



REVISÃO E SÍNTESE

Suscetibilidade e resistência genética ao SARS-CoV-2 e COVID-19

Salmo Raskin¹

Resumo: Desde os primeiros momentos da pandemia de COVID-19 ficou evidente a variabilidade tanto de se infectar como de apresentar quadro clínico com diferente gravidade da doença. Epidemiologicamente se observou que homens mais velhos e com comorbidades seriam mais impactados pela doença. Dois anos e meio após o início da pandemia sabemos que a suscetibilidade e resistência a infecção pelo SARS-CoV-2 e gravidade da COVID-19 são dadas de forma muito complexa e multifatorial. O componente genético começa a ser desvendado, com importante implicação na compreensão da fisiopatologia da doença, em especial nos mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 na célula humana, e nas defesas inatas do nosso sistema imunológico. Esta revisão descreve os principais loci, genes e alelos já implicados em formas raras desta interação vírus/hospedeiro, e ressalta a importância de que a elucidação das bases genéticas de formas raras pode ter para a compreensão mais ampla da maior pandemia dos últimos 100 anos.

Palavras-chave: COVID-19, genética, resistência, SARS-CoV-2, susceptibilidade.

Abstract: From the first moments of the COVID-19 pandemic, the variability of both becoming infected and presenting different degrees of disease severity became evident. Epidemiologically it was observed that older men and those with comorbidities would be more impacted by the disease. Two and a half years after the beginning of the pandemic, it is already known that susceptibility and resistance to infection by SARS-CoV-2 and COVID-19 are given in a very complex and multifactorial way. The genetic component is beginning to be unraveled, with important implications for understanding the pathophysiology of the disease, especially in the mechanisms of SARS-CoV-2 entry into the human cell, and the innate defenses of our immune system. This review describes the key loci, genes, and alleles already implicated in rare forms of this virus/host interaction, and highlights the importance of rare forms for a broader understanding of the most important pandemic of the past 100 years.

Keywords: COVID-19, genetics, resistance, SARS-CoV-2, susceptibility

1 - Centro de Aconselhamento e Laboratório Genetika, Curitiba, PR, Brasil (genetika@genetika.com.br)

Introdução

Em 2020 o mundo foi surpreendido com o que seria a maior pandemia dos últimos 100 anos, a COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2¹. Hoje sabemos que a grande maioria das pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 permanecem ou assintomáticas (40%) ou desenvolvem doença leve que pode ser tratada ambulatorialmente (40%). Porém cerca de 20% de infectados desenvolvem pneumonia uma a duas semanas após infecção, sendo que 10% podem ser tratados ambulatorialmente e outros 10% necessitam de hospitalização e às vezes cuidados intensivos, por causa da síndrome do desconforto respiratório agudo e/ou falência de outros órgãos (3%)². Até julho de 2022, a Organização Mundial de Saúde reconhece mais de 545 milhões de casos confirmados e 6 milhões de mortes³. Só no Brasil, o Ministério da Saúde confirmou, no mesmo período, mais de 32 milhões de casos e mais de 671 mil óbitos, com uma letalidade de 2,1%⁴.

Sendo SARS-CoV-2 transmitido majoritariamente entre humanos, principalmente pela via respiratória, e inclusive por pessoas assintomáticas, o contato social com infectados é a maior fonte de infecção. A probabilidade de um indivíduo infectar-se ou não depende de múltiplos fatores, não só da prevalência da circulação do vírus em determinado momento ou região geográfica, mas também de fatores socioeconômicos, acesso a informação correta sobre como minimizar o risco, e acesso a vacinação. Porém não há quem não conheça pessoas que mesmo antes de se vacinarem, tiveram franco contato com infectados e não se infectaram. Também há pessoas que mesmo vacinadas parecem ter tanto a vulnerabilidade para se infectar, como a se reinfectar e não conseguir eliminar que o vírus permaneça no organismo por longo período de tempo.

Já no que se refere à evolução da infecção no organismo, também são múltiplos os fatores que influenciam na gravidade dos casos. Na COVID-19 os principais são a idade avançada, sexo masculino, ou a presença de comorbidades médicas, como doença pulmonar, hipertensão, diabetes, obesidade ou imunossupressão secundária por medicamentos ou cancer⁵. Novamente por motivos ainda desconhecidos, uma parcela das pessoas infectadas permanecem sem sintomas e outras tem apenas sinais leves. Apesar de que atualmente a maioria dos casos graves tem ocorrido nos grupos de alto risco e não vacinados, um número significativo de casos tem claramente ocorrido em pessoas que a princípio não pertencem a estes grupos de risco. Por outro lado, uma fração das pessoas que pertencem a estes grupos não evoluem para doença grave. Em certas famílias aonde vários se infectaram concomitantemente, alguns evoluíram para quadro grave e óbito, outros sequer tiveram sintomas. Diante de tantas incertezas, pesquisadores do mundo todo se reuniram em consórcios científicos para investigar qual e quanto é o componente genético destas vulnerabilidades e resistências⁶:

Sucetibilidade genética ao SARS-CoV-2 e Covid-19

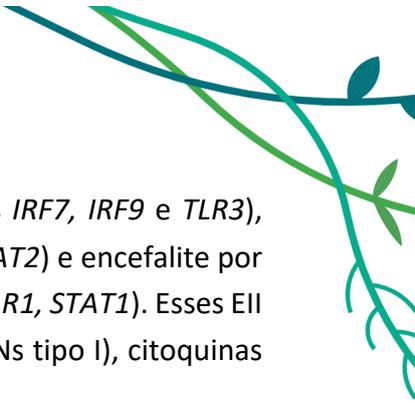
Loci associados a suscetibilidade

Várias coortes de pessoas gravemente afetadas pela COVID-19 já foram investigadas no sentido de comparar seus genomas com os de grupos de pessoas que não tiveram ou que tiveram casos leves de COVID. Com o avanço da tecnologia de análise de todo o Genoma a procura destas diferenças tão sutis quanto uma única base nitrogenada entre as 3 bilhões que compõem o genoma humano, estes estudos têm sido realizados ao mesmo tempo em várias instituições de pesquisa e seus resultados agrupados para análises. Os resultados preliminares demonstram que fatores genéticos do hospedeiro desempenham papéis críticos na suscetibilidade e gravidade da doença. O “*Covid-19 Host Genetics Initiative*” (COVID-19 HGI, <https://www.covid19hg.org>) é um consórcio científico internacional que tem como principal objetivo compartilhar os resultados dos estudos de associações do genoma do hospedeiro da COVID-19. A versão mais recente do COVID-19 HGI relatou 24 variantes de único nucleotídeo (“*single nucleotide polymorphisms-SNPs*”) mapeados próximos a 136 genes. Um dos maiores estudos deste formato, que juntou 13 trabalhos feitos em diferentes lugares do mundo, encontrou que pacientes que necessitaram de hospitalização por COVID tinham com mais frequência o grupo sanguíneo “A” do que o “O”⁷. Além disto, ao menos três regiões genéticas parecem estar implicadas na suscetibilidade a casos mais graves; uma região no braço curto do cromossomo 3, mais especificamente em 3p21.31, aonde seis genes se localizam⁸, uma no braço longo do cromossomo 12 (12q24.13) aonde estão os genes *OAS1*, *OAS2* e *OAS3*; e uma no braço longo do cromossomo 21 (21q22.1), incluindo o gene *IFNAR2*. Um estudo brasileiro confirmou os dados encontrados pelo consórcio internacional e identificou um locus adicional no cromossomo 1 próximo aos genes *DSTYK* e *RBBP5*, com potencial implicação na severidade da COVID-19⁹.

A herdabilidade estimada dos sintomas da COVID-19 explicada por essas variantes comuns foi de 6,5%¹⁰. Um estudo de gêmeos com participantes da coorte TwinsUK relatou que 31% da variação fenotípica da COVID-19 é devida a fatores genéticos do hospedeiro¹¹. Logo, uma grande proporção de herdabilidade ainda é inexplicada (cerca de 25%). Como descreveremos a seguir, variantes raras, como aquelas representadas pelos Erros Inatos da Imunidade monogênicos, talvez possam explicar o restante da herdabilidade da COVID-19.

Erros Inatos da Imunidade monogênicos e suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e COVID

O grupo de pesquisadores do Instituto Rockefeller em Nova York, EUA, cujo investigador principal é o Dr. Jean-Laurent Casanova, tem historicamente se dedicado a investigação de Erros Inatos da Imunidade (EII). Este grupo de pesquisa já identificou variantes patogênicas em ao menos 13 loci que codificam para proteínas bioquimicamente e imunologicamente conectadas e implicam



no aumento do risco de morte por pneumonia causada por influenza (genes *IRF7*, *IRF9* e *TLR3*), reações adversas a vacinas de vírus vivo atenuadas (genes *IFNAR1*, *IFNAR2*, *STAT2*) e encefalite por herpes simples (genes *TLR3*, *UNC93B1*, *TICAM1*, *TRAF3*, *TBK1*, *IKBK1*, *IRF3*, *IFNAR1*, *STAT1*). Esses EII interrompem principalmente a imunidade conferida pelo Interferon tipo 1 (IFNs tipo I), citocinas cujas bases antivirais são conhecidas desde 1957²

Durante a pandemia de COVID-19 este grupo de pesquisa demonstrou em uma coorte internacional que cerca de 3% dos pacientes adultos com COVID-19 em estado crítico tinham variantes de perda de função nesses loci, que fibroblastos deficientes em *TLR3*, *IRF7* ou *IFNAR1* eram altamente vulneráveis a SARS-CoV-2 e que células deficientes em *IRF7* não produziram IFNs tipo I em resposta ao vírus. De maneira surpreendente os mesmos pesquisadores relataram dois pacientes com deficiência de *IRF7* de herança autossômica recessiva, com 49 e 50 anos, e dois pacientes com deficiência de *IFNAR1* de herança autossômica recessiva, com 26 e 38 anos, os quais antes da hospitalização por pneumonia por COVID-19 não haviam jamais sido hospitalizados por outras infecções virais, atestando uma penetrância incompleta desses distúrbios de herança autossômica recessiva para doenças graves causada por vírus menos virulentos que o SARS-CoV-2, incluindo a gripe sazonal pelo vírus influenza^{2,12}. EII de IFN tipo 1 de herança autossômica dominante foram detectados em adultos, especialmente naqueles com mais de 60 anos de idade¹². Identificaram também um EII de herança recessiva ligada ao X causando deficiência de *TLR7* em 17 pacientes do sexo masculino entre 7 e 71 anos de idade, com pneumonia crítica por COVID-19, representando ~1% dos casos em homens¹³. Em crianças, a frequência de deficiências de herança recessiva de IFNs tipo 1 pode corresponder a ~10% das hospitalizações por pneumonia em casos de COVID-19¹⁴.

Estes achados deixam clara a importância dos IFNs do tipo I para a imunidade protetora ao SARS-CoV-2 no trato respiratório, e tem repercussões para diagnóstico e tratamento de alguns pacientes nos quais se suspeita de uma vulnerabilidade familiar genética no desenvolvimento da COVID-19 grave. Estes pacientes podem ser investigados para EII com um simples exame de sangue caracterizado pela análise genética por um Painél que teste principalmente os genes da família dos Interferons tipo 1. Apesar de já serem conhecidos mais de 400 genes nesta família dos Interferons tipo 1 em 17 loci, a identificação de que apenas 9 destes 400 genes (*TLR3*, *UNC93B1*, *TBK1*, *TRIF*, *IRF3*, *IRF7*, *IFNAR1*, *IFNAR2*, *TLR7*) correspondem a 3% dos casos críticos de COVID torna a testagem genética mais simples. Dada a comprovação de variantes patogênicas e o diagnóstico de vulnerabilidade genética a COVID grave por alteração em genes da família INF tipo 1, pacientes podem se beneficiar de administração nebulizada ou subcutânea de IFN tipo I (IFN-a2 ou -b). Familiares podem ser testados para saber se são de alto risco ou não, e aconselhamento genético pode ser oferecido para estas famílias. A identificação de alterações genéticas em vias metabólicas de IFN do tipo I em casos graves de COVID-19 foi acompanhada pela descoberta quase simultânea

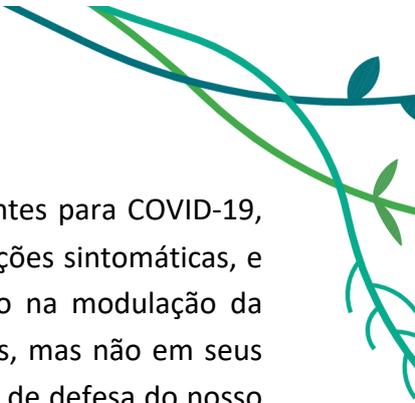
de auto-anticorpos neutralizantes pré-existentes contra IFNs tipo I (mais notavelmente contra IFN α e IFN γ), como fenocópias dos EII relacionado a IFN tipo I, responsáveis por pelo menos 15% dos casos críticos^{15, 16}.

Resistência genética ao SARS-CoV-2 e Covid-19

Proteção contra a infecção pelo SARS-CoV-2

Baseado no conhecimento de que a deficiência autossômica recessiva na produção do receptor de citocina DARC confere resistência ao *Plasmodium vivax*¹⁷, a deficiência autossômica recessiva na produção do receptor 5 da citocina CCR5 confere resistência ao HIV-1¹⁸ e a deficiência autossômica recessiva na produção da enzima FUT2 protege da norovirose¹⁹, há um consenso de que assim como a genética pode ser um fator determinante na vulnerabilidade a infecção, ela também pode ser a chave para formas de resistência.

No que se refere ao SARS-CoV-2 inicialmente as pesquisas focaram em entender quais fatores genéticos contribuíam para o agravamento da doença mesmo em pessoas sem fatores de risco. Mais recentemente ganharam força as pesquisas para investigar resistência genética ao SARS-CoV-2 e COVID-19. Além do conhecimento empírico, já foram publicados relatos de famílias aonde todos se infectam, menos uma pessoa²⁰. Alguns genes já são considerados candidatos para explicar formas de resistência a infecção pelo SARS-CoV-2. Uma meta-análise envolvendo cerca de 50 mil pessoas demonstrou que, apesar de que aparentemente com pouco poder de proteção e sem um mecanismo fisiopatológico esclarecido, ter o tipo sanguíneo “O” confere certa proteção a infecção pelo SARS-CoV-2²¹. Outra família de genes candidatos é novamente a dos Interferons. Vimos que quando deficientes podem gerar vulnerabilidade a infecção, mas se superexpressados, poderiam gerar resistência. Uma superexpressão de genes da família dos Interferons tipo I tem sido postulada como explicação para o achado de que certas pessoas com uma manifestação cutânea de COVID-19 caracterizada por uma lesão inflamatória vascular na pele dos dedos dos pés (“Dedos de COVID”) tem a presença da proteína Spike do SARS-CoV-2 nas lesões, mas não desenvolvem anticorpos. Como a maioria destas pessoas são jovens e desenvolvem as lesões de pele tardiamente e, portanto, com tempo suficiente para o organismo desenvolver anticorpos anti-SARS-CoV-2, a ausência destes sugere uma proteção contra a infecção sistêmica mesmo na presença do vírus na pele²². Lesões de pele muito semelhantes já foram descritas em casos de Lupus familiar e na Síndrome de Aicardi-Goutieres, condições monogênicas causadas por mutações que implicam reconhecidamente na superprodução de INF1²³. Outras variantes em genes que codificam para polipeptídeos fundamentais na entrada do SARS-CoV-2 na célula humana, como o receptor ACE e as proteínas transmembrânicas TMPRSS2 e TMEM41B, vem sendo investigadas, pois seria de fácil compreensão que suas variabilidades genéticas pudessem ter influência na resistência a infecção²⁴. Outra



pesquisa, feita pela Universidade de São Paulo, investigando casais discordantes para COVID-19, identificou que 46 variantes nos genes *MICA* e *MICB* estão associadas a infecções sintomáticas, e que o balanço quantitativo da expressão destes genes tem grande impacto na modulação da atividade das células NK (do inglês ‘*natural killers*’), em indivíduos infectados, mas não em seus parceiros resistentes. As células NK servem como uma das primeiras barreiras de defesa do nosso organismo contra uma infecção, e o estudo identificou que a atividade NK foi menos eficiente em indivíduos sintomáticos²⁵.

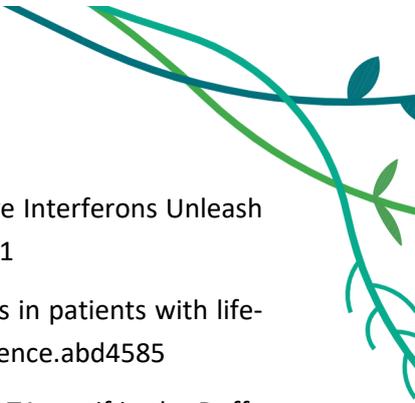
Proteção contra a gravidade da COVID-19

Existem vários exemplos de variantes genéticas que não impedem que infecção ocorra, mas que atenuam a gravidade destas. A mais conhecida, há quase 60 anos, é o traço falciforme HbS, mantido em alta frequência em áreas africanas onde a malária é endêmica, devido a uma vantagem heterozigótica do alelo para fornecer proteção contra infecções graves por *Plasmodium falciparum*²⁶. Apesar de que inúmeros estudos estão sendo desenvolvidos para compreender e estratificar o componente genético na severidade da COVID-19, a maioria deles tem foco na suscetibilidade. Uma recente revisão e meta-análise destas publicações, feita por pesquisadores brasileiros, destaca os principais loci e genes candidatos a conferir proteção contra a gravidade da doença. Os alelos HLA-A*33, ACE1 Ins, e TMPRSS2 rs12329760T são os que mais se destacam²⁷. É inevitável que se investigue também um componente genético nas mulheres e em jovens, que de forma clara e incontestável apresentam prevalência menor de casos severos. Teriam os homens e idosos uma suscetibilidade a doença severa, ou as mulheres e jovens uma maior resistência? Neste sentido pesquisadores tem se aprofundado na identificação de loci, genes e alelos estratificando estes dois grupos²⁸.

Elucidar formas monogênicas e raras de suscetibilidade e proteção a infecção pelo SARS-CoV-2 e severidade da COVID-19 não será útil apenas para poucas pessoas, visto que a identificação de vias metabólicas envolvidas em casos raros muitas vezes ajuda a compreender os casos mais frequentes, e com isto permitindo o planejamento de estratégias preventivas e terapêuticas de relevância geral. Este conhecimento progrediu consideravelmente desde que a doença foi descrita pela primeira vez em dezembro de 2019. Esta revisão não é de forma alguma sistemática e visa apenas chamar a atenção para o componente genético do hospedeiro na complexa rede de interações que é a COVID-19, até porque a construção deste conhecimento científico está em pleno andamento, de forma que ainda sabemos muito pouco sobre as bases genéticas da suscetibilidade e resistência inata ao SARS-CoV-2 e COVID-19.

Referências

- 1 - Zhu, H., Zhang, D., Wang, W, et al. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2020. *New England Journal of Medicine* 382: 727-733. <https://doi:10.1056/NEJMoa2001017>
- 2 - Casanova, J.L., Su, H.C.; COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 181: 1194-1199. <https://doi:10.1016/j.cell.2020.05.016>
- 3 - Organização Mundial de Saúde 2019. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acessado em 7 de julho de 2022
- 4 - Ministério da Saúde do Brasil. <https://covid.saude.gov.br>. Acessado em 7 de julho de 2022
- 5 - Rahman, A., Sathi, N.J. 2021. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice* 75: e13916. <https://doi:10.1111/ijcp.13916>
- 6 - The COVID Human Genetic Effort consortium. <http://www.covidhge.com>. Acessado em 7 de julho de 2022
- 7 - Golinelli, D., Boetto, E., Maietti, E. et al. 2020. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *PLoS One* 2020;15: e0239508. 508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>
- 8 - Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L. et al. Severe Covid GWAS Group. 2020. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine* 383: 1522e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- 9 - Pereira, A.C., Bes, T.M., Velho, M. et al. 2022. Genetic risk factors and COVID-19 severity in Brazil: results from BRACOVID study. *Human Molecular Genetics* 31: 3021–3031. <https://doi:10.1093/hmg/ddac045>
- 10 - Pairo-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L. et al. 2021. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature* 591(7848): 92-98. <https://doi:10.1038/s41586-020-03065-y>
- 11 - Williams, F.M.K., Freydin, M., Mangino, M. et al. 2020. Self-Reported Symptoms of COVID-19, including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable. *Twin Research and Human Genetics* 23: 316-321. <https://doi:10.1017/thg.2020.85>
- 12 - Zhang, Q, Bastard, P., Liu, Z, et al. 2020. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370 (6515): eabd4570. <https://doi:10.1126/science.abd4570>
- 13 - Asano, T., Boisson, B, Onodi, F. et al. 2021. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Science Immunology* 6 (62): eabl4348. <https://doi:10.1126/sciimmunol.abl4348>
- 14 - Zhang, Q., Matuozzo, D., Le Pen, J. et al. 2022. Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *Journal of Experimental Medicine* 219(8): e20220131. <https://doi:10.1084/jem.20220131>

- 
- 15 – Zhang, Q., Bastard, P., Bolze, A. et al. 2020. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med* 1:14-20. [https://doi: 10.1016/j.medj.2020.12.001](https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.12.001)
- 16 – Bastard, P., Rosen, L.B., Zhang, Q. et al. 2020. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370(6515): eabd4585. [https://doi: 10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585)
- 17 - Tournamille, C., Colin, Y., Cartron, J. P. & Le Van Kim, C. 1995. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature Genetics* 10: 224-228. [https://doi: 10.1038/ng0695-224](https://doi.org/10.1038/ng0695-224)
- 18 - Dean, M., Carrington, M., Winkler, C. et al. 1996. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 273 (5283): 1856-62. [https://doi:10.1126/science.273.5283.1856](https://doi.org/10.1126/science.273.5283.1856)
- 19 - Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S., et al. 2003. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine* 9: 548-53. [https://doi: 10.1038/nm860](https://doi.org/10.1038/nm860)
- 20 - Reukers, D.F.M., van Boven, M., Meijer, A. et al. 2022. High infection secondary attack rates of SARS-CoV-2 in Dutch households revealed by dense sampling. *Clinical Infectious Diseases* 74: 52-58. [https://doi: 10.1093/cid/ciab237](https://doi.org/10.1093/cid/ciab237)
- 21 - COVID-19 Host Genetics Initiative. 2021. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600: 472-477. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
- 22 – Colmenero, I., Santonja, C., Alonso-Riaño, M., et al. 2020. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *British Journal of Dermatology* 183 (4):729-737. [https://doi: 10.1111/bjd.19327](https://doi.org/10.1111/bjd.19327)
- 23 - Crow, Y.J. & Manel, N. 2015. Aicardi–Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nature Reviews Immunology* 15: 429-440. [https://doi: 10.1038/nri3850](https://doi.org/10.1038/nri3850)
- 24 - Andreakos, E., Abel, L., Vinh, D.C. et al. 2022. A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology* 23:159-164. [https://doi: 10.1038/s41590-021-01030-z](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01030-z)
- 25 - Castelli, E.C., de Castro, M.V., Naslavsky, M.S. et al. 2021. MHC Variants Associated With Symptomatic *Versus* Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed Individuals. *Frontiers in Immunology* 12:742881. [https://doi:10.3389/fimmu.2021.742881](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742881)
- 26 - Allison, A. C. 1954. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *British Medical Journal* 1: 290-294. [https://doi: 10.1136/bmj.1.4857.290](https://doi.org/10.1136/bmj.1.4857.290)
- 27 - Dieter, C., Brondani, L.A., Leitão, C.B. et al. 2022. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 17: e0270627. [https://doi: 10.1371/journal.pone.0270627](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270627)
- 

28 - Cruz, R., Almeida, S.D., Heredia, M.L. et al. 2022. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity. Human Molecular Genetics 31: 3789-3806. [https://doi: 10.1093/hmg/ddac132](https://doi.org/10.1093/hmg/ddac132)

