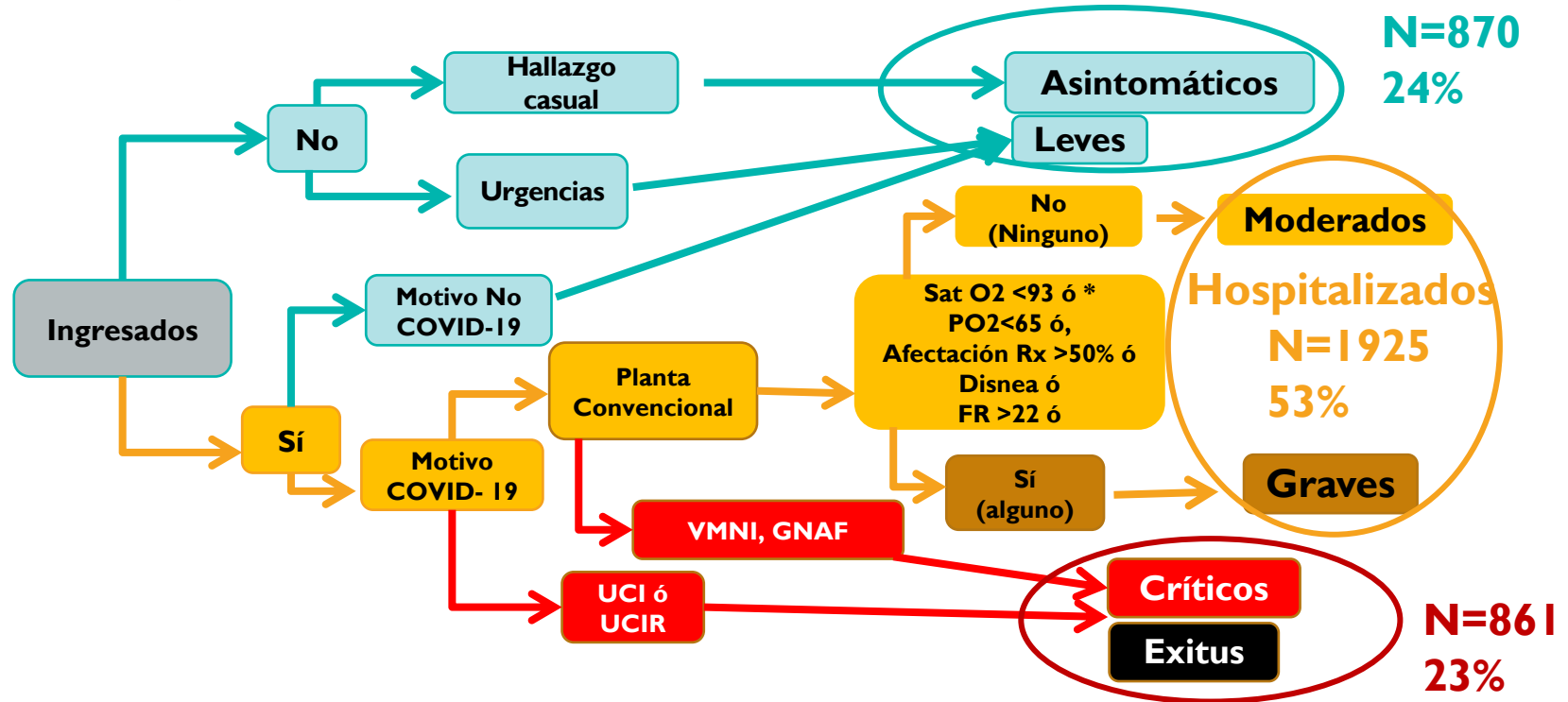


DATOS Y VARIABLES CLÍNICAS (SCOURGE)*

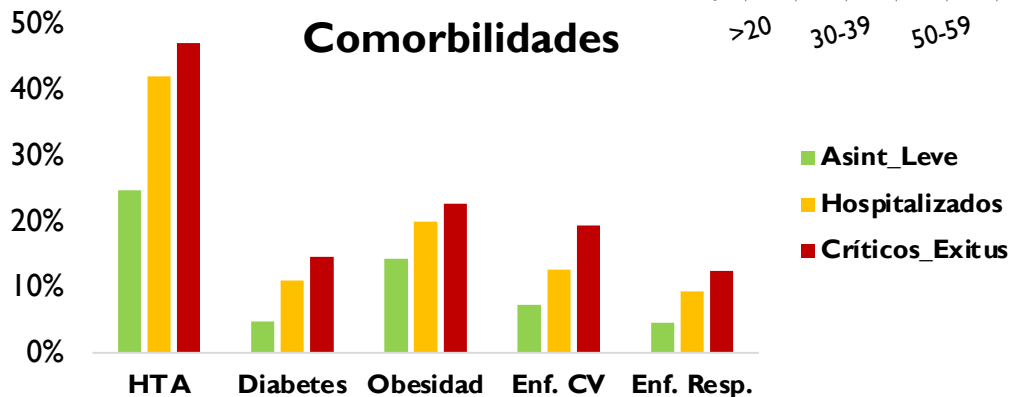
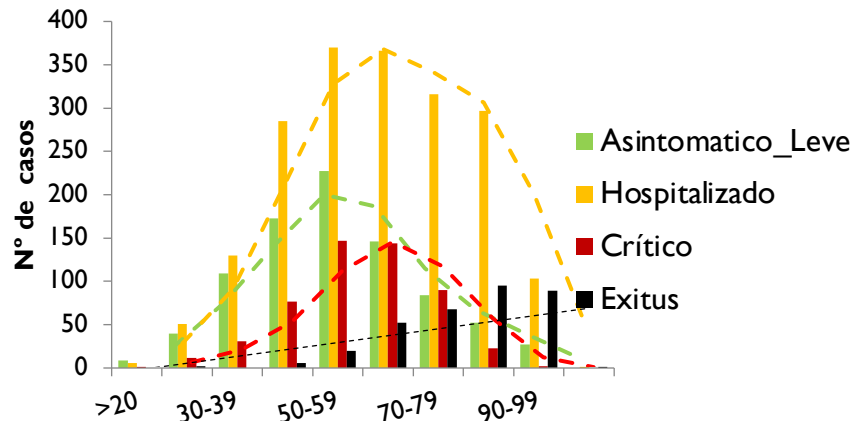
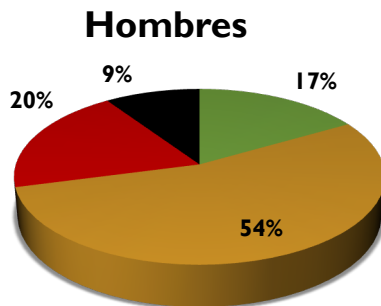
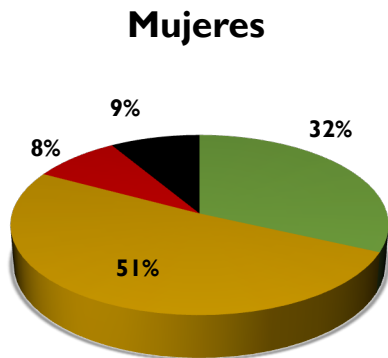
- 1.- Datos Mínimos (N= 20)
- 2.- Datos Generales (N=184)



Clasificación gravedad



VARIABLES ASOCIADAS A GRAVEDAD: SEXO, EDAD Y COMORBILIDADES (N=3656)



Identificación de marcadores genéticos del paciente, asociados al curso evolutivo (gravedad/progresión) de COVID-19

Factores de riesgo-susceptibilidad de gravedad (caso-control)

GWAS

Genes Candidatos



IP: Ángel Carracedo

Factores monogénicos (fenotipos seleccionados)

WES

WGS (en proceso)

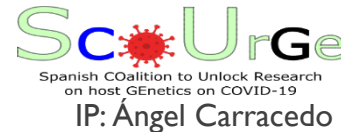


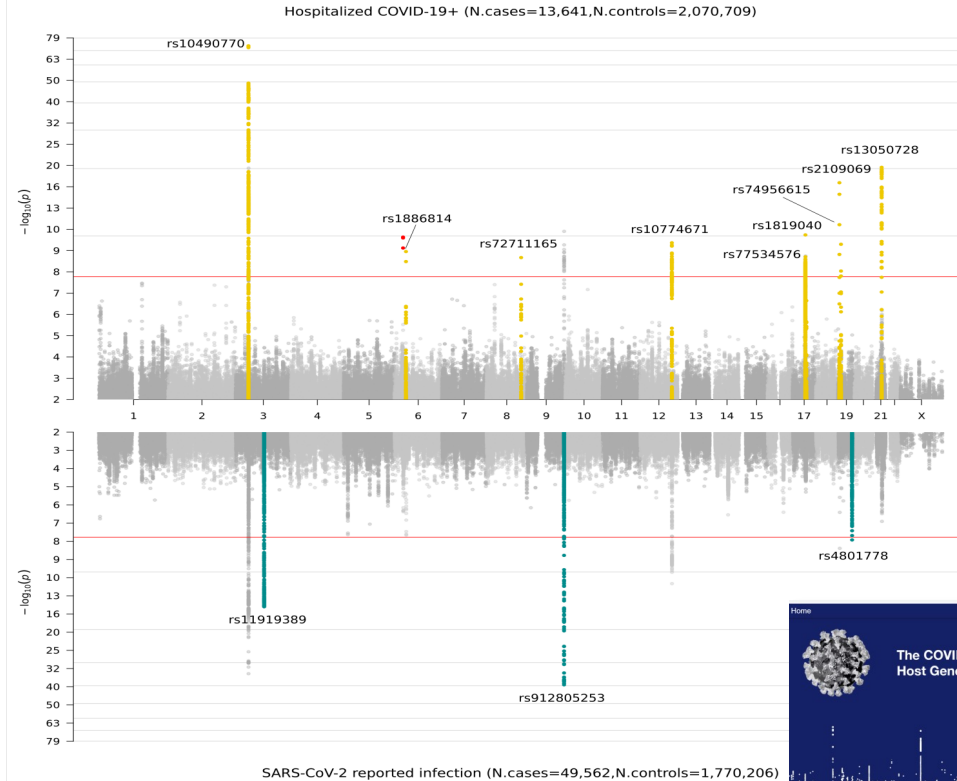
GENOTIPADO DE 3656 PACIENTES COVID+



- Applied Biosystems™ Axiom™ Spain Biobank Array (Thermo Fisher Scientific Inc.)
- >800K variantes genéticas
- Nodo Santiago, CEGEN
- CRD con >184 variables clínica (RedCap)

Manuscrito con Scourge ,en preparacion

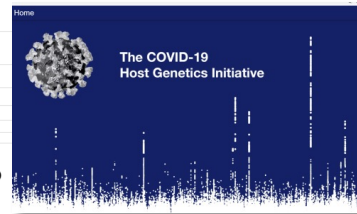




COVID-19 Host Genetics Initiative: 12 hits

Position	Hit	Locus
Chr3:45864732	rs10490770	<i>LZTFL1</i>
Chr3:101424458	rs11919389	<i>RPL24</i>
Chr6:41502683	rs1886814	<i>FOXP4</i>
Chr8:125336564	rs72711165	<i>TMEM65</i>
Chr9:136149500	rs912805253	<i>ABO</i>
Chr12:113357193	rs10774671	<i>OAS3</i>
Chr17:44219831	rs1819040	<i>KANSL1</i>
Chr17:47940666	rs77534576	<i>TAC4</i>
Chr19:4719443	rs2109069	<i>DPP9</i>
Chr19:10427721	rs74956615	<i>RAVER1</i>
Chr19:49370609	rs4801778	<i>PLEKHA4</i>
Chr21:34615210	rs13050728	<i>IFNAR2</i>

COVID-19 Host Genetics Initiative; Nature 2021



ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

Estudio replicación hits del consorcio HGI9 initiative (2364 pacientes ancestría Europea)

Posición	SNP	Locus	Alelo	No leve (1684) vs. Leve (680)	Crítico-Exitus (461) vs. Leve (680)	Crítico-Exitus (461) vs. Hosp. (1223)	Crítico-Exitus (461) vs. Resto (1903)	
Chr3:45864732	rs10490770	LZTFLI	C	0.002481	4.04e-05	0.003647	0.0002024	
Chr3:101424458	rs11919389	RPL24	C	0.5381	0.6891	0.4734	0.5883	
Chr6:41502683	rs1886814	FOXP4	No se imputo con buena calidad en nuestra cohorte					
Chr8:125336564	rs72711165	TMEM65	C	0.9439	0.7889	0.4777	0.5125	
Chr9:136149500	rs912805253	ABO	C	0.1238	0.7718	0.457	0.6212	
Chr12:113357193	rs10774671	OAS3	G	0.1598	0.159	0.3356	0.6106	
Chr17:44219831	rs1819040	KANSL1	A	0.001011	0.02466	0.865	0.3402	
Chr17:47940666	rs77534576	TAC4	T	0.6074	0.8644	0.9189	0.8065	
Chr19:4719443	rs2109069	DPP9	A	0.1307	0.1194	0.7597	0.4228	
Chr19:10427721	rs74956615	RAVER1	A	0.09675	0.2208	0.8417	0.854	
Chr19:49370609	rs4801778	PLEKHA4	T	0.9899	0.6905	0.7095	0.7114	
Chr21:34615210	rs13050728	IFNAR2	T	0.01186	0.008786	0.2284	0.07211	

FACTORES GENÉTICOS PRONOSTICOS DE TROMBOFILIA (2364 PACIENTES EUROPEOS)

Posición SNV	Locus	SNP (alelo)	Efecto	No Leves (1684) vs. Leves (680)	Críticos-Éxitus (461) vs. Leves (680)	Críticos-Éxitus (461) vs. Hospitalizados (1223)	Críticos-Éxitus (461) vs. Resto (1903)
I:169519049	Factor V Leiden	rs6025 (T)	Riesgo	0,83	0,87	0,54	0,63
II:46761055	Protrombina	rs1799963 (A)	Riesgo	0,11	0,05	0,7	0,41

Análisis ajustado por sexo, edad, centro y obesidad (p-values)

EBioMedicine 65 (2021) 103246



Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ebiom

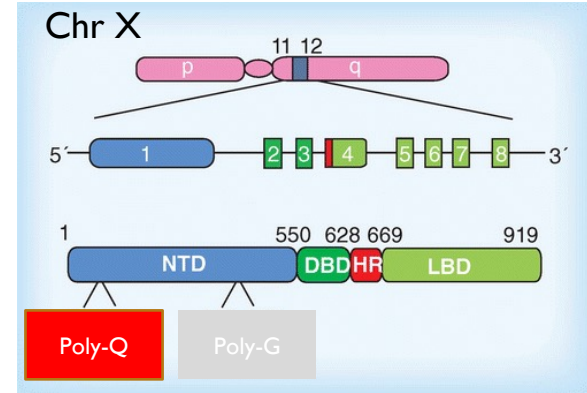


Research paper

Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males



Margherita Baldassarri^{a,b,1}, Nicola Picchiotti^{c,d,1}, Francesca Fava^{a,b,e}, Chiara Fallerini^{a,b}, Elisa Benetti^b, Sergio Daga^{a,b}, Floriana Valentino^{a,b}, Gabriella Doddato^{a,b}, Simone Furini^b, Annarita Giliberti^{a,b}, Rossella Tita^e, Sara Amitrano^c, Mirella Bruttini^{a,b,e}, Susanna Croci^{a,b}, Ilaria Meloni^{a,b}, Anna Maria Pinto^c, Nicola Iuso^{a,b}, Chiara Gabbi^f, Francesca Sciarra^g, Mary Anna Venneri^g, Marco Gori^{h,i}, Maurizio Sanarico^j, Francis P. Crawley^j, Uberto Pagotto^k, Flaminia Fanelli^k, Marco Mezzullo^k, Elena Dominguez-Garrido^l, Laura Planas-Serra^{m,n,o}, Agatha Schlüter^{m,n,o}, Roger Colobran^p, Pere Soler-Palacin^q, Pablo Lapunzina^{h,r}, Jair Tenorio^{h,r}, Aurora Pujol^{m,n,s}, Maria Grazia Castagna^t, Marco Marcelli^u, Andrea M. Isidori^g, Alessandra Renieri^{a,b,v,e}, Elisa Frullanti^{a,b,2}, Francesca Mari^{a,b,e,2}, Spanish Covid HGE, GEN-COVID Multicenter Study



Poly-Q >23 repeticiones asociado a gravedad

Table 2
PolyQ alleles correlation with COVID-19 outcome - males with age <60.

Males <60	PolyQ alleles		Marginal Row Totals
	<22	>23	
Cases	52 (59,1%)	36 (40,9%)	88 (48,1%)
Controls	71 (74,7%)*	24 (25,3%)	95 (51,9%)
Marginal Column Totals	123 (67,2%)	60 (32,8%)	183 (Grand Total)

* p-value (cases vs controls) =0.024

Table 3
Validation in Spanish cohort

Spanish validation (χ ²)	Males global		Marginal Row Totals
	≤22	≥23	
Cases	51 (43,6%)	66 (56,4%)	117 (74,1%)
Controls	27 (65,9%)*	14 (34,1%)	41 (25,9%)
Marginal Column Totals	78 (49,4%)	80 (50,6%)	158 (Grand Total)

* p-value (cases vs controls)=0.014 (Significant at p<0.05)

Estudio replicación en 1441 hombres COVID-19 +

Figure 1. Patients stratification according to COVID-19 severity.

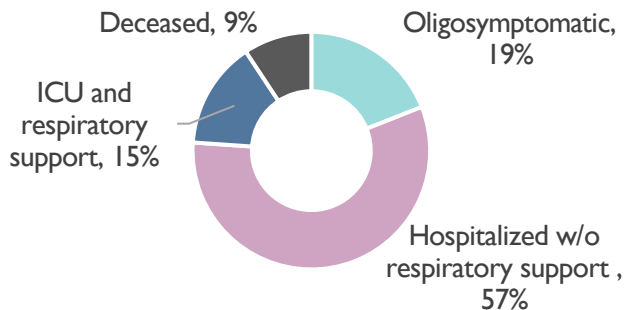


Table 1. PolyQ alleles of the androgen receptor in the STOP_Coronavirus cohort: distribution among severity categories.

Severity	Males (n=1441)		p-value	Males ≤60yo (n=682)		p-value	EUR males (n=1065)		p-value	EUR males ≤60yo		p-value
	≤22	≥23		≤22	≥23		≤22	≥23		≤22	≥23	
Oligosymptomatic w/o hospitalization	153 (56%)	120 (44%)	0.83	96 (56%)	76 (44%)	0.74	133 (58%)	98 (42%)	0.89	80 (57%)	60 (43%)	0.90
Hospitalized w/o respiratory support	464 (56%)	359 (44%)		206 (55%)	169 (45%)		346 (58%)	250 (42%)		117 (57%)	90 (43%)	
Hospitalized with respiratory support*	124 (59%)	85 (41%)		68 (58%)	49 (42%)		78 (57%)	58 (43%)		34 (58%)	25 (42%)	
Deceased	80 (59%)	56 (41%)		8 (44%)	10 (56%)		63 (62%)	39 (38%)		3 (43%)	4 (57%)	

Androgen receptor polyQ alleles and COVID-19 severity in European men: a replication study. R López-Rodríguez et al; 2021 (under review ID-741224 *Frontiers in Medicine*)

Identificación de marcadores genéticos del paciente, asociados al curso evolutivo (gravedad/progresión) de COVID-19

Factores de riesgo-susceptibilidad (caso-control)

GWAS Genes Candidatos

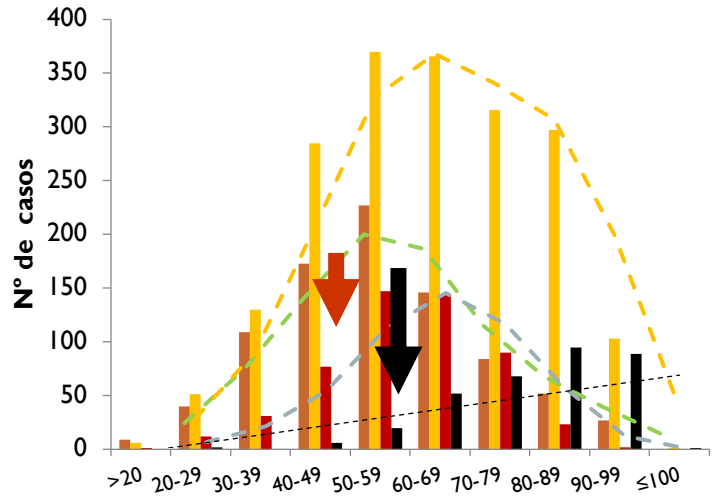


IP: Ángel Carracedo

Factores monogénicos (fenotipos seleccionados)

WES WGS (en proceso)





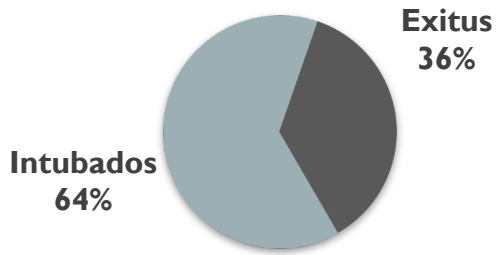
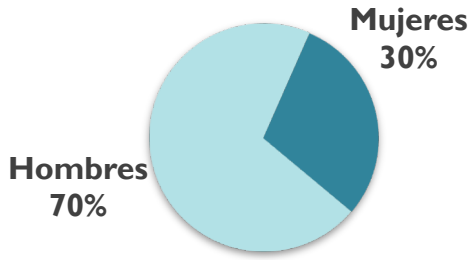
CRITERIOS: pacientes críticos/éxitus, jóvenes

44 pacientes de procedencia europea

■ Asintomatico_Leve
 ■ Hospitalizado
 ■ Crítico
 ■ Exitus

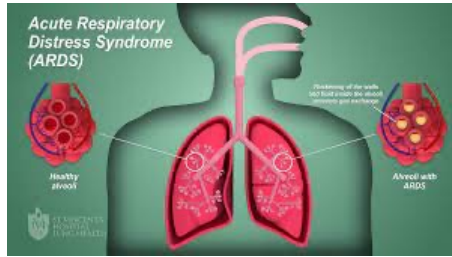
IIS-FJD HUVA H120

	IIS-FJD	HUVA	H120
Intubados ≤ 50 años	16	6	6
Exitus ≤ 60 años	13	1	2
	29	7	8



ANÁLISIS mediante paneles de genes y Pipeline bioinformática FJD:

- 1) Panel FJD (genes candidatos de gravedad: ruta del Interferón, genes inmunodeficiencias, genes rutas vasculares y angiogénicas)
- 2) Panel COVID-19 (Panel_App)
- 3) Panel GLOWgenes



WGS de 350 patients
(selección de fenotipos extremos)

STOP-Coronavirus

Casos seleccionados IIS-FJD HUVA H120

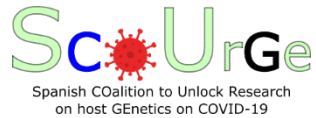


63

40

23

-



Spanish COalition to Unlock Research
on host GENetics on COVID-19

IP: Ángel Carracedo

WGS: Pablo Lapunzina

	Total	H	M	Rango edad	Gravedad	Europeos
IIS FJD	40	31	9	24, 69	CRITICO, EXITUS	39
HUVAM	23	16	7	47, 66	MODERADO, CRITICO, EXITUS	23

Estudio en proceso

Se replican asociaciones:

- Datos demográficos conocidos: Sexo masculino, **edad**
- Comorbilidades: HTA, Obesidad, Diabetes, Enf. CV, Enf Respiratoria, otras...

Asociaciones Genéticas (GWAS) (en nuestra cohorte de europeos caucásicos)

SE CONFIRMAN **LZTFL1 /FYCO1, KANSL1, IFNAR2**

Asociación a genes /variables candidatas:

NO SE ASOCIA *F V Leyden, Protrombina*

NO SE REPLICAN *Receptor Androgénico*

Factores monogénicos (WES): (<60a éxitus; <50a críticos) **5/44 AD, XL ; 22 variantes AR (10/44 pacientes monoalélicos)**

SE REPLICAN: *Genes inmunodeficiencias, inflamación,*

OTROS: *trombofilia, n-glicosilación*

INVESTIGADORES

Carmen Ayuso
Javier Ruiz Hornillos
Encarna Guillen
Estella Paz

Adquisición y análisis de datos clínicos/genómicos

Berta Almoguera
Marta Cortón
Rosario Lopez
Marta del Pozo
Pablo Minguez (Bioinf)
Antonio Herrero (Sist/BigData)
Juan Carlos Taracido (Sist/BigData)
Ignacio Mahillo (Bioestad)
Lucia Llanos (CEIm, Unidad EECC)
Sandra Zazo (Biobanco)

CENTROS

HUFJD, Madrid
HUIE, Madrid
HCUVA, Murcia
HUI2 Oct, Madrid

IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
ISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid
IISFJD, Madrid

Investigadores Clínicos

4 hospitales

Personal de Biobancos

4 hospitales

Personal técnico de laboratorio IIS-FJD

IP: Ángel Carracedo
Pablo Lapunzina
Inés Quintela
Raquel Cruz
Miguel López de Heredia



ISCIII. Fondo COVID