



## Rol de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* en la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19

Luis E. Almaguer Mederos<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0887-2359>  
Dany Cuello Almarales<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9293-414X>  
Dennis Almaguer Gotay<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2573-1825>

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Profesor Titular. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

<sup>2</sup> Máster en Neurociencias. Investigador Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

<sup>3</sup> Máster en Biotecnología Industrial. Investigador Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba

### Autor para la correspondencia:

Dr. C. Luis E. Almaguer Mederos. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.  
Correo electrónico: [lalmaguermederos@gmail.com](mailto:lalmaguermederos@gmail.com)

### Palabras clave

COVID-19; enzima convertidora de angiotensina; SARS-CoV-2; susceptibilidad genética; polimorfismo genético

### RESUMEN

La COVID-19 es un nuevo síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-CoV-2. Existen variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* potencialmente asociadas a la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19, aunque la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa y poco sistematizada. El objetivo del presente trabajo es reflejar la relevancia de variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* para la susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. Fueron descritas variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2*, con repercusiones potenciales sobre la estructura y función de estas proteínas, o sobre sus niveles de expresión. Algunas de estas variantes están diferencialmente distribuidas entre las poblaciones asiáticas, europeas, africanas o americanas, y se asocian potencialmente a una mayor susceptibilidad o gravedad de la COVID-19. Los resultados que se refieren al rol de los niveles de expresión de *ACE2* sobre la gravedad clínica de la enfermedad son inconsistentes. En ninguno de estos estudios se establecen asociaciones entre las variantes genéticas identificadas, o los niveles de expresión de *ACE2* y *TMPRSS2* y marcadores clínicos específicos de gravedad de la enfermedad. En conclusión, se han identificado variantes en los genes *ACE2*



y *TMPRSS2* potencialmente asociadas a una mayor susceptibilidad o gravedad de la COVID-19, aunque es necesario replicar las investigaciones en otras poblaciones del mundo y desarrollar estudios de correlación genotipo-fenotipo clínico en pacientes con esta enfermedad para su adecuada estratificación por grupos de riesgo y para ajustar intervenciones preventivas o terapéuticas personalizadas, con base en el perfil de los pacientes para variantes genéticas relevantes.

## Role of *ACE2* and *TMPRSS2* genes in susceptibility/severity to COVID-19

### ABSTRACT

COVID-19 is a new severe acute respiratory syndrome, caused by SARS-CoV-2 coronavirus. There are variants in *ACE2* and *TMPRSS2* genes potentially associated with susceptibility/severity to COVID-19, although the literature on this topic is scattered and poorly systematized. The aim of this work is to highlight the relevance of variants in *ACE2* and *TMPRSS2* genes for susceptibility/severity to COVID-19. Variants in the *ACE2* and *TMPRSS2* genes were described, with potential repercussions on the structure and function of these proteins, or on their levels of expression. Some of these variants are differentially distributed among Asian, European, African or American populations, and are potentially associated with increased susceptibility/severity to COVID-19. Results referring to the role of *ACE2* expression levels on the clinical severity of the disease are inconsistent. None of these studies establish associations between identified genetic variants, or *ACE2* and *TMPRSS2* expression levels, and specific clinical markers of disease severity. In conclusion, variants in *ACE2* and *TMPRSS2* genes have been identified as potentially associated with a higher susceptibility/severity to COVID-19, although it is necessary to replicate research in other populations around the world, and to develop clinical genotype-phenotype correlation studies in patients with this disease, for its adequate stratification by risk groups, and to adjust personalized preventive or therapeutic interventions, based on the patient profile for relevant genetic variants.

### Keywords

*angiotensin converting enzyme; COVID-19; genetic polymorphism; genetic susceptibility; SARS-CoV-2*

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, la humanidad ha asistido a la emergencia de tres coronavirus causantes de epidemias devastadoras. Entre 2002 y 2003, la emergencia del coronavirus causante del síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV) en Guangdong, China, tuvo como resultado el contagio de más de 8000 personas y el fallecimiento de 774, para una letalidad del 9,5 %. Nueve años después, en 2012, ocurrió la emergencia y persistencia del coronavirus causante del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV), fundamentalmente en Arabia Saudita y Jordania, aunque actualmente se han reportado casos en 27 países del mundo en todos los continentes. Hacia finales de 2018 se habían reportado 2206 personas infectadas y el fallecimiento de 787, para una letalidad del 35,67 %, casi cuatro veces mayor a la del SARS-CoV.<sup>(1,2)</sup>

Más recientemente emergió en Wuhan, China, un nuevo coronavirus: el SARS-CoV-2, agente causal del nuevo síndrome respiratorio agudo severo, la COVID-19.<sup>(2,3)</sup> Hasta el 18 de abril de 2020 se habían reportado 182 países con casos de COVID-19, con 2 243 710 casos confirmados y 154 215 fa-

llecidos para una letalidad del 6,96 %. En Cuba, hasta el 19 de abril se habían confirmado 1035 casos de COVID-19 y 34 fallecidos para una letalidad del 3,28 %. Aunque se trabaja intensamente en varias instituciones científicas a nivel mundial, aún no existe ninguna terapéutica definitiva para la cura de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

La COVID-19 se caracteriza clínicamente por la manifestación de fiebre, tos seca, dolores musculares o fatiga, neumonía, cefaleas, diarreas, hemoptisis y disnea, aunque pueden presentarse otros signos clínicos con menor frecuencia. La enfermedad puede evolucionar desde estadios asintomáticos hasta formas graves con la manifestación del síndrome de dificultad respiratoria, que puede ser letal.<sup>(5)</sup> Aunque la edad, el sexo y las comorbilidades se han descrito como los principales determinantes de susceptibilidad o gravedad a la COVID-19,<sup>(6)</sup> existe sustancial variabilidad en la susceptibilidad o gravedad de la enfermedad que pudiera deberse a variantes genéticas específicas en los individuos afectados.

De modo significativo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 pertenecen al mismo género (*Betacoronavirus*) y subgénero (*Sarbecovirus*). De hecho, comparaciones iniciales indicaron que

el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen una identidad de secuencias de ~79 % a nivel nucleotídico.<sup>(7)</sup> La identidad de secuencias entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 sugieren que pudieran tener similares propiedades biológicas. Por lo pronto, se demostró que el SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor para su unión a las células diana que el SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés),<sup>(8,9)</sup> y que la proteasa TMPRSS2 resulta de vital importancia para la entrada del virus en sus células diana.<sup>(8)</sup>

Aun cuando existen varios reportes recientes que asocian variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* a la susceptibilidad o la gravedad a la COVID-19, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa y poco sistematizada. En consecuencia, el objetivo de la presente investigación es reflejar la relevancia de variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* para la susceptibilidad o la gravedad a la COVID-19.

## DESARROLLO

### Rol de *ACE2* y *TMPRSS2* en la unión, adherencia y entrada del SARS-CoV-2 a sus células diana

La entrada de los coronavirus a sus células diana es facilitada por la proteína de la espiga, o proteína S, una glicoproteína trimérica situada en la cápsida del virus. Este proceso depende de la unión de la unidad de superficie S1 en la proteína S, a un receptor celular, lo que facilita la adherencia del virus a la superficie de las células diana. La entrada de los coronavirus también depende de la imprimación de la proteína S por medio de proteasas celulares, que cortan en los sitios S1/S2 y S2' en un proceso conducido por la subunidad S2, y que permite la fusión de las membranas viral y celular (figura 1). Tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 utilizan la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor para su unión a las células diana, y usan la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) para la imprimación de la proteína S.<sup>(8,9)</sup>

La interfaz SARS-proteína S/ACE2 ha sido resuelta a nivel atómico, y se encontró que la eficiencia del uso de ACE2 es un determinante clave de la transmisibilidad del SARS-CoV.<sup>(10)</sup> La mayor transmisibilidad del SARS-CoV-2 en comparación

con el SARS-CoV<sup>(11)</sup> sugiere que el SARS-CoV-2 hace un uso más eficiente de ACE2 para su entrada a las células diana. La eficiencia con que se une el SARS-CoV-2 a ACE2 pudiera depender de varios factores, incluyendo variantes en la proteína S del virus que promuevan la eficiencia de su interacción. De hecho, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 tienen una identidad de secuencia de ~76 % para la proteína S,<sup>(12)</sup> diferencia que pudiera traducirse en una mayor eficiencia de la interacción entre SARS-CoV-2 y ACE2, que contribuya a explicar su comparativamente mayor transmisibilidad. Otro factor del que pudiera depender la eficiencia con que se une el SARS-CoV-2 a ACE2 es la existencia de variantes estructurales en ACE2.

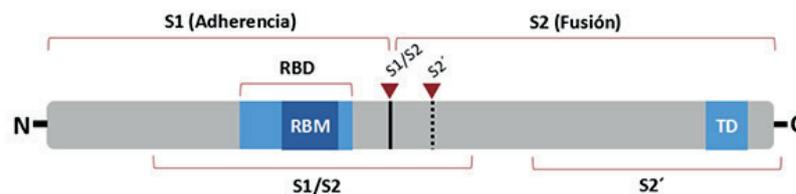
### Variantes genéticas en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* y susceptibilidad o gravedad en la COVID-19

Con base en el rol de ACE2 como receptor del SARS-CoV-2, y de TMPRSS2 en la imprimación de la proteína S de SARS-CoV-2, se ha propuesto que variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* pudieran estar relacionados con una mayor susceptibilidad al contagio o con una mayor gravedad de la presentación clínica de la COVID-19. Estas variantes genéticas pudieran tener repercusiones sobre la estructura y función de ACE2 o de TMPRSS2, o modificar sus niveles de expresión.<sup>(13,14)</sup>

### Variantes genéticas con repercusiones potenciales sobre la estructura y función de ACE2 y TMPRSS2

Un estudio inicial indicó que los residuos aminoacídicos cercanos a la lisina 31, y a las tiroxinas 41, 82-84 y 353-357 en ACE2, son de importancia para la unión de la proteína S del SARS-CoV,<sup>(10)</sup> lo que también pudiera ser cierto para el SARS-CoV-2, dada la homología de secuencias para la proteína S entre estos coronavirus. Sin embargo, no se han encontrado polimorfismos o variantes raras en estos residuos en diferentes poblaciones humanas, lo que ha sugerido que en estas poblaciones existe una carencia de mutaciones resistentes a la unión de la proteína S de coronavirus.<sup>(13,14)</sup>

De las 1700 variantes descritas para el gen *ACE2*, 62 variantes se encuentran en la región codificante del gen y, de estas, 32 tienen efectos potenciales sobre la estructura pri-



**Fig. 1.** Representación esquemática de la proteína S de SARS-CoV y SARS-CoV-2. Se muestran sus dominios funcionales: RBD, dominio de unión al receptor; RBM, motivo de unión al receptor; TD, dominio de transmembrana. También se muestran los sitios de corte proteolítico (S1/S2, S2') (modificado de Hoffmann *et al.*, 2020).<sup>(8)</sup>

mería de ACE2.<sup>(13)</sup> Por medio de análisis de frecuencias de las variantes génicas en *ACE2*, fueron identificadas diferencias sustanciales entre las poblaciones en estudio. Por ejemplo, se identificaron 7 sitios calientes de hipervariabilidad (Lys26Arg, Ile468Val, Ala627Val, Asn638Ser, Ser692Pro, Asn720Asp, y Leu731Ile/Leu731Phe) con distribución diferencial entre las poblaciones de China, Asia Oriental, Europa, África, Asia Austral y América. Adicionalmente, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) rs2285666 mostró una frecuencia mucho mayor en poblaciones asiáticas en comparación con las otras poblaciones estudiadas. Se sugirió que estas diferencias podrían afectar las funciones de ACE2 entre distintas poblaciones<sup>(13)</sup> y contribuir a la susceptibilidad diferencial a la COVID-19.

En la población italiana y por medio de la secuenciación de exomas en ADN leucocitario proveniente de 6984 individuos en el contexto de la Red de Genomas Italianos, así como de análisis bioinformáticos, fueron identificadas 46 variantes en el gen *ACE2*. Tres de las variantes identificadas corresponden a mutaciones con cambio de sentido relativamente frecuentes en la población en estudio (p.Lys26Arg, p.Gly211Arg y p.Asn720Asp). Estas variantes flanquean residuos esenciales para la unión del SARS-CoV-2 por medio de su proteína S, y se predijo que probablemente afecten la entrada del virus a sus células diana. Se propuso que, dada la baja frecuencia de estas variantes genéticas en otras poblaciones, podrían tener una contribución a las elevadas morbilidad y letalidad por COVID-19 reportadas para la población italiana.<sup>(14)</sup>

Además de estas tres variantes, en la población italiana fueron identificadas otras 30 variantes con cambio de sentido que aparecieron con muy baja frecuencia, y 13 variantes sin sentido que generan versiones truncas de ACE2.<sup>(14)</sup> Varias de estas mutaciones sin sentido truncan a ACE2 en diferentes posiciones del dominio proteasa, embebido en el dominio extracelular que contiene el sitio de unión para el SARS-CoV-2. Mientras tanto, se pronostica que las variantes p.Val506Ala, p.Val209Gly y p.Gly377Glu tienen efectos estructurales desestabilizantes, y que las variantes p.Trp69Cys, p.Leu351Val y p.Pro389His inducen cambios conformacionales que influyen sobre la interacción con la proteína S de coronavirus.<sup>(14)</sup>

Por otra parte, no se obtuvieron diferencias significativas entre la población italiana y otras poblaciones europeas o de Asia Oriental en cuanto a las frecuencias de variantes deletéreas poco comunes en el gen *ACE2*. Mientras tanto, se confirmó el reporte previo<sup>(13)</sup> relativo a la comparativamente baja frecuencia del SNP rs2285666 en la población italiana y europea (Asselta et al., 2020).<sup>(15)</sup> Significativamente, esta variante ha sido extensamente estudiada como factor de riesgo para la hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y para la enfermedad

arterial coronaria.<sup>(16,17)</sup> En consecuencia, esta variante pudiera ser un factor predisponente para las comorbilidades observadas en pacientes con COVID-19.

En el único estudio realizado hasta la fecha en relación con la frecuencia de variantes en el gen *TMPRSS2* en diferentes poblaciones del mundo, se obtuvo que en la población italiana hay una significativa disminución de variantes deletéreas en comparación con otras poblaciones europeas y de Asia Oriental. Esta observación sugirió que, como tendencia, los italianos tendrían *TMPRSS2* como mayor actividad enzimática, lo que pudiera ser considerado un factor de riesgo para una COVID-19 con mayor gravedad clínica.<sup>(15)</sup>

### **Variantes genéticas con repercusiones sobre los niveles de expresión de ACE2**

Haciendo uso de la base de datos Genotype Tissue Expression (GTEx), fueron identificadas 15 variantes eQTL (del inglés *expression quantitative trait loci*) para el gen *ACE2* en 20 tejidos diferentes (14 SNP y una inserción/delección).<sup>(13)</sup> La mayoría de estas variantes tuvieron mayor frecuencia en las poblaciones de China y Asia Oriental en comparación con la población europea. Adicionalmente, se demostró que las 11 variantes comunes y una variante rara (rs143695310) de las 15 variantes eQTL identificadas se asocian a un mayor nivel de expresión de ACE2 en los tejidos. Estos resultados sugirieron que la ocurrencia de variantes eQTL asociadas a mayores niveles de expresión de ACE2 en poblaciones asiáticas podría traducirse en una susceptibilidad diferencial al SARS-CoV-2 en diferentes poblaciones en condiciones similares.<sup>(13)</sup>

Un reciente estudio basado en secuenciación de ARN a células individuales indicó que los hombres asiáticos tienen más elevados niveles de expresión de ACE2 en comparación con los caucásicos y los afroamericanos.<sup>(18)</sup> También se ha reportado que el sexo masculino representa un factor de riesgo para una mayor gravedad clínica o mortalidad por COVID-19 grave, en particular para aquellos con más de 60 años o con comorbilidades.<sup>(6)</sup> De aquí ha derivado la propuesta de que mayores niveles de expresión de ACE2 se asocian a un mayor riesgo o a una más grave presentación clínica de la COVID-19. Sin embargo, evidencias recientes cuestionan la validez de tal proposición.

Por medio de la exploración de GTEx con herramientas bioinformáticas fueron identificadas variantes eQTL para el gen *ACE2* en 27 tejidos diferentes.<sup>(19)</sup> Al contrario de lo esperado, se obtuvo que la expresión de ACE2 fue mayor en tejido adiposo, glándula adrenal, corazón y esófago de mujeres asiáticas que en los hombres, y en comparación con los caucásicos y los africanos. También se obtuvo que la expresión de ACE2 fue moderadamente mayor en el sistema vascular,

los pulmones y el músculo en las mujeres que en los hombres. Adicionalmente, se comprobó que generalmente, en ambos sexos y en todos los grupos étnicos estudiados, los niveles de expresión de ACE disminuyeron con la edad.<sup>(19)</sup> Estos resultados sugirieron que, a nivel poblacional, existe una asociación inversa entre los niveles de expresión de ACE2 y la gravedad y mortalidad por COVID-19, lo que fundamenta la propuesta de que altos niveles de expresión de ACE2 tiene un rol protector contra la mortalidad por COVID-19. De aquí se desprende que la estimulación de la expresión y actividad de ACE2 podría tener efectos terapéuticos positivos en el contexto de la COVID-19.

Otro estudio reciente se basó en el procesamiento de datos disponibles en bases de datos públicas y obtenidos por medio de tecnologías de secuenciación de ARN o de microarreglos.<sup>(20)</sup> No se obtuvieron diferencias entre grupos raciales (asiáticos vs. caucásicos), grupos etarios (>60 vs. <60 años) o sexo (masculino vs. femenino), en cuanto a los niveles de expresión de ACE2 en el tejido pulmonar.<sup>(20)</sup>

En general, puede apreciarse que existe gran heterogeneidad en cuanto a los resultados relativos a la repercusión de los niveles de expresión de ACE2 sobre la susceptibilidad o gravedad clínica y mortalidad por COVID-19, lo que pudiera deberse a diferencias metodológicas entre los estudios realizados hasta la fecha. Adicionalmente, la representación de los distintos grupos étnicos en las bases de datos utilizadas no es proporcional, generalmente con una sobrerrepresentación de casos europeos y una subrepresentación de casos asiáticos, lo que pudiera sesgar los resultados. En cualquier caso, se requiere la realización de estudios adicionales para esclarecer la asociación entre los niveles de expresión de ACE2 y la edad, el sexo, la susceptibilidad, la gravedad y la mortalidad por COVID-19.

Mientras tanto, en la única investigación realizada con relación a variantes eQTL en el gen *TMPRSS2*, haciendo uso de la base de datos GTEx, fueron identificadas variantes en tejido pulmonar que mostraron frecuencias muy dispares entre las poblaciones europea y asiática estudiadas.<sup>(15)</sup> Además, fueron identificados dos haplotipos presentes en elevada frecuencia en la población europea, y asociados a una mayor expresión de *TMPRSS2*. Sobre la base de estos resultados, se propuso que variantes eQTL y los niveles de expresión del gen *TMPRSS2* tienen un rol de importancia en la gravedad de la presentación clínica de la COVID-19.<sup>(15)</sup>

De conjunto, los resultados aquí discutidos representan una contribución a la identificación de variantes genéticas asociadas a una mayor susceptibilidad, gravedad y mortalidad por COVID-19, a partir de la comparación de las frecuencias de estas variantes entre diferentes poblaciones del mun-

do. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se establecen asociaciones entre las variantes genéticas identificadas, o los niveles de expresión de ACE2 y *TMPRSS2*, y marcadores clínicos específicos de gravedad de la enfermedad. En consecuencia, resulta imprescindible el desarrollo de estudios de correlación genotipo-fenotipo clínico en pacientes con COVID-19. Estos estudios, además de contribuir a la caracterización de los mecanismos patológicos de la enfermedad, permitirían identificar grupos de mayor riesgo de padecer de una COVID-19 más grave y ajustar intervenciones terapéuticas con base al perfil de los pacientes para variantes genéticas relevantes.

## CONCLUSIONES

Se han identificado variantes en los genes *ACE2* y *TMPRSS2* potencialmente asociadas a una mayor susceptibilidad o gravedad de la COVID-19, aunque se hace necesario replicar las investigaciones en otras poblaciones del mundo, así como desarrollar estudios de correlación genotipo-fenotipo clínico en pacientes con esta enfermedad, para su adecuada estratificación por grupos de riesgo y para ajustar intervenciones preventivas o terapéuticas personalizadas, con base en el perfil de los pacientes para variantes genéticas relevantes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e217-e227. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30127-0.
2. Guarnier J. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, and now COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;153(4):1-2. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa029.
3. Hussin A, Rothana, Siddappa N, Byrareddy. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
4. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Parte de cierre del día 19 de abril a las 12 de la noche; 2020 [citado 20 de abril 2020]. Disponible en URL: <https://salud.msp.gov.cu/?p=4864>.
5. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; S1684-1182(20)30040-2. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
6. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *medRxiv preprint*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.23.20026864.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and

- TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:1-10. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
  10. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 2005; 24:1634-1643. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600640.
  11. Liu T, Hu J, Kang M, Lin L, Zhong H, Xiao J, et al. Transmission dynamics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *The Lancet* 2020. DOI: 10.1101/2020.01.25.919787.
  12. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol* 2020; 92:522-528. DOI:10.1002/jmv.25700.
  13. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery* 2020; 6:11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1.
  14. Benetti E, Rossella T, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 variants underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in Italian population. *medRxiv preprint* DOI: 10.1101/2020.04.03.20047977.
  15. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TM-PRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *medRxiv preprint*, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.30.20047878.
  16. Chaoxin J, Daili S, Yanxin H, Ruwei G, Chenlong W, Yaobin T. The influence of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms on type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17: 2654-9.
  17. Yang M, Zhao J, Xing L, Shi L. The association between angiotensin-converting enzyme 2 polymorphisms and essential hypertension risk: A meta-analysis involving 14,122 patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015; 16: 1240-4. DOI: 10.1177/1470320314549221.
  18. Zhao Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
  19. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Preprints* 2020.
  20. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.05.20020107.

