

## SOBRE LA SUCEPTIBILIDAD A INFECTARSE POR SARS-CoV-2 Y EL GRUPO SANGUÍNEO ABO

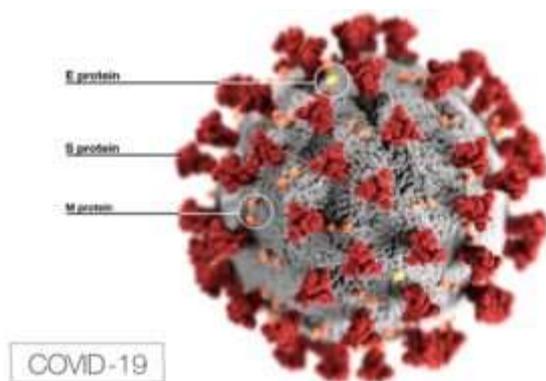
**Eduardo Muñiz-Díaz**

El artículo de Zhao et al (todavía no publicado y no se sabe si aceptado) recupera una relación ya conocida sobre el riesgo de contagio de ciertos virus y el grupo sanguíneo ABO. Los autores observan que la distribución de grupos sanguíneos en los pacientes contagiados no está alineada con la de los grupos sanguíneos en la población china y concluyen que las personas de grupo A tienen un riesgo superior de infectarse y, por el contrario, las de grupo O gozan de una cierta protección. El estudio tiene poco recorrido porque no realizan una revisión de la literatura, induciendo la idea de que estamos ante una observación inédita y, lo más importante, es que se echa más de menos una explicación acerca de la base biológica sobre la que puede sustentarse esta asociación.

En el curso de las epidemias producidas por SARS-CoV i MERS-CoV, responsables del Síndrome respiratorio agudo grave y del Síndrome respiratorio del medio oriente, respectivamente, ya se observó una posible relación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad de infectarse por ambos coronavirus. Seguramente, la no progresión a pandemia de ambas epidemias frenó el interés por esta asociación, quedándose apenas en una anécdota. Sin embargo, sí que existen razones biológicas para pensar que esta relación es factible y que el grupo sanguíneo puede ser una de las variables dependientes del paciente que intervienen en la probabilidad de infectarse.

Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro que contienen ARN monocatenario (ssRNA). El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envoltura viral. SARS-CoV-2 es un virus encapsulado

La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además es la proteína responsable de la fusión entre la membrana viral con la celular y, de esta manera, de la liberación del genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.



Esta fusión se produce empleando como receptor de la membrana celular a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina

1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus.

De acuerdo con lo expuesto ¿qué papel puede desempeñar el grupo sanguíneo ABO en el riesgo de contagio y, tal vez, en la gravedad de la infección una vez contraída? La proteína S vírica o proteína en “espiga” es una auténtica glucoproteína que se decora con los mismos azúcares presentes en la glucoproteína de grupo sanguíneo ABO del individuo con el que el virus entra en contacto. La puerta de entrada del virus suele ser el tracto respiratorio, el tracto digestivo y la conjuntiva. Todas estas estructuras están recubiertas de células epiteliales que en los individuos secretores (un 80% de la población) expresan el mismo grupo ABO que está presente en la membrana del hematíes. Y lo mismo ocurre con las secreciones generadas por las células epiteliales (mucosidad nasal, saliva y lágrimas). Cuando el virus alcanza estas células y se decora con los azúcares propios el grupo sanguíneo del individuo invadido es reconocido por los anticuerpos naturales del sistema ABO que son capaces de neutralizar en mayor o menor proporción la subsiguiente interacción entre la proteína S vírica y el ACE2 de la célula invadida evitando así la transferencia del ARN viral, la replicación del virus y la invasión de nuevas células.

Este mecanismo de infección, en el que la glucoproteína S desarrolla un papel fundamental, explicaría por qué las personas de grupo O (portadoras de anti-A y anti-B) tendrían un riesgo significativamente menor de infectarse comparado con el riesgo de los restantes grupos sanguíneos. Por el contrario, en las personas de grupo A este riesgo sería significativamente superior. Por ejemplo, los virus SARS-CoV-2 producidos por los individuos de grupo A expresan el antígeno A y tiene la capacidad de infectar a otros individuos de grupo A y de grupo AB, puesto que estos no disponen de los anticuerpos necesarios para frenar el contagio. Por el contrario, la infección de los individuos de grupo B o de grupo O por parte de los SAR-CoV-2 producidos por individuos infectados de grupo A será más improbable, gracias a los anticuerpos anti-A que tratarán de frenar el contagio.

Si el grupo sanguíneo ABO no tuviera ninguna influencia en la susceptibilidad a infectarse, la distribución de este grupo sanguíneo en los individuos infectados debiera ser superponible a la distribución del grupo sanguíneo en la población general; sin embargo, el análisis de grupo ABO en los pacientes infectados demuestra que la presencia del grupo A (37.75%) está por encima de la frecuencia que sería esperable en la población china (32.16%), la presencia del grupo B (26.42%) está ligeramente aumentada (24.90%) como también lo está la del grupo AB (10.03% en lugar del 9.10% esperado). Y, al contrario, la frecuencia del grupo O entre los pacientes infectados (25.80%) está por debajo de lo que sería esperable (33.84%).

Es posible que este efecto inhibitorio total o parcial generado por los anticuerpos ABO sea importante en una primera fase, en la fase de contagio, evitando el ingreso del virus en la célula

epitelial a la que se ha adherido, pero es poco probable que los anticuerpos ABO desempeñen un papel de defensa una vez que la infección se ha adquirido; aunque esta hipótesis todavía no ha sido demostrada.

En resumen, los anticuerpos del sistema ABO de clase IgA parecen ser los responsables primarios del efecto de inhibición o neutralización que reduce la probabilidad de contagio por el virus SARS-CoV-2, si bien los anticuerpos naturales de clase IgM e IgG también pueden contribuir a esta función preventiva. Este efecto de inhibición incide en la reducción del valor  $R_0$  que corresponde al número esperado de casos de contagio producido por cada individuo. De no existir un efecto de inhibición del virus, el valor de  $R_0$  sería probablemente superior. Finalmente, es de esperar que el efecto de inhibición sea más eficiente en poblaciones con una distribución heterogénea de los grupos sanguíneos y menos eficiente allí donde la distribución sea más homogénea como sucede en las poblaciones de América Central y del Sur en las que el grupo O es muy prevalente.

Los estudios de asociación genómica (GWAS, siglas de Genome-Wide Association Studies) nos permitirán en el futuro confirmar estas observaciones de base estadística y, más aún, cuantificar el grado de significación de la asociación encontrada entre el grupo ABO y la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2.