

## BÖLÜM 13

### SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIKTA ROL OYNAYAN GENETİK VARYASYONLAR

Burcu ÇAYKARA<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), koronavirüslerin  $\beta$  alt ailesinden bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2'nin genomu dizilendiğinde yarasa koronavirüsü RaTG13 ile %96,2, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ile ise %79,5 benzerlik gösterdiği bulunmuştur (1). SARS-CoV-2 genomu, 11 açık okuma çerçevesi (ORF) ile toplam 11 genden oluşmaktadır. Proteolitik bölünmeden sonra ORF1ab, 16 yapısal olmayan proteini (NSP'ler) kodlarken, ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 ve ORF10 yardımcı proteinleri kodlamaktadır (2). SARS-CoV-2'nin genomik RNA'sı ayrıca Envelope (E), Membran (M), nükleokapsid (N) proteini ve reseptör bağlama alanını (RBD) içeren Spike (S) olmak üzere dört ana proteini kodlamaktadır (3).

SARS-CoV-2'nin solunum yollarını etkilemesinin altında yatan biyolojik sebep anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) eksprese eden hücrelerin SARS-CoV-2 için bir konak olmasından kaynaklanmaktadır. Akciğerde ACE2 eksprese eden hücrelerin %83'ü alveolar epitelyal tip II hücrelerdir (AECII) ve bu hücreler viral genom replikasyonu için düzenleyici genlerde dâhil olmak üzere viral işlemlerle ilişkili genlere sahiptir. ACE2 reseptörü kalp, böbrek, endotel ve bağırsak gibi birçok akciğer dışı dokuda da bulunmaktadır (4). SARS-CoV-2, spike (S) glikoproteiniyle ACE2'ye bağlanıp hücre içine girerek etkilerini göstermektedir (5). Bağlanmadan sonra, insan transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), SARS-CoV-2'nin endositoz yoluyla hücrelere girmesine veya viral zarfın konakçı membranla doğrudan füzyonuna izin veren Spike proteini parçalayarak aktive etmektedir. Hücrenin içine giren viral RNA, messenger RNA (mRNA) gibi hareket ederek viral replikatif enzimleri üretmek için konakçı ribozomları tarafından translasyona uğramaktadır. Bu sayede yeni viral RNA genomu, viral parçacıklar ve diğer gerekli viral bileşenlerin sentezi gerçekleşmektedir (6).

<sup>1</sup> Arş. Gör., İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., burcu.caykara@medeniyet.edu.tr

SARS-CoV-2 için ortalama R0 değerinin 3,28 olduğu belirlenirken, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bu değer 1,95 olduğu bildirilmiştir (7). Aerosol ve damlacıklara temas yoluyla bulaşan SARS-CoV-2'nin (8) neden olduğu Koronavirüs Hastalığı 2019'un (COVID-19) kuluçka süresi 2-14 gün arasında değiştiği rapor edilmiştir (9). Hastalığının başlangıcında en sık görülen semptomlar öksürük, ateş ve yorgunluktur, diğer semptomlar ise baş ağrısı, balgam, ishal, solunum güçlüğü, hemoptizi ve lenfopenidir (10). Belirtiler ve hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişmekle birlikte bunun altında yatan nedenlerin genetik farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı sorusu sorulmuş ve bu kapsamda çeşitli araştırmalar yürütülmüştür. Bireysel genetik varyasyonlar ve COVID-19 arasında ilişki anlaşılırsa; hastalık patogenezi, komplikasyonlar ve mortalite hakkında tahminlerde bulunulabiliriz ve etkili varyasyonları hedefleyen tedavi yollarını da araştırma imkânı elde edebiliriz.

## **ACE2 GEN VARYASYONLARI VE SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK**

Akciğerdeki ACE2 ekspresyonunun yaşla birlikte arttığı ve cinsiyetten etkilenmediği bildirilmiştir. Bu durum yetişkin ve yaşlı grubunda COVID-19'un ağır seyrinin altında yatan faktörlerden biri olabilir (11). ACE2 geninde, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ve insersiyon/delesyon dâhil olmak üzere 570 genetik varyasyon tespit edilmiştir. İki missense mutasyon K26R ve S331F'nin S proteini için reseptör afinitesini azaltabileceği bildirilmiştir. Biyoenformatik simülasyon çalışması sonucunda özellikle ACE2'nin Arg652 aktif kalıntısının TMPRSS2 proteaz işlevi için kritik role sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (12). İn silico moleküler modellemeyle SARS-CoV-2 S protein RBD için yüksek afiniteye neden olan 6 ACE2 missense varyantı (I21T, T55A, E75G, A25T, K26R, E37K) ve düşük afiniteye neden olan 11 varyant ( I21V, E23K, K26E, Y50F, N51D, N58H, K68E, T27A, E35K, S43R, M82I) tespit edilmiştir (13). Dört yüzden fazla popülasyon grubunu temsil eden ve 290.000'den fazla örneği içeren büyük genomik veri setinden oluşan analizde ACE2 varyantları S19P, I21V, E23K, T92I, Q102P, K26R, T27A, N64K ve H378R'nin enfeksiyona duyarlılığı arttırdığı belirlenmiştir. Diğer ACE2 varyantları K31R, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, N33I, H34R, E35K, E37K, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L ve D509Y'nin SARS-CoV-2 S proteinine bağlanmayı azalttığı için koruyucu varyantlar olduğu varsayılmaktadır (14). Sekiz ACE2 varyantının (V184A, S257N, L656X, S19P, I468V, N638S, K26R ve N720D) reseptör bağlanmasına ve in vitro hücre giriş etkilerinin incelendiği bir çalışmada; ACE2 ekspresyonunu azaltan L656X dışında, diğer SNP'lerin reseptör

tanıma ve hücre girişten sorumlu olan SARS-CoV-2 S proteini arasındaki etkileşimi veya viral hücre girişini önemli ölçüde değiştirmede bulunmuştur (15).

## **KONAK HÜCREYE GİRİŞTE ETKİLİ GEN VARYASYONLARI VE SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK**

SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere girişi, S1/S2 ve S2' bölgelerinde S proteinin bölünmesine yol açan hücre proteazlar tarafından gerçekleşir. Virüs suşlarına ve hücre tiplerine bağlı olarak, koronavirüs (CoV) S proteini, furin, katepsinler (CTS), TMPRSS2, nötrofil elastaz (ELANE) ve muhtemelen TMPRSS11A dâhil olmak üzere bir veya birkaç konakçı proteazı aracılık edebilir. TMPRSS2 geninde rs12329760 başta olmak üzere ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE ve CTSL'de genlerin kodlamayan dizilerinde olası fonksiyonel özellikte 48 polimorfizm tespit edilmiştir (16). TMPRSS2 ekspresyonu, hücrelerin SARS-CoV-2 tarafından ACE2 aracılı istilasını artırmaktadır. Bu nedenle, TMPRSS2 varyantlarının insanlarda viral enfektiviteyi modüle edebileceği varsayılmaktadır. Madrid merkezli bir çalışmada 120 kişilik bir örneklem grubunda, TMPRSS2 rs75603675 ve sinonim varyantlar rs61735792 ile rs61735794'ün enfeksiyonla bir ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (17). İtalyan 131 COVID-19 hastasında ekzom dizilimiyle Furin (PCSK3) geninde; EUR GnomAD referans popülasyonuna kıyasla istatistiksel olarak daha sık bir missense varyantı (c.893G>A) ve GnomAD veri tabanında bulunmayan bir missense mutasyonu (c.1906A>G) belirlenmiştir. TMPRSS2 geninde, COVID-19 hastalarında c.331G>A, c.23G>T ve c.589G>A varyant allellerinin sıklığı referans popülasyondan farklı bulunmuştur ve bu varyantların SARS-CoV-2'nin konakçı hücreye girişini etkileyebileceği düşünülmüştür (18).

## **İNTERFERON İLİŞKİLİ GEN VARYASYONLARI VE SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK**

Tip III veya lambda interferonlarından (IFNL) IFN $\lambda$ 3-IFN $\lambda$ 4 homozigot varyantları, akut solunum yolu enfeksiyonlarından etkilenen çocuklarda viral klirensin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. IFNL4 homozigot DG mutant polimorfizmine sahip 74 yaş üzeri hastalarda viral yük daha yüksek bulunmuştur (19).

İnterferon ile indüklenen transmembran protein 3 (IFITM3), insanlarda IFITM3 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Bağışıklık sistemi yüksek IFITM3 seviyelerinin viral seviyeleri düşük tuttuğu için virüslere karşı savunmada kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (20). Çin popülasyonunun %26,2'sinde bulunan interferon kaynaklı transmembran protein 3'ü kodlayan IFITM3 geninde tek nükleotid polimorfizm rs12252-C/C varyantının COVID-19 için risk teşkil ettiği bildirilmiştir. Ayrıca ve rs12252 C alleli'nin yaşa bağlı olarak hastalığın daha ağır

geçmesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (21). Hem rs12252 hem de rs34481144'ün referans allellerini içeren kombine IFITM3 haplotipinin İngiltere'deki etnik grupların COVID-19 standart ölüm oranı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir (22).

## **APOLİPOPROTEİN E (APOE) GEN VARYASYONLARI VE SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK**

Apolipoprotein E (ApoE), üç ana izoformu olan bir lipid bağlayıcı proteindir. ApoE'nin  $\epsilon 4$  alleli, Alzheimer hastalığı için artan risk ile ilişkiliyken  $\epsilon 3$  nötr ve  $\epsilon 2$ , azalmış risk ile ilişkilidir. Ancak son yapılan çalışmalar ApoE  $\epsilon 4$  genotipi ile şiddetli COVID-19 riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (23). ApoE  $\epsilon 4$  homozigotları taşıyanların COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçirme riskinin 2,3 kat arttığı belirlenmiştir (24). COVID-19 semptomatik hastalarda kontrol grubuna kıyasla ApoE  $\epsilon 4$  alleli sıklığında anlamlı bir fark bulunmuştur (25). Irak'ta 105 COVID-19 hastasının analiz edildiği bir çalışmada genel popülasyona kıyasla COVID-19 hastalarında ApoE  $\epsilon 4$  alleli önemli ölçüde arttığı bildirilirken, ApoE  $\epsilon 2$  ve  $\epsilon 3$  hasta ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır (26). İspanya, Madrid'te yaşlı örneklem grubunda yapılan çalışmada, ApoE geninin  $\epsilon 4$  varyantının, enfeksiyon varlığı ve klinik şiddeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (27).

## **DiĞER GEN VARYASYONLARI VE SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA YATKINLIK**

C-C Kemokin Reseptörü 5 (CCR5), monositlerin, T hücrelerinin ve makrofajların yüzeyinde bol miktarda bulunan G protein kenetli reseptör ailesinin bir üyesidir. CCR5 eksikliği olan farelerin bağışıklık tepkisinin baskılandığı ve viral/bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. CCR5 geninin 32 baz çifti (bp) delesyonunun İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı bilinmekle birlikte SARS-CoV-2 ile ilişkili ölümün önemli bir genetik belirteci olabileceği belirlenmiştir (28).

İnsan lökosit antijeni (HLA), HLA-DRB1\*08, COVID-19'lu hastalarda daha sıklıkla görülmüş ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Peptit bağlanma tahmin analizleri, DRB1\*08 allellerinin viral peptitlerin hiçbirini yüksek afinite ile bağlamadığını belirlemiştir. Sonuç olarak, HLA antijenlerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ve COVID-19'un klinik seyrini etkileyebileceğini ve kan grubu A bireylerinin enfeksiyon açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir (29).

Tümör nekroz faktörlerinden (TNF) TNF $\beta$ -252A/G, rs909253 A>G'nin G alleli taşıyıcılarının, COVID-19 hastalarında sağlıklı gruba kıyasla daha sık olduğu ve bu allelin hastalık riskini 1,5 kat arttırdığı belirlenmiştir. TNF $\alpha$ -311A/G'nin A

aleli, rs1800629 G>A, COVID-19 riskini orta derecede azalttığı da bulunmuştur (OR=0,68) (30).

Tolloid Like-1 (TLL1) rs17047200, İnterferon-lambda-3 rs12979860 ve Dis-coidin domain reseptörü 1(DDR1) rs4618569 genetik varyasyonları, 141 CO-VID-19 hastası ve 100 sağlıklı kontrolde incelendiğinde; rs12979860 CC genotipi, rs17047200 AA genotipi ve rs4618569 varyantının AA genotipinin yüksek CO-VID-19 insidansı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. DDR rs4618569 AG genotipi taşıyanlarda yüksek ölüm oranı olduğu ve hastalığın kötü seyrinde etkili olduğu bulunmuştur (31).

SARS-CoV-1 ve diğer virüsler üzerindeki genom çapında ilişkilendirme çalış-malarından (GWAS) SARS-CoV-2'yi potansiyel olarak modüle edebilecek SNP'ler Katar Genom Programından ve 1000Genom projesinden elde edilen dizilerde in-celendiğinde; ICAM3, IFN-  $\gamma$ , CCL2, CCL5, AHS3, MBL, Furin, TMPRSS2, IL4 ve CD209 promotörü olmak üzere 10 gende bulunan toplam 74 SNP tanımlan-mıştır. Popülasyonlar arası analiz, Avrupalılar arasında risk allellerinin dağılımı-nın Afrikalılar ve Doğu Asyalılardan önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Afrikalıların diğer popülasyonlara kıyasla SARS-CoV-1 duyarlılık allellerinin son derece düşük frekanslarını taşıdığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, popülasyon gene-tiği SARS-CoV-2 enfeksiyonunu potansiyel olarak modüle edebilen çoklu genetik varyantların COVID-19 seyrini anlamada etkili olabileceğini göstermiştir (32).

## **SONUÇ**

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna aracılık eden genlerin popülasyonlarda ve bireylerde farklılık göstererek hastalığın seyrinde etkili olabileceği bulguları bir çok araştır-mada ortaya konmuştur. Özellikle ACE2 geninde yer alan çeşitli varyasyonların SARS-CoV-2 virüsünün S proteinine afinitesini etkilediğine dair biyoenformatik veriler elde edilmiş olsa da bu ilişkiyi doğrulayan in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Reseptör afinitesini takiben SARS-CoV-2'nin hücreye girişinde yer alan çeşitli proteinlerdeki varyasyonlarında enfeksiyonda rol oynayabileceğini göstermektedir. Dahası immün sistemimizdeki bireysel farklılıklarda enfeksiyo-nun şiddetinde etkili olabilmektedir. Sonuç olarak genetik varyasyonlar SARS-CoV-2 enfeksiyonunun farklı şiddette geçirilmesinin altında yatan nedenlerden biri olmakla birlikte; bu farkların ortaya konması ile COVID-19 başta olmak üzere çeşitli enfeksiyon hastalıklarında kişiselleştirilmiş etkili tedavi metodları-nın uygulanması, tedavi cevabının ve hastalığın seyrinin takibinin yapılması gibi çeşitli protokollerin oluşturulmasında önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
2. Abou-Hamdan M, Hamze K, Abdel Sater A, et al. Variant analysis of the first Lebanese SARS-CoV-2 isolates. *Genomics.* 2021;113(1 Pt 2):892-895. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.10.021.
3. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Updated picture of SARS-CoV-2 variants and mutations. *Diagnosis (Berl).* 2021;9(1):11-17. doi: 10.1515/dx-2021-0149.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
5. Wang X, Dhindsa R, Povysil G, et al. Transcriptional Inhibition of Host Viral Entry Proteins as a Therapeutic Strategy for SARS-CoV-2. *Preprints 2020, 2020030360* (doi: 10.20944/preprints202003.0360.v1)
6. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, et al. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells.* 2020 May 20;9(5):1267. doi: 10.3390/cells9051267.
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2). pii: taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig.* 2020. doi:10.1007/s00784-020-03248-x.
9. Ak Ö. Küresel Kabus. *Bilim ve Teknik.* 2020;1-27. Erişim tarihi: 19.03.2020, Erişim adresi: [https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/18842/bilim\\_ve\\_teknik\\_coronavirus\\_hakkinda.pdf](https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/18842/bilim_ve_teknik_coronavirus_hakkinda.pdf)
10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
11. Chen Y, Shan K, Qian W. Asians do not exhibit elevated expression or unique genetic polymorphisms for ACE2, the cell-entry receptor of SARS-CoV-2. *Preprints.* 2020; 2020020258 (doi: 10.20944/preprints202002.0258.v2).
12. Lanjanian H, Moazzam-Jazi M, Hedayati M, et al. SARS-CoV-2 infection susceptibility influenced by ACE2 genetic polymorphisms: insights from Tehran Cardio-Metabolic Genetic Study. *Sci Rep* 2021;11:1529. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80325-x>.
13. Calcagnile M, Forgez P, Iannelli A, et al. Molecular docking simulation reveals ACE2 polymorphisms that may increase the affinity of ACE2 with the SARS-CoV-2 Spike protein. *Biochimie.* 2021;180:143-148. doi: 10.1016/j.biochi.2020.11.004.
14. Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol.* 2021; 4: 475. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02030-3>.
15. Hashizume M, Gonzalez G, Ono C, et al. Population-Specific ACE2 Single-Nucleotide Polymorphisms Have Limited Impact on SARS-CoV-2 Infectivity In Vitro. *Viruses.* 2021;13(1):67. doi: 10.3390/v13010067.
16. Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Ramírez-Bello J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies. *Life Sci.* 2020;260:118313. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118313.
17. Torre-Fuentes L, Matías-Guiu J, Hernández-Lorenzo L, et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2021;93(2):863-869. doi: 10.1002/jmv.26319.
18. Latini A, Agolini E, Novelli A, et al. COVID-19 and Genetic Variants of Protein Involved in the SARS-CoV-2 Entry into the Host Cells. *Genes.* 2020; 11(9):1010. <https://doi.org/10.3390/genes11091010>.
19. Amodio E, Pipitone RM, Grimaudo S, et al. SARS-CoV-2 Viral Load, IFN $\lambda$  Polymorphisms and the Course of COVID-19: An Observational Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(10):3315. <https://doi.org/10.3390/jcm9103315>.

20. Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature*. 2012;484(7395):519-23. doi: 10.1038/nature10921.
21. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al, Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019, *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(1):34–37.
22. Nikoloudis D, Kountouras D, Hiona A. The Frequency of Combined IFITM3 Haplotype Involving the Reference Alleles of Both rs12252 and rs34481144 is in Line with COVID-19 Standardized Mortality Ratio of Ethnic Groups in England. 2020. 10.20944/preprints202005.0273.v1.
23. Wang C, Zhang M, Garcia G Jr, et al. ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. *Cell Stem Cell*. 2021;28(2):331-342.e5. doi: 10.1016/j.stem.2020.12.018.
24. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231-2232. doi: 10.1093/gerona/glaa131
25. Hubacek JA, Dlouha L, Dusek L, et al. Apolipoprotein E4 Allele in Subjects with COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):320-322. doi: 10.1159/000516200.
26. Al-Jaf SMA, Niranji SS, Ali HN, et al. Association of Apolipoprotein e polymorphism with SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol*. 2021;95:105043. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105043.
27. Del Ser T, Fernández-Blázquez MA, Valentí M, et al. Residence, Clinical Features, and Genetic Risk Factors Associated with Symptoms of COVID-19 in a Cohort of Older People in Madrid. *Gerontology*. 2021;67(3):281-289. doi: 10.1159/000513182.
28. Panda AK, Padhi A, Prusty BAK. CCR5  $\Delta$ 32 minorallele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation. *Clin Chim Acta*. 2020;510:60-61. doi:10.1016/j.cca.2020.07.012.
29. Amoroso A, Magistroni P, Vespasiano F, et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation*. 2021;105(1):193-200. doi: 10.1097/TP.00000000000003507.
30. Heidari Nia M, Rokni M, Mirinejad S, et al. Association of polymorphisms in tumor necrosis factors with SARS-CoV-2 infection and mortality rate: A case-control study and in silico analyses. *J Med Virol*. 2022;94(4):1502-1512. doi: 10.1002/jmv.27477.
31. Agwa SHA, Kamel MM, Elghazaly H, et al. Association between Interferon-Lambda-3 rs12979860, TLL1 rs17047200 and DDR1 rs4618569 Variant Polymorphisms with the Course and Outcome of SARS-CoV-2 Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):830. doi: 10.3390/genes12060830.
32. Smatti MK, Al-Sarraj YA, Albagha O, et al. Host Genetic Variants Potentially Associated With SARS-CoV-2: A Multi-Population Analysis. *Front Genet*. 2020;11:578523. doi: 10.3389/fgene.2020.578523.