



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Estudo da variación xenética común  
compartida entre esquizofrenia e COVID-19  
grave**

**Estudio de la variación genética común  
compartida entre esquizofrenia y  
COVID-19 grave**

**Study of genetic common variation shared  
between schizophrenia and severe COVID-  
19**

**Autora:** Carmen Freire Facal

**Titor:** Ángel Carracedo Álvarez

**Cotitor 1:** Javier Costas Costas

**Cotitor 2:** Fernando Facal Molina

**Departamento:** Departamento de  
Ciencias Forenses, Anatomía Patolóxica,  
Xinecoloxía e Obstetricia e Pediatría

Xuño 2021



# ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	3
1.1.	RESUMO.....	3
1.2.	ABSTRACT.....	4
2.	INTRODUCCIÓN .....	5
2.1.	COVID-19 .....	5
2.1.1.	Definición y epidemiología.....	5
2.1.2.	Factores pronósticos.....	5
2.1.3.	Genética de la COVID-19 grave .....	6
2.2.	ESQUIZOFRENIA .....	7
2.2.1.	Definición y epidemiología.....	7
2.2.2.	Comorbilidades somáticas y mortalidad .....	9
2.2.3.	Genética de la esquizofrenia.....	9
2.3.	RELACIÓN ESQUIZOFRENIA Y COVID-19 .....	10
2.3.1.	Efecto de la pandemia en las descompensaciones de la patología mental.....	10
2.3.2.	Esquizofrenia como factor de riesgo a COVID-19 grave.....	11
2.3.3.	Genética e inmunidad en esquizofrenia y COVID-19 grave .....	12
2.4.	ESTIMAS DE RIESGO POLIGÉNICO (PRS, del inglés <i>Polygenic Risk Score</i> ) .....	13
2.4.1.	Definición y utilidad actual .....	13
2.4.2.	PRS en COVID-19.....	13
2.4.3.	PRS en esquizofrenia .....	14
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	15
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4.1.	MUESTRA DESCUBRIMIENTO .....	16
4.2.	MUESTRA DIANA.....	16
4.3.	ESTIMA DE RIESGO POLIGÉNICO .....	16
4.4.	REGRESIÓN LOGÍSTICA .....	17
5.	RESULTADOS .....	18
5.1.	FLUJO DE SNPs DE LA MUESTRA DESCUBRIMIENTO.....	18
5.2.	RESULTADO PRINCIPAL .....	18
5.3.	SUBANÁLISIS TRAS ELIMINAR LOS SNPs DEL HLA .....	19
5.4.	SUBANAÁLISIS SÓLO DE MUESTRAS EUROPEAS .....	20
6.	DISCUSIÓN.....	22
7.	CONCLUSIONES .....	24
8.	AGRADECIMIENTOS .....	25
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	26

## **1. RESUMEN**

La COVID-19 es una nueva enfermedad causada por un virus de ARN llamado SARS-CoV-2, cuya gravedad varía desde casos asintomáticos, pasando por otros que requieren cuidados intensivos hasta incluso la muerte. Entre los factores de riesgo relacionados con su severidad destacan la edad avanzada o las enfermedades cardiovasculares y respiratorias. La esquizofrenia es un trastorno mental que causa un profundo impacto en el individuo y en la sociedad. Además, estos pacientes tienen una menor esperanza de vida que la población general debido, sobre todo, a la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado que tienen más riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Investigaciones recientes parecen demostrar una relación entre factores genéticos y el riesgo a desarrollar una mayor gravedad de la nueva enfermedad. En este trabajo se pretende estudiar la hipótesis de una variación genética común compartida entre la esquizofrenia y la COVID-19 grave como explicación a la mayor prevalencia de la infección en pacientes con el trastorno mental. Como alternativa, ésta se puede deber a otros factores de riesgo no genéticos compartidos, como podrían ser los factores de riesgo cardiovascular. Para ello, se plantea un estudio de estima de riesgos poligénicos o PRS (del inglés, *polygenic risk score*), utilizando como *muestra descubrimiento* el GWAS (del inglés, *genome-wide association study*) más grande hasta la fecha de gravedad por COVID-19 y como *muestra diana*, 505 casos de esquizofrenia y 736 controles del Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, esquizofrenia, genética, estudios de asociación del genoma completo (GWAS), estimación del riesgo poligénico (PRS), antígeno leucocitario humano (HLA).

### **1.1. RESUMO**

A COVID-19 é unha nova enfermidade causada por un virus de ARN chamado SARS-CoV-2, cuxa gravidade varía dende casos asintomáticos, pasando por outros que requiren coidados intensivos ata incluso a morte. Entre os factores de risco relacionados coa súa severidade destacan a idade avanzada ou as enfermidades cardiovasculares e respiratorias. A esquizofrenia é un trastorno mental que causa un profundo impacto no individuo e na sociedade. Ademais, estes pacientes teñen unha menor esperanza de vida que a poboación xeral debido, sobre todo, á maior prevalencia de enfermidades cardiovasculares. Observouse que teñen máis risco de desenvolver COVID-19 grave. Investigacións recentes parecen demostrar unha relación entre factores xenéticos e o risco de desenvolver unha maior gravidade da nova enfermidade. Neste traballo preténdese estudar a hipótese dunha variación xenética común compartida entre a esquizofrenia e a COVID-19 grave como explicación á maior prevalencia da infección en pacientes co trastorno mental. Como alternativa, esta pódese deber a outros factores de risco non xenéticos compartidos, como poderían ser os factores de risco cardiovascular. Para iso, propónse un estudo de estima de riscos polixénicos ou PRS (do inglés, *polygenic risk score*), utilizando como *mostra descubrimiento* o GWAS (do inglés, *genome-wide association study*) máis grande ata a data de gravidade por COVID-

19 e como *mostra diana*, 505 casos de esquizofrenia e 736 controis da Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, esquizofrenia, xenética, estudos de asociación do xenoma completo (GWAS), estimación do risco polixénico (PRS), antígeno leucocitario humano (HLA).

## **1.2. ABSTRACT**

COVID-19 is a new disease caused by an RNA virus called SARS-CoV-2, whose severity goes from people with no symptoms through others who require intensive care to even death. We know some risk factors associated to its severity such as advanced age or cardiovascular and respiratory diseases. Schizophrenia is a mental disorder that causes a deeply impact on the individual and society. Moreover, these patients have less life expectancy than the general population because of a higher prevalence of cardiovascular disease. It has been analyzed that patients with schizophrenia have an increased risk of suffering severe COVID-19. Recent investigations suggest a relationship between genetic factors and the risk of developing a severe disease. In this study, we pretend to evaluate the hypothesis of a common genetic variation shared between schizophrenia and severe COVID-19 as an explanation of the higher prevalence of the infection in patients with this mental disorder. An alternative hypothesis is that it can be due to other non-genetic factors shared between both diseases such as cardiovascular risk factors. Therefore, a study of estimation polygenic risk score (PRS) is proposed, using as a discovery sample, the largest genome-wide association study (GWAS) to date of severe COVID-19 and as a target sample, 505 cases of patients with schizophrenia and 736 controls of Santiago de Compostela's sanitary area.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, schizophrenia, genetics, genome-wide association study (GWAS), polygenic risk score (PRS), human leukocyte antigen (HLA).

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. COVID-19**

#### **2.1.1. Definición y epidemiología**

En marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara pandemia mundial la nueva enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 conocida como COVID-19.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de la familia de los *coronaviridae*, una familia ya conocida previamente y que consta de siete tipos de virus que pueden causar enfermedad en el ser humano. Concretamente el SARS-CoV-2 es un *betacoronavirus*.

De los siete tipos de coronavirus responsables de patología en el ser humano, cuatro son causantes de infecciones de la vía aérea superior y los tres restantes son de un tipo más severo que pueden acabar causando infecciones en la vía aérea inferior y, por tanto, un síndrome de estrés respiratorio agudo (SDRA) e incluso la muerte. Éstos últimos tuvieron una gran relevancia epidemiológica ya que causaron importantes epidemias a lo largo de los últimos años, llevándose la vida de numerosas personas. Fueron el SARS-CoV (2002), MERS-CoV (2012) y el SARS-CoV-2 (2019).

La principal hipótesis hoy en día es que la pandemia por SARS-CoV-2 comenzó en un mercado de animales vivos en Wuhan (China) en diciembre de 2019. La evidencia hasta el momento actual indica que el origen más probable se encuentra en los murciélagos como el reservorio original.

Del SARS-CoV-2 sabemos que puede entrar a las células humanas gracias al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), localizado en las membranas de las células de diversos órganos como el pulmón, el riñón o el corazón. La transmisión de la COVID-19 se produce principalmente a través de microgotas que se generan cuando una persona habla, tose o estornuda, por lo tanto, el contagio se produce por contacto directo a menos de un metro con otra persona que esté infectada. Es posible también una transmisión respiratoria mediante aerosoles en lugares mal ventilados y menos probable el contagio por contacto con superficies.

El período medio de incubación es de 3 días, aunque hay algunos casos en los que se reportaron hasta 24 días. Diversos estudios parecen concluir que el índice de reproducción,  $R_0$ , se sitúa en torno a 2,7, algo más alto que el de la gripe. (1)

#### **2.1.2. Factores pronósticos**

La COVID-19 puede manifestarse en los distintos pacientes con diferentes niveles de gravedad, pudiendo ir desde casos asintomáticos hasta provocar la muerte. Así, se clasifican como:

Asintomáticos, sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Pacientes con síntomas leves como fiebre, tos o cefalea que pasan la enfermedad en su domicilio sin desarrollar ninguna complicación grave.

Pacientes que acaban desarrollando un cuadro de neumonía que requiere ingreso en una planta hospitalaria.

Pacientes más graves que desarrollan un cuadro de neumonía complicada que requieren un ingreso en UCI por un SDRA para un mejor soporte ventilatorio, pudiendo terminar desarrollando una disfunción multiorgánica que acabe ocasionando la muerte del paciente.

Por suerte, la mayoría de las personas cursará con una enfermedad leve o incluso asintomática. Se estima que el porcentaje de pacientes con enfermedad grave o muy grave se sitúa entre el 3,4% y el 11%. El desarrollar un fenotipo u otro de la enfermedad dependerá de diferentes factores de riesgo presentes en los pacientes. Hay múltiples estudios sobre este aspecto, llegando a la conclusión de que, entre los factores de riesgo no modificables para desarrollar una enfermedad grave que requiera ingreso, se encuentran la edad como factor principal (siendo los mayores de 65 años los de más riesgo) y el sexo (siendo los varones los más afectados). Dentro de los factores de riesgo modificables, los más frecuentes y significativos serían el índice de masa corporal (IMC) elevado, la hipertensión arterial y la diabetes. (2)

### **2.1.3. Genética de la COVID-19 grave**

Se están haciendo numerosos estudios para entender la influencia de la genética en la variación interindividual de la gravedad por COVID-19. De entre ellos, son de importancia para este Trabajo de Fin de Grado los estudios GWAS (*genome-wide association study*). Por eso, debemos definir en qué consisten.

Un GWAS es un estudio de asociación de casos y controles en el que se analiza el genoma de los sujetos. Consta de una muestra de casos, que serían el grupo que padece la enfermedad o rasgo a estudio, y una muestra de controles, que serían los sujetos sanos. Está dirigido a detectar variantes en loci genómicos que se pueden asociar con determinadas enfermedades: cardiovasculares, metabólicas o trastornos psiquiátricos entre otras. Las variantes que estudia el GWAS son en concreto los llamados polimorfismos comunes de un solo nucleótido (SNPs). Es decir, la sustitución de un nucleótido por otro. Sin embargo, para que se considere un polimorfismo debe estar presente en al menos un 1% de la población.

Estos polimorfismos se asocian con otras del genoma a través del desequilibrio de ligamiento, que consiste en la asociación no azarosa entre alelos de diferentes loci. Es decir, que estos SNPs se pueden heredar asociados como un “bloque”. Cuanto más juntos estén en el genoma, más probabilidades hay de que esto suceda.

Estos SNPs son detectados gracias a los *chips* o *microarrays*, capaces de reconocer fragmentos de ADN.

Como se analizan millones de SNPs, para que el GWAS tenga mayor poder estadístico y los resultados no se vean tan influidos por el azar con el riesgo de cometer un error tipo I, se necesita un valor de  $p$  más exigente de lo habitual. Este valor será  $p < 5 \times 10^{-8}$ .

Los resultados de los GWAS han demostrado que las variantes en muchos loci del genoma están asociadas con la susceptibilidad de padecer o no la enfermedad a estudio. Ahora bien, estas variaciones no son necesarias ni suficientes, ya que su efecto es muy pequeño. En cualquier caso, nos sirven para conocer y entender más la fisiopatología de la enfermedad. Resumiendo, un GWAS es un diseño para detectar asociaciones con variantes que son comunes en la población. (3)

Una vez definido lo que es un GWAS, podemos volver a centrarnos en los estudios sobre la COVID-19, entre los que destaca el consorcio *Host Genetics Initiative*, que nace como una iniciativa global para buscar la variación genética común responsable de la diferencia interindividual en la susceptibilidad y gravedad a la infección por el virus SARS-CoV-2. Lo forman estudios de diferentes países de distintos continentes, siendo la mayor parte de las muestras de origen europeo (4). Dicho consorcio publicó los primeros datos de un GWAS en junio del 2020 tratándose de 1.980 casos con diagnóstico de COVID-19 grave (definido como la necesidad de ventilación mecánica) y 2.381 controles de origen español e italiano. El GWAS descubrió dos loci (Chr3p21.31 y Chr9q34.2) asociados de forma significativa con la COVID-19 grave. El locus del cromosoma 3 podría corresponder a seis genes diferentes (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* y *XCR1*). Aún no se ha dilucidado a cuál de ellos pertenece la asociación significativa. Algunos de ellos son buenos candidatos, bien por su alta expresión en pulmón (como *LZTFL1*) o por relacionarse funcionalmente con ACE2 (como *SLC6A20*), puerta de entrada del SARS-CoV-2 en el ser humano (5). El locus en el cromosoma 9 corresponde al grupo sanguíneo AB0, respaldando el resultado de estudios previos que encontraban la pertenencia al grupo sanguíneo A como un factor de riesgo a presentar COVID-19 grave y el grupo sanguíneo 0 como un factor protector (6). El consorcio *Host Genetics Initiative* continúa aumentando el tamaño de sus estudios. Hasta la fecha no ha publicado nuevos artículos con GWAS más grandes, pero los resultados son publicados online ([Home \(covid19hg.org\)](http://Home(covid19hg.org))). En el momento de realización de este Trabajo de Fin de Grado (febrero 2021) el GWAS sobre COVID-19 grave más grande publicado en la página online mencionada consiste en 5.582 casos de COVID-19 grave y 709.010 controles de gente que no ha padecido un COVID-19 grave pero en los que no se ha estudiado si habían pasado una forma leve de la enfermedad. Dicho GWAS encontró 9 asociaciones significativas en loci independientes entre ellos.

## **2.2. ESQUIZOFRENIA**

### **2.2.1. Definición y epidemiología**

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico que causa un profundo impacto en el individuo y en la sociedad. Se caracteriza por una psicopatología heterogénea entre la que se incluyen alternaciones del pensamiento, de la conducta y del lenguaje. (7) Durante mucho

tiempo se clasificaron los síntomas de la esquizofrenia en positivos y negativos. Actualmente se tienden a clasificar en 4 grupos:

Los síntomas positivos, también llamados síntomas psicóticos, se caracterizan por una pérdida de contacto con la realidad. Éstos tienen un curso breve, suelen ser agudos y tienden a remitir bien con el tratamiento farmacológico. Son ejemplos de estos síntomas las alucinaciones, los delirios y las conductas extrañas o desorganizadas.

Los síntomas negativos, también llamados síntomas deficitarios, se caracterizan por una pérdida de las propiedades normales del funcionamiento psicológico, que se deteriora por la enfermedad. Pueden ser crónicos y estables en el tiempo, estando asociados a efectos a largo plazo en la función social y son más resistentes al tratamiento. Son ejemplos el aplanamiento afectivo, la abulia y la apatía.

Los síntomas cognitivos están relacionados con los déficits de la memoria ya sea inmediata, a corto o a largo plazo. También con la manera de procesar la información, con la capacidad de concentración o con la ejecución de tareas.

Los síntomas afectivos y de ansiedad son los relacionados con la tristeza, anhedonia o disforia. (8)

Toda esta variedad de síntomas hace que su diagnóstico no sea tarea sencilla. El diagnóstico de la esquizofrenia está basado en los síntomas observados en la clínica, no existe ningún test ni biomarcador que lo facilite. Para unificar el diagnóstico de la enfermedad se utilizan manuales derivados de un consenso entre médicos. Estos son el DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013) y la CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, 2018). Así, por ejemplo, según la guía DSM-V, se considera que, para hablar de esquizofrenia, los síntomas deben estar presentes durante un período superior a 6 meses, pasando por diferentes fases que incluyen prodrómica, psicosis aguda y fase residual. Los síntomas psicóticos deben durar al menos un mes (o menos si se trató con éxito) y debe haber una clara repercusión en los planos social, laboral o académico que afecte al paciente.

Como mencionamos anteriormente, se distinguen tres fases: la fase prodrómica, la psicótica y la residual.

La fase prodrómica es aquella en la que se pueden encontrar ciertos cambios en la personalidad del paciente, la mayoría de las veces sutiles, con abandono de actividades sociales, retraimiento o irritabilidad.

La fase psicótica o brote es aquella que aparece de forma más o menos rápida en la que se pueden observar alteraciones del pensamiento como los delirios. Son también frecuentes alteraciones en la percepción como las alucinaciones, siendo las más características las de tipo auditivo.

Por último, la fase residual aparece una vez se ha resuelto el brote. Consiste en alteraciones de la afectividad y retraimiento social que pueden quedar como secuela en el individuo.

El primer episodio suele ocurrir en la adolescencia o en la edad adulta, con un inicio más temprano en varones y también con peor evolución. Se estima que la esquizofrenia tiene una prevalencia algo menor de un 1% en la población general.

Recientemente se han publicado algunos metaanálisis que sugieren que sí existen factores de riesgo ambientales para desarrollar la enfermedad. Se ha estudiado durante décadas cómo factores medioambientales pueden influir en ella. Por ejemplo, ciertas toxas que pueden estar presentes en el neurodesarrollo durante el embarazo tales como infecciones maternas, estrés, deficiencias nutricionales y otras complicaciones. También se ha podido observar cierta asociación con factores socioeconómicos, problemas en la infancia, edad de los progenitores y consumo de cannabis. De todas formas, ninguno de estos factores es determinante para el desarrollo de la enfermedad.

Además de los factores ambientales mencionados, la genética tiene un papel fundamental en la etiología de la esquizofrenia, punto que trataremos más adelante. (7) (9)

### **2.2.2. Comorbilidades somáticas y mortalidad**

Los pacientes con esquizofrenia tienen una mayor mortalidad que la población general. Su expectativa de vida es más corta, disminuyendo aproximadamente en 20 años respecto al resto de la población y afectando a todos los grupos de edad. Se ha visto que principalmente las situaciones de mayor riesgo son ser varón, ser soltero y pertenecer a clases sociales bajas.

El suicidio contribuye de forma importante a este exceso de mortalidad. Sin embargo, la mayor parte lo ocupan las causas naturales (10), representando hasta los 2/3 de este incremento. Su distribución es similar a la de la población general. La primera causa son las enfermedades cardiovasculares, en las que influyen factores como la dieta, el hábito tabáquico, la hipertensión arterial o la dislipemia (con una prevalencia mayor en estos pacientes). Además, un porcentaje alto de las personas que sufren esquizofrenia fuman tabaco, y muchos consumen además alcohol y otras drogas. (11) Existen otros factores que contribuyen al aumento de peso además del estilo de vida, como son los síntomas afectivos y ciertos medicamentos utilizados en el tratamiento.

Una explicación alternativa sería la debida a un envejecimiento acelerado, teoría según la cual los cambios fisiológicos del envejecimiento ocurrirían a una edad más temprana en pacientes con esquizofrenia. Un estudio encontró una discrepancia de hasta 20 años que, si atendemos a la reducción de la expectativa de vida, concuerda con ese desequilibrio de 20 años que mencionamos anteriormente. Por ello es importante atender a los diversos factores de riesgo e incidir sobre ellos para poder actuar lo antes posible y así disminuir el exceso de mortalidad en estos pacientes. (10)

### **2.2.3. Genética de la esquizofrenia**

En cuanto a la genética de la esquizofrenia, se sabe que es un trastorno mental altamente hereditario, estimándose una heredabilidad en torno a un 80%. (9) Es decir, el riesgo de desarrollar la enfermedad depende más de los genes que del ambiente. Al igual que el GWAS de la COVID-19, un GWAS de esquizofrenia busca variantes comunes a lo largo de todo el genoma que confieren un efecto pequeño a nivel individual, pero sumatorio en el desarrollo de la enfermedad.

Los estudios de genética de la esquizofrenia han ido avanzando rápidamente, haciendo importantes descubrimientos. Para tener un GWAS potente se requieren miles de sujetos, de ahí que la colaboración internacional sea parte esencial en estos avances para contar con tamaños muestrales importantes, que hagan que los descubrimientos consten de una gran potencia. El GWAS más importante en salud mental conocido hasta la fecha fue realizado por el *Psychiatric Genomics Consortium* (PGC), cuyos datos sobre esquizofrenia provienen de muchas instituciones de todo el mundo. (9) En él se encontraron 128 asociaciones significativas en 108 loci diferentes a lo largo de todo el genoma ligadas a la esquizofrenia. Entre los hallazgos encontrados, hay que hacer especial mención a la asociación con el gen *DRD2*, que codifica para el receptor D2 de la dopamina, implicado en la neurotransmisión dopaminérgica. Esto es importante porque este receptor es la diana terapéutica principal de los medicamentos antipsicóticos usados en la esquizofrenia. Además, apoya una de las principales hipótesis fisiopatológicas de la enfermedad. (12)

También se encontraron variantes comunes en vías asociadas con la función inmune, lo que sugiere un cierto papel de la inmunidad en la esquizofrenia. De hecho, el locus más significativo del GWAS mencionado se encuentra en la región del antígeno leucocitario humano (HLA), en el cromosoma 6, apoyando esta hipótesis.(9). Dado el alto desequilibrio de ligamiento en esta zona del ADN es difícil conocer el gen responsable de dicha señal tan significativa. Un estudio encontró una variante en el complemento, concretamente en la fracción C4, como probable responsable, al menos en parte de dicha señal en el GWAS mencionado. Esta fracción se estudió en un pequeño grupo de sujetos con la enfermedad, observándose que estaba más elevada con respecto a la población general. Se demostró también que el C4A está presente en las neuronas y sinapsis, por lo que se postuló que un número elevado de éste podría aumentar la poda sináptica, provocando así un descenso en el número de sinapsis que, de hecho, se ha observado en pacientes con esquizofrenia. (13)

## **2.3. RELACIÓN ESQUIZOFRENIA Y COVID-19**

### **2.3.1. Efecto de la pandemia en las descompensaciones de la patología mental**

La pandemia por la enfermedad COVID-19 ha tenido un impacto sin precedentes en la población mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y diversos organismos gubernamentales recomiendan una serie de medidas para contener la expansión del virus. Entre ellas se encuentran el lavado de manos, la distancia interpersonal y el aislamiento social, que puede llegar en algunos casos a confinar a las personas en sus casas, permitiendo la salida a la calle únicamente para la realización de tareas esenciales.

Estos esfuerzos están generando en la población mundial efectos psicológicos adversos tales como miedo, ansiedad o preocupación, además del impacto sobre la salud física derivado de una disminución de la actividad, un empeoramiento en la dieta o una menor exposición a la luz solar, entre otros.

La asociación de psicosis y factores de riesgo psicosociales tales como eventos estresantes (como podría ser la situación derivada de la pandemia) está siendo estudiada, sugiriendo que puedan ser un importante factor de riesgo tanto en el inicio como en las exacerbaciones de las enfermedades psicóticas. (14) Centrándonos en la esquizofrenia, se puede decir que la pandemia influye de muchas formas en estos pacientes, modificando el riesgo de contagio por SARS-CoV-2 o una mayor probabilidad de desarrollar un empeoramiento en su salud mental debido a la aparición de posibles brotes. Por ejemplo, la esquizofrenia se caracteriza por una capacidad disminuida para la toma de decisiones y, como consecuencia, es probable que no adopten ni se adhieran a las medidas necesarias para evitar el contagio individual, incrementándose con ello el riesgo de contraer la COVID-19.

Se sabe que los individuos con esquizofrenia tienen menores y peores relaciones sociales que la población general. El apoyo social se ha asociado a mayores tasas de recuperación e integración en la comunidad, incluyendo las interacciones cotidianas como, por ejemplo, las que se dan en la farmacia, en el supermercado o en el bar. Es por eso por lo que la distancia social supone un efecto negativo para la evolución del trastorno.

Además, la infección por SARS-CoV2 por sí misma puede exacerbar los síntomas positivos de la esquizofrenia, ya que se ha visto que los coronavirus pueden estar asociados con síntomas psicóticos a través de diferentes mecanismos inmunológicos. (15) El tratamiento de la COVID-19 también podría estar relacionado, ya que incluye altas dosis de corticoides para modular la inflamación, conocidos ya por ser un desencadenante de síntomas psicóticos. (14)

### **2.3.2. Esquizofrenia como factor de riesgo a COVID-19 grave**

Diversos estudios sugieren que la esquizofrenia aumenta el riesgo de morir por el virus SARS-CoV-2, probablemente debido a su asociación con otras enfermedades tales como las cardiovasculares o las respiratorias, entre otras, que a su vez son factores de riesgo para padecer COVID-19 grave.

Un estudio de cohortes retrospectivo con una muestra de 51.078 pacientes mostraba que los individuos con esquizofrenia eran significativamente más propensos a ser hospitalizados por COVID-19 con una OR de 2,13 (IC95% 1,62-2,81) y tres veces más susceptibles de morir por la enfermedad (OR 3,14 IC95% 1,34-7,36) en comparación con los controles. Incluso después de ajustarlos por diversos factores sociodemográficos como el estado civil, socioeconómico o tabaquismo, seguían siendo significativos. Sin embargo, en este mismo estudio, al contrario de la hipótesis que se planteaba inicialmente, se encontró que los individuos que padecían esquizofrenia tenían menos riesgo de recibir un resultado positivo en la PCR diagnóstica que los que no padecían esta enfermedad (OR 0,64 IC95% 0,57-0,71). (16) Aunque otros estudios encuentran lo contrario. (17) (18)

Otro estudio de cohortes realizado en Francia entre febrero y junio del 2020 con un total de 50.750 sujetos también encontró este exceso de mortalidad entre los pacientes con esquizofrenia con una OR de 1,30 (IC95% 1,08-1,56). Sin embargo, también se observó una disminución en la tasa de admisión en la UCI (OR 0,75 IC95% 0,62-0,91). (19)

Más tarde, en un comentario a un artículo que hablaba de la mortalidad aumentada en estos pacientes, se comentaba que esta relación podría no ser cierta y que incluso padecer esquizofrenia podría ser un factor protector frente al nuevo virus respiratorio. El comentario hablaba de que los pacientes con esquizofrenia tienen mayores niveles de anticuerpos contra el coronavirus en comparación con los controles no afectados. Se postula que podría ser así por la mayor exposición a patógenos en el período prenatal y postnatal (que se sugirió como posible mecanismo etiológico para padecer esquizofrenia). Otra posible explicación al factor protector sería que estos pacientes cuentan con niveles más altos de angiotensina II producida por la ACE, reduciendo la carga viral que entra en el organismo (ya que el virus entra mediante los receptores de ACE II especialmente a un pH bajo, y la angiotensina II produce una alcalinización del mismo). (20)(21)

### **2.3.3. Genética e inmunidad en esquizofrenia y COVID-19 grave**

Genéticamente, la COVID-19 y la esquizofrenia comparten ciertas asociaciones que podrían ser útiles a la hora de explicar la relación entre ambos, como es el HLA, que es una región del genoma humano situada en el cromosoma 6 que tiene una gran importancia en cuanto al riesgo de padecer diversas enfermedades. Se le ha relacionado con numerosas enfermedades infecciosas, incluidas las causadas por virus de ARN como el SARS-CoV-2.

En el GWAS de COVID-19 se identificó un alelo del HLA, el HLA-B\*15:03, como un alelo ampliamente protector frente a la COVID-19. Relacionado con la inmunidad frente a este virus también se encontró el HLA-B\*46:01, aunque en este caso, siendo un factor de riesgo y generando una respuesta inmune más débil y, por tanto, un riesgo mayor a desarrollar síntomas graves (con una p-valor de 0,008 en una muestra de población asiática). Otro hallazgo importante es el relacionado con el gen *SLC6A20*, que codifica una proteína transportadora que interactúa con el ACE2 conocida como la puerta de entrada del coronavirus en el cuerpo humano. (22)

En el GWAS de esquizofrenia más grande publicado hasta la fecha (el del PGC de 2014), la región más significativa es la del HLA. Actualmente, ya está disponible online pero no publicado un GWAS del mismo consorcio con un tamaño muestral el doble de grande tanto en casos como controles. En él, se encuentran asociaciones comunes hasta en 270 loci diferentes en comparación con los 108 loci que se informaron en el GWAS del 2014. Entre ellas cabe destacar las que se encuentran en los genes que codifican para la enzima ACE (que como dijimos anteriormente, es la puerta de entrada del virus SARS-CoV-2) y también para el *IRF3*, que desempeña un papel importante en la respuesta innata contra los virus. (23)

Debemos recordar que ya en el GWAS publicado en el año 2014 se encontraron fuertes asociaciones con genes que desempeñan funciones inmunes importantes y que los estudios

epidemiológicos han insinuado durante mucho tiempo el papel de la disregulación inmunológica en la patogenia de la esquizofrenia (como por ejemplo las infecciones víricas durante el embarazo), por lo que los hallazgos revelados en los estudios GWAS van a favor de esta hipótesis. Esto podría justificar una posible relación genética entre la esquizofrenia y la respuesta a infecciones por virus (7), como lo sería el SARS-CoV-2.

## **2.4. ESTIMAS DE RIESGO POLIGÉNICO (PRS, del inglés *Polygenic Risk Score*)**

### **2.4.1. Definición y utilidad actual**

La identificación de variantes genéticas de una enfermedad ha sido uno de los mayores objetivos durante décadas como mecanismo para entender mejor las diferentes etiologías que las causan. Actualmente, los avances en tecnología nos han permitido sistematizar el análisis de variantes a lo largo de todo el genoma, permitiéndonos conocer la asociación con diferentes rasgos fenotípicos.

En los GWAS se valora con cada SNP si existe asociación con el rasgo fenotípico, siendo ésta la diferencia entre las frecuencias del alelo entre los casos y controles de la enfermedad a estudio. Cada SNP de riesgo a una enfermedad, generalmente, tiene un efecto pequeño. A la suma ponderada por su efecto de los SNPs de riesgo se le llama estima de riesgo poligénico o PRS del inglés *Polygenic Risk Score*. Todos los individuos de la población portan variantes con algún riesgo para desarrollar la enfermedad, además de la exposición a factores de riesgo no genéticos y, sin embargo, la mayoría de los individuos no están afectados de tales enfermedades. Esto quiere decir que la enfermedad surge únicamente cuando se supera el umbral de la carga de riesgo al sumarse los factores genéticos y ambientales. Por eso, se hace necesario el desarrollo de una escala que permita cuantificar la contribución de las diferentes variables al posible desarrollo de la enfermedad. Esta escala, cuando se refiere al riesgo genético sumatorio de variantes comunes recibe el nombre de *Polygenic Risk Score* (PRS).

Para calcular el PRS se necesita una muestra que recibe el nombre de *muestra descubrimiento* que se obtiene a partir de un estudio GWAS. A continuación, se utilizan los alelos de riesgo y sus tamaños de efecto para generar las puntuaciones de riesgo de perfil genómico en una *muestra diana*, utilizando los SNPs cuyo valor de p en la muestra descubrimiento sea inferior a un umbral definido previamente, la mayoría de las veces se consideran varios umbrales. El PRS se calcula para cada individuo de la *muestra diana*, que resulta de la suma del recuento de alelos de riesgo ponderados por el tamaño de efecto. En el caso de un estudio de casos y controles será una relación de probabilidades (OR) de la *muestra diana*. Su función es la de reflejar la predisposición genética estimada de los individuos por un rasgo dado, pudiéndose utilizar como predictor del mismo. (24)

### **2.4.2. PRS en COVID-19**

En el caso de los GWAS de COVID-19 realizados hasta la fecha, las variantes genéticas encontradas tenían un efecto pequeño, de tal forma que la utilización de un PRS podría tener

aplicación para sumar el efecto de dichas variantes de riesgo a diferentes umbrales de significación y así ser utilizado como herramienta para detectar a personas con mayor riesgo de infección grave, para, por ejemplo, priorizarlos en la vacunación o aplicar medidas preventivas y terapéuticas más severas. (25)

Para este fin podrían ser útiles otros PRS, diferentes del de COVID-19 grave. Por ejemplo, un estudio realizado con una muestra del *UK Biobank* de 489.769 adultos en los que se encontró que la predisposición genética a obesidad (medida tanto por el IMC como por la circunferencia abdominal) calculada mediante PRS se asocia a COVID-19 grave, poniendo de manifiesto el papel de la genética relacionada con la obesidad en la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. (26)

### **2.4.3. PRS en esquizofrenia**

Los GWAS de esquizofrenia han detectado múltiples variantes de riesgo en diferentes loci que confieren un riesgo pequeño de desarrollo de la enfermedad a pesar de que, como ya mencionamos, tiene una heredabilidad cercana al 80%. Por esto, son importantes los estudios PRS, pues nos dan un valor para explorar la manifestación del riesgo genético aditivo. Al igual que ocurría con los PRS de la COVID-19, pueden llevarnos a aumentar nuestra comprensión de la heterogeneidad sintomática de la esquizofrenia, para poder hacer subclasificaciones de pacientes. Por ejemplo, se encontró que personas con síntomas negativos tienen un PRS más alto. (27)

A pesar de que la varianza de la susceptibilidad explicada por el PRS de la esquizofrenia es de aproximadamente un 7%, una cifra algo baja, varios estudios han examinado la utilidad clínica que podría tener su aplicación.

En conclusión, se puede decir que numerosos estudios hasta la fecha han demostrado una asociación entre el PRS y la esquizofrenia, pero, aun así, se necesitarían estudios más amplios para determinar de manera más concluyente si este tipo de predicción tiene utilidad como herramienta en el diagnóstico de la enfermedad o en la subclasificación de pacientes. (28)

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Dado que los pacientes con esquizofrenia parecen presentar una enfermedad por virus SARS-CoV-2 más grave que el resto de la población, tanto la predisposición a esquizofrenia como la gravedad de COVID-19 tienen una implicación genética y que en los estudios genéticos de esquizofrenia se ha encontrado una asociación en la inmunidad y genes relacionados con la respuesta a virus se pretende estudiar la hipótesis de la participación de la genética compartida entre esquizofrenia y COVID-19 grave como probable responsable de que la primera sea un factor de riesgo a la segunda. Como alternativa, los factores ambientales serían los responsables. Para ello se hace un estudio de PRS utilizando una *muestra diana* de esquizofrenia y una *muestra descubrimiento* de COVID-19 grave.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. MUESTRA DESCUBRIMIENTO**

Como *muestra descubrimiento* se utilizaron los datos del GWAS más grande de severidad por COVID-19 hasta la fecha, perteneciente al consorcio *COVID-19 Host Genetics Initiative* (5ª ronda, enero 2021), disponible para su libre descarga online ([Home \(covid19hg.org\)](https://home.covid19hg.org)). Para el análisis principal se utilizó el GWAS consistente en 5.582 casos de COVID-19 grave y 709.010 controles de la población general. El fenotipo COVID-19 grave en este estudio se definió como aquellos pacientes que en algún momento de la evolución de su infección por SARS-CoV-2 necesitaron la utilización de ventilación, tanto invasiva como no invasiva. La mayor parte de las muestras son de origen europeo, pero una parte es de origen americano, africano y de Asia del este. Como análisis secundario se estudió el mismo GWAS, pero seleccionando únicamente las muestras de origen europeo (4.606 casos y 702.801 controles).

### **4.2. MUESTRA DIANA**

Como *muestra diana* se utilizó una muestra recogida con anterioridad a este trabajo, genotipada en el Centro Nacional de Genotipado (CeGen) utilizando el *Infinium PsychArray BeadChip v1.0*. Consiste en 505 pacientes de esquizofrenia (351 hombres y 154 mujeres, mediana de edad 54 años, rango intercuartílico 50-69) y 736 controles (416 hombres y 320 mujeres, mediana de edad 52 años, rango intercuartílico 44,75-59). Los casos son pacientes de esquizofrenia del Área Sanitaria de Santiago de Compostela, diagnosticados por psiquiatras senior con criterios del *Diagnostic and Statistical Manual* en su cuarta versión (DSM-IV). Los controles son donantes de sangre del Centro de Transfusión de Galicia. No se evaluó específicamente la presencia de trastorno mental en ellos. Todas las muestras son de origen gallego.

Toda recogida de muestra fue precedida del consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes, para que sus datos fuesen utilizados con finalidad investigadora. La muestra está integrada en el registro nacional de biobancos de instituto de salud Carlos III (sección colecciones) C.0000877, como muestra de ADN para la investigación sobre las bases genéticas de la esquizofrenia, cuyo responsable de la colección es el doctor Costas Costas, cotutor de este trabajo. La creación de la muestra de casos y controles para estudios de genética de esquizofrenia fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia y se realizó de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki.

### **4.3. ESTIMA DE RIESGO POLIGÉNICO**

Se utilizó *R Studio* como herramienta de manejo de datos para todos los pasos del estudio.

El primer paso consistió en depurar los datos de la *muestra descubrimiento*, eliminando aquellos SNPs repetidos y seleccionando aquellos SNPs con frecuencia de alelo menor mayor del 1% y que estuvieran en común con los SNPs genotipados en la *muestra diana*.

El siguiente paso consistió en realizar el *clumping*, para seleccionar SNPs independientes entre ellos en función del desequilibrio de ligamiento, evitando así estudiar información redundante. Este paso se realizó con el programa bioinformático *plink v1.9*. En su algoritmo de *clumping*, el programa *plink* selecciona el SNP más significativo de cada par de SNPs testados como en desequilibrio de ligamiento según parámetros seleccionados. Como parámetros para el *clumping* se utilizaron una ventana de 500 kb y  $r^2$  de 0,1.

Posteriormente se calculó el PRS en la muestra diana, de nuevo con el programa *plink v1.9*, como una suma de SNPs de riesgo ponderados por la OR calculada en la muestra descubrimiento. Se calcularon PRS para diferentes umbrales de significación (P) de los SNPs de la muestra descubrimiento ( $<5 \times 10^{-8}$ ;  $<0,001$ ;  $<0,01$ ;  $<0,05$ ;  $<0,1$ ;  $<0,2$ ;  $<0,3$ ;  $<0,5$ ;  $<0,75$  y  $<1$ ).

Las PRS se estandarizaron para facilitar la interpretación de los resultados con una media de 0 y desviación estándar de 1.

Como análisis secundario se repitió el mismo procedimiento eliminando los SNPs de la región del HLA, en el cromosoma 6 de 26 a 33 Mb, debido a la complejidad del desequilibrio de ligamiento de esta zona del ADN y también para estudiar si los resultados obtenidos dependen de la misma.

#### **4.4. REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Se realizó regresión logística usando como variable dependiente el fenotipo caso-control de la *muestra diana* (esquizofrenia). Como variables independientes se usaron la edad, el sexo, los 10 primeros componentes principales de ancestralidad (calculados previamente a este trabajo, usando *plink v1.9*, para corregir por estratificación poblacional) y el PRS de COVID-19 grave de la *muestra diana*. La diferencia en la pseudoR<sup>2</sup> de Nagelkerke entre el modelo de regresión logística mencionado y otro igual, pero sin el PRS de COVID-19 grave, nos da el resultado del porcentaje de la varianza explicado para el fenotipo caso-control en la *muestra diana* (esquizofrenia). Es decir, que porcentaje del fenotipo casos-control en la *muestra diana* depende del PRS a COVID-19 grave.

Los pasos previos se repitieron para los análisis secundarios. Es decir, el análisis de sólo muestras europeas y el análisis sin la región HLA.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. FLUJO DE SNPs DE LA MUESTRA DESCUBRIMIENTO

En la figura 1 se puede seguir el flujo de SNPs en los procesos de depuración y *clumping* de la *muestra descubrimiento*. Tras dichos procesos quedaron un total de 118.256 SNPs. En el subanálisis sin la región genómica del HLA quedaron 117.944 SNPs.

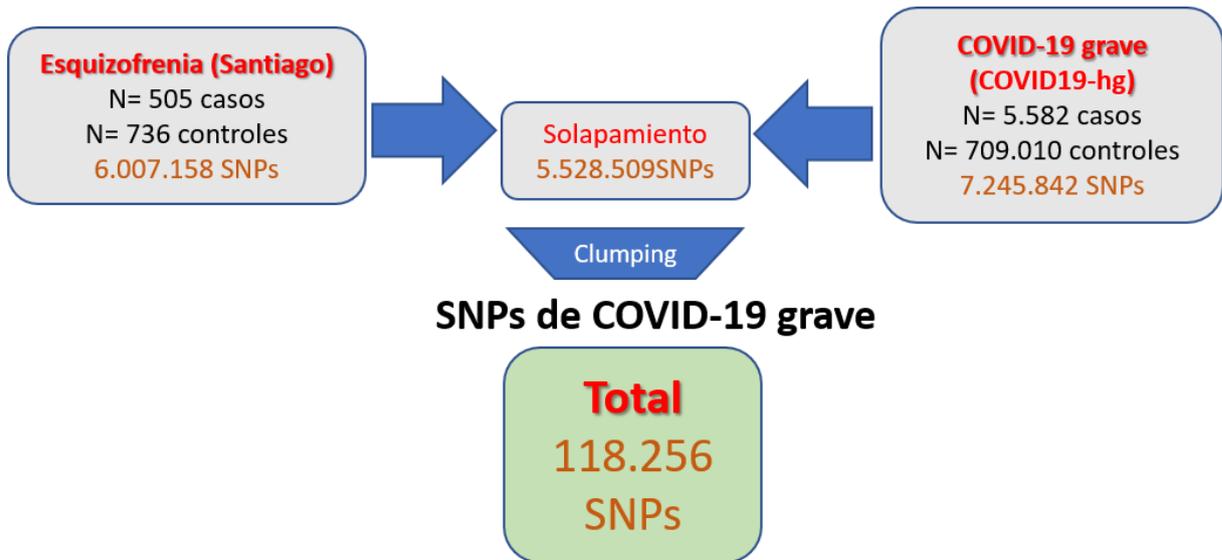
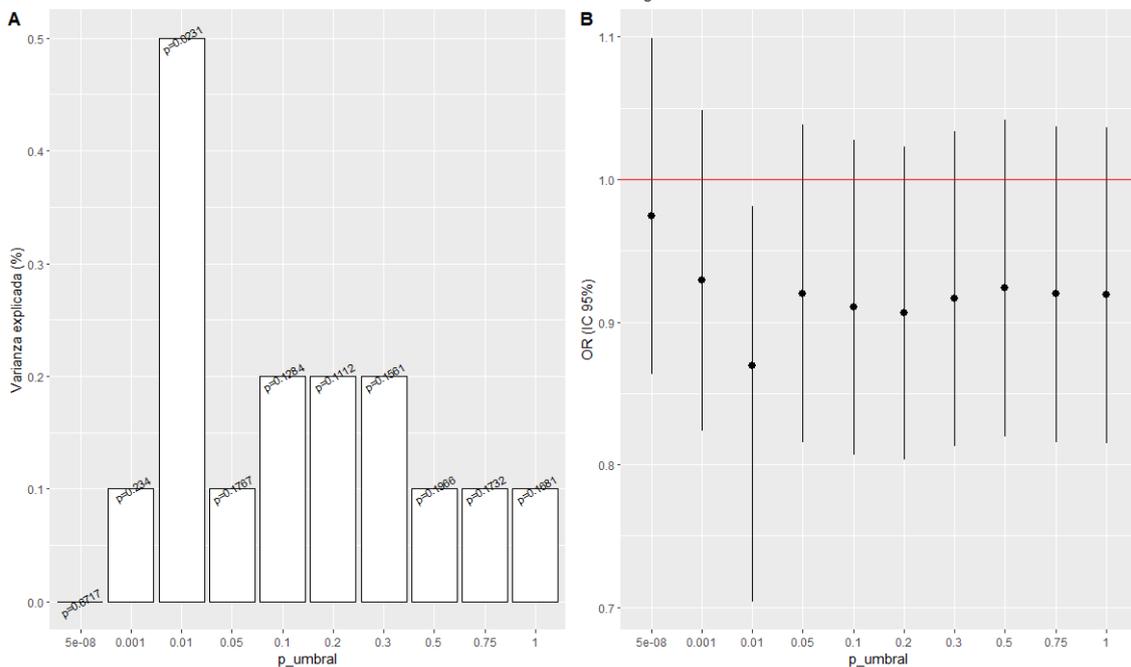


Figura 1. Flujo de SNPs de la *muestra descubrimiento*. Un total de 5.528.509 SNPs solapaban entre las variantes genéticas estudiadas en la *muestra descubrimiento* y *muestra diana*. Se realizó *clumping* y tras ello quedaron finalmente 118.256 SNPs de la *muestra descubrimiento*.

### 5.2. RESULTADO PRINCIPAL

El PRS de COVID-19 grave se comporta como factor de protección ( $OR < 1$ ) frente a ser caso (esquizofrenia) en la *muestra diana* en los 10 umbrales de significación testados, aunque solo es significativo a nivel nominal para el umbral de significación  $p < 0,01$  ( $P = 0,0231$ ;  $OR = 0,8693$ ;  $IC95\%$  del  $OR = 0,7040-0,9809$ ). No se mantiene significativo tras corrección por múltiples test ( $0,05$  dividido entre 10 umbrales de significación testados =  $0,005$ ). El PRS de COVID-19 grave, calculado al umbral de  $p < 0,01$  explica un 0,5 % de la varianza para el fenotipo caso-control de la *muestra diana* (esquizofrenia). Gráfica 1.

Gráfica 1. PRS de COVID grave

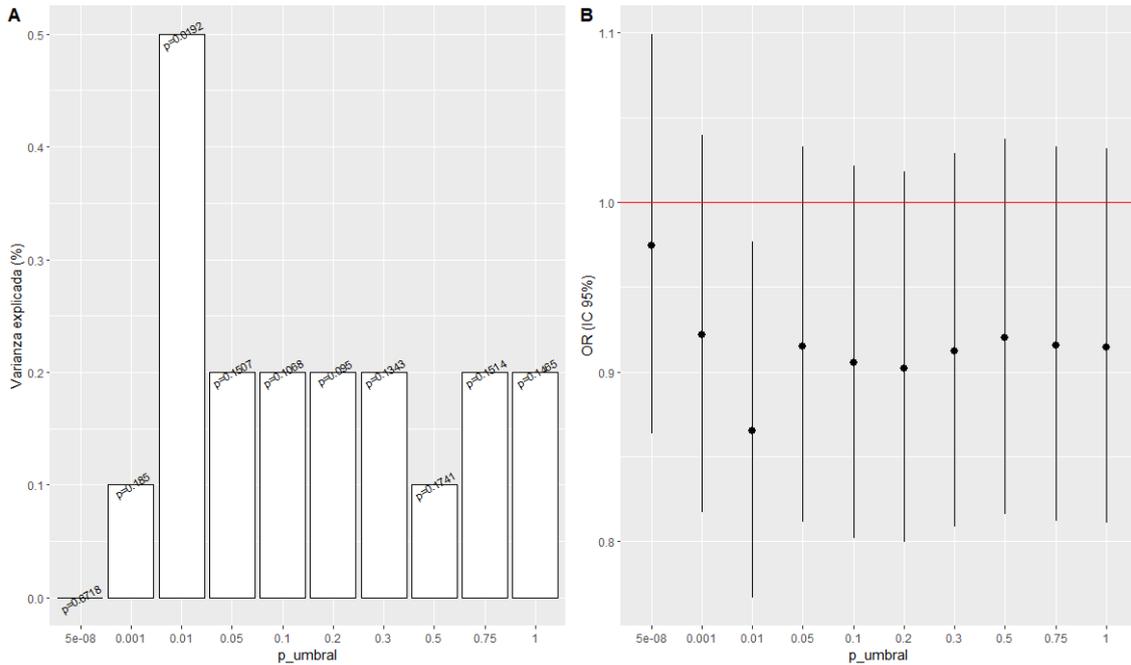


Gráfica 1. PRS de COVID grave. A) Porcentaje de la varianza explicada del fenotipo caso-control de la *muestra diana* (esquizofrenia) por el PRS de COVID-19 grave, calculado para diferentes umbrales de significación (p) en la *muestra descubrimiento*. La p de cada resultado aparece como número encima de cada columna de la gráfica. B) Efecto del PRS de COVID-19 grave sobre el fenotipo de la *muestra diana* (caso-control de esquizofrenia) medido como OR con un intervalo de confianza del 95%. Resultado para los 10 umbrales de significación testados.

### 5.3. SUBANÁLISIS TRAS ELIMINAR LOS SNPs DEL HLA

El resultado fue similar en el análisis secundario tras eliminar los SNPs de la zona del HLA (cromosoma 6 de 26 a 33 Mb). En este caso el PRS de COVID-19 grave explica un 0,5 % de la varianza para el fenotipo caso-control de la muestra diana (esquizofrenia) para el umbral de significación  $p < 0,01$  ( $P = 0,0192$ ;  $OR = 0.8654$ ;  $IC_{95\%}$  del  $OR = 0,7669-0,9767$ ). De nuevo se comporta como factor protector frente a esquizofrenia en los 10 umbrales de significación testados, solo siendo significativo a nivel nominal para el umbral  $p < 0,01$ . Gráfica 2.

Gráfica 2. PRS de COVID grave sin la región del MHC

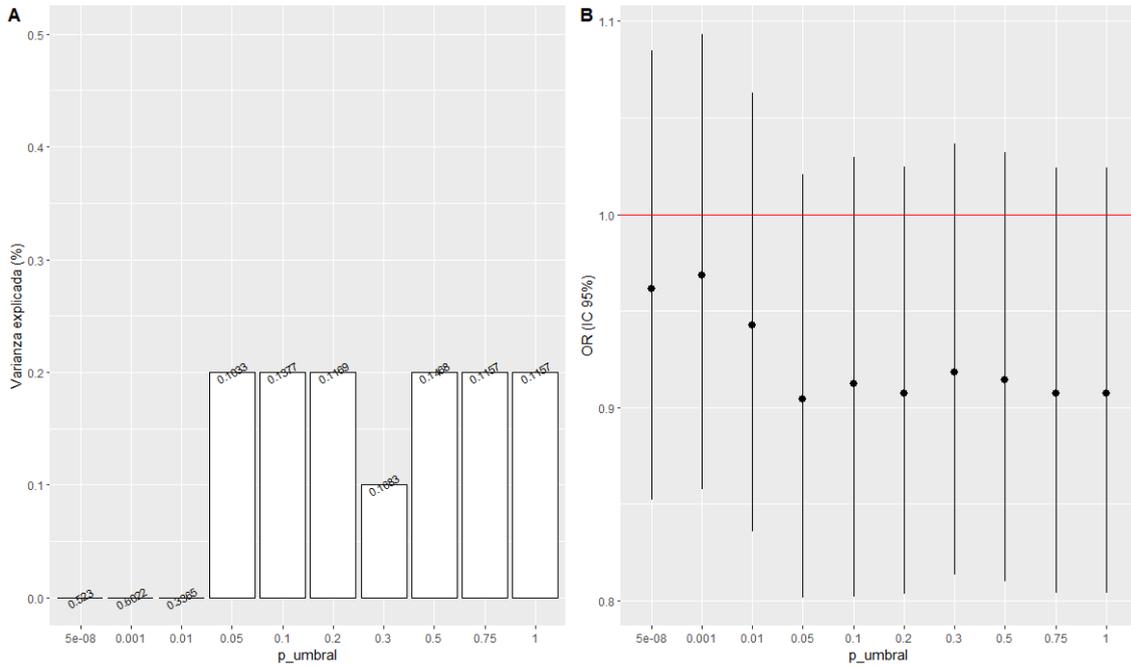


Gráfica 2. PRS de COVID grave calculado sin los SNPs de la región del HLA. A) Porcentaje de la varianza explicada del fenotipo caso-control de la *muestra diana* (esquizofrenia) por el PRS de COVID-19 grave, calculado para diferentes umbrales de significación (p) en la *muestra descubrimiento*. La p de cada resultado aparece como número encima de cada columna de la gráfica. B) Efecto del PRS de COVID-19 grave sobre el fenotipo de la *muestra diana* (caso-control de esquizofrenia) medido como OR con un intervalo de confianza del 95%. Resultado para los 10 umbrales de significación testados.

## 5.4. SUBANÁLISIS SÓLO DE MUESTRAS EUROPEAS

Se realizó un subanálisis calculando el PRS con el GWAS de COVID-19 grave de muestras europeas. En este caso de nuevo para los 10 umbrales de significación testados el PRS de COVID-19 grave se comportó como factor protector frente a ser caso en la *muestra diana* (esquizofrenia). En este caso ningún PRS calculado fue significativo. Gráfica 3.

Gráfica 3. PRS de COVID grave. Solo muestras europeas



Gráfica 3. PRS de COVID grave calculado con muestras europeas. A) Porcentaje de la varianza explicada del fenotipo caso-control de la *muestra diana* (esquizofrenia) por el PRS de COVID-19 grave, calculado para diferentes umbrales de significación (p) en la *muestra descubrimiento*. La p de cada resultado aparece como número encima de cada columna de la gráfica. B) Efecto del PRS de COVID-19 grave sobre el fenotipo de la *muestra diana* (caso-control de esquizofrenia) medido como OR con un intervalo de confianza del 95%. Resultado para los 10 umbrales de significación testados.

## 6. DISCUSIÓN

No hay consenso en la opinión de que la esquizofrenia sea factor de riesgo a COVID-19 grave. (21) Mientras que en algunos estudios se muestra como factor de riesgo, parte de la comunidad científica no está convencida de ello, achacándolo a probables fallos metodológicos. En cualquier caso, cabría esperar que fuera claramente un factor de riesgo, ya que los pacientes con este trastorno tienen más prevalencia de síndrome metabólico y tabaquismo que el resto de la población, dos factores de riesgo conocidos para desarrollar una mayor gravedad de la infección.(10)(29) Podría haber algún factor protector en la esquizofrenia frente a COVID-19 grave que contrarrestase, al menos de forma parcial, los factores de riesgo compartidos anteriormente mencionados. La protección genética de los pacientes con esquizofrenia frente a la COVID-19 grave encontrada en este trabajo podría ser en parte la respuesta. Sin embargo, nuestro resultado principal sólo fue significativo a nivel nominal, por lo que habría que tener cautela con las conclusiones.

En cualquier caso, si la genética que predispone a esquizofrenia no predispone a COVID-19 grave, la alternativa es que los factores ambientales compartidos sean los responsables de la mayor gravedad de la infección. Algunos de estos factores no son modificables, como la mayor incidencia tanto de esquizofrenia como de COVID-19 grave en el género masculino. Otros si lo son, principalmente el uso de tabaco y el síndrome metabólico, anteriormente mencionados, que por lo tanto se convierten en dos dianas a tratar para prevenir gravedad de la infección en pacientes con esquizofrenia. Algunos fármacos antipsicóticos utilizados en este trastorno aumentan la probabilidad de padecer síndrome metabólico, por lo que la utilización de aquellos antipsicóticos con mejor perfil en cuanto a esto se refiere, podría ser otra herramienta mientras exista riesgo de infección por la situación pandémica. Está descrito que algunos antipsicóticos pueden tener efecto sobre la inmunidad y por ese mecanismo aumentar el riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2. (30)

La supuesta genética protectora no se explica por variantes en la zona del HLA, importante en la etiología de esquizofrenia y en la respuesta a infecciones virales, ya que los resultados permanecieron casi inmodificados tras eliminar dicha zona del genoma estudiado. Otros posibles loci a estudiar en futuros trabajos podrían ser el del gen *ACE*, puerta de entrada del SARS-CoV-2 y gen priorizado en el último GWAS de esquizofrenia, aún no publicado; así como otros loci implicados en inmunidad no presentes en la zona HLA del genoma. Otro ejemplo sería el gen *IRF3*, que desempeña un papel importante en la respuesta innata contra los virus que también fue priorizado. (23)

El resultado deja de ser significativo a nivel nominal al eliminar las muestras no europeas de la muestra descubrimiento (GWAS de COVID-19 grave), pese a que éstas son una minoría. Esto no invalida el resultado principal del trabajo. Los estudios con transancestralidad aumentan la capacidad de detección de variantes genéticas y la diferencia en el resultado obtenido entre los diferentes análisis de este trabajo podría deberse a variantes genéticas específicas de otras poblaciones no europeas. Sin embargo, pese a no ser significativo en el subanálisis de muestras sólo europeas, la dirección del efecto sigue siendo protectora frente a COVID-19 grave en todos los umbrales de p estudiados.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral. Sería necesario replicarlo en muestras más grandes. Otra limitación es la homogeneidad de nuestra muestra, ya que hemos visto que al utilizar muestras de origen no europeo los resultados son más robustos, sería interesante replicar el trabajo con una *muestra diana* de esquizofrenia con diferentes orígenes étnicos. Por último, sería interesante disponer de información fenotípica de la *muestra diana* que permitiera hacer subgrupos de pacientes con esquizofrenia y controles en relación a infecciones por virus durante el embarazo, ya que es un factor ambiental de riesgo a padecer este trastorno y podría estar condicionado en parte por la genética compartida entre esquizofrenia y COVID-19 grave.

En resumen, teniendo en cuenta nuestros resultados y a la espera de futuros estudios que repliquen nuestro trabajo con muestras más grandes y heterogéneas, parece importante centrarse en los factores ambientales de riesgo como prevenir el síndrome metabólico o disminuir el tabaquismo a la hora de disminuir el riesgo de COVID-19 grave en los pacientes de esquizofrenia ya que, pese a una hipotética genética protectora, algunos estudios epidemiológicos la siguen encontrando como factor de riesgo a presentar una enfermedad por el virus SARS-CoV-2 grave, con necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad.

## **7. CONCLUSIONES**

La mayor gravedad de COVID-19 grave en pacientes con esquizofrenia encontrada en diferentes estudios no se debe a una genética compartida entre ambos.

Las variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia podrían ser protectoras frente a presentar una forma grave de COVID-19.

Dichas variantes genéticas protectoras no se encuentran en la zona del HLA en el cromosoma 6.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a los cotutores de este TFG por haberme ayudado a elegir un tema de actualidad que me ha resultado muy interesante. Agradecerle también a mi cotutor Fernando Facal Molina por toda su paciencia y ayuda.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
2. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021;49(1):15–28.
3. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):7–24.
4. Ganna A, Unit TG, General M. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(6):715–8.
5. 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*. 2020; Oct 15;383(16):1522-1534
6. Wu BB, Gu DZ, Yu JN, Yang J, Shen WQ. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol*. 2020 Oct;84:104485
7. Michael J. Owen, Akira Sawa PBM. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388:86–97.
8. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009 May;110(1-3):1-23
9. Dennison CA, Legge SE, Pardiñas AF, Walters JTR. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr Res*. 2020;217:4–12.
10. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425–48.
11. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: A review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(5):317–33.
12. Consortium SWG of the PG. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*. 2015;511(7510):421–7.
13. Coelewij L, Curtis D. Mini-review: Update on the genetics of schizophrenia. *Ann Hum Genet*. 2018;82(5):239–43.
14. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, O'Donoghue B, Nelson B, Thompson A, Francey S, McGorry P. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res*. 2020 Aug;222:79-87
15. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull*. 2020;46(4):752–7.

16. Tzur Bitan D, Krieger I, Kridin K, Komantscher D, Scheinman Y, Weinstein O, et al. COVID-19 Prevalence and Mortality Among Schizophrenia Patients: A Large-Scale Retrospective Cohort Study. *Schizophr Bull.* 2021;1–7.
17. Jeon H-L, Kwon JS, Park S-H, Shin J-Y. Association of mental disorders with SARS-CoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. *Br J Psychiatry.* 2021;218(6):344–51.
18. Wang QQ, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry.* 2021;20(1):124–30.
19. Fond G, Llorca PM, Lançon C, Auquier P, Boyer L. Mortalité dans la schizophrénie : vers un nouveau scandale sanitaire ? COVID-19 et schizophrénie [Mortality in schizophrenia: Towards a new health scandal? COVID-19 and schizophrenia]. *Ann Med Psychol (Paris).* 2021 Apr;179(4):353-362. French
20. Fond G, Pauly V, Orleans V, Antonini F, Fabre C, Sanz M, et al. Increased in-hospital mortality from COVID-19 in patients with schizophrenia. *Encephale.* 2021;47(2):89–95.
21. Ekinci O, Ekinci AE. Comment on "Increased in-hospital mortality from COVID-19 in patients with schizophrenia". Considering the prevalence and protective factors of COVID-19 in patients with schizophrenia. *Encephale.* 2021 Mar 11:S0013-7006(21)00054-3.
22. 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.* 2020;296(1):205–19.
23. Ripke S, et al. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. 2020; no publicado.
24. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 2014;55(10):1068–87.
25. Grolmusz VK, Bozsik A, Papp J, Patócs A. Germline Genetic Variants of Viral Entry and Innate Immunity May Influence Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection: Toward a Polygenic Risk Score for Risk Stratification. *Front Immunol.* 2021;12(March).
26. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metabolism.* 2020 Aug 22;112:154345.
27. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res.* 2018;197:2–8.
28. Crouse JJ, Carpenter JS, Iorfino F, Lin T, Ho N, Byrne EM, et al. Schizophrenia polygenic risk scores in youth mental health: preliminary associations with diagnosis, clinical stage and functioning. *BJPsych Open.* 2021;7(2):1–9.
29. Von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, Jones P. Schizophrenia and

- physical health problems. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(SUPPL. 438):15–21.
30. Govind R, Fonseca de Freitas D, Pritchard M, Hayes RD, MacCabe JH. Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry.* 2020;1–7.