



# Czynniki genetyczne podatności na infekcję wirusem SARS-CoV-2

Genetic factors and susceptibility to SARS-CoV-2 viral infection

## SUMMARY

COVID-19 global pandemic is caused by SARS-CoV-2 virus, responsible mainly for respiratory tract infections. Infection susceptibility and disease severity differs significantly between patients: some are asymptomatic, others have mild clinical symptoms, whereas a group of patients has an acute course of the disease, which might end in respiratory failure and death. Individual genetic predisposition may explain different infection susceptibility and disease severity.

.....

Globalna pandemia COVID-19 spowodowana jest wirusem SARS-CoV-2, który atakuje głównie układ oddechowy. Podatność na zakażenie i przebieg choroby różni się znacznie pomiędzy pacjentami: niektórzy przechodzą infekcję bezobjawowo, inni mają łagodne objawy kliniczne, inni ostry przebieg choroby, którego efektem jest niewydolność oddechowa i śmierć. Indywidualna predyspozycja genetyczna może tłumaczyć różną podatność na infekcję oraz nasilenie przebiegu choroby.

Narozna B.: Czynniki genetyczne podatności na infekcję wirusem SARS-CoV-2. *Alergia*, 2021, 1; 37-39

Sz szczególnie istotne znaczenie w patogenezie infekcji wirusowych wydają się mieć warianty genetyczne, głównie polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP), modyfikujące podatność na choroby wirusowe i przebieg infekcji. Dodatkowym czynnikiem modulującym ryzyko zakażenia i ciężkości choroby może być indywidualna ekspresja genów, która zależna jest od wielu czynników, m.in. wieku czy płci.

Poniżej omówiono udział czynników genetycznych w różnej podatności na zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

## Charakterystyka SARS-CoV-2

Zidentyfikowany w 2019 roku wirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) należy do grupy koronawirusów i odpowiedzialny jest za ostrą chorobę układu oddechowego COVID-19 [1]. Materiał genetyczny wirusa to pojedyncza nici o dodatniej polaryzacji ssRNA(+). Zakażenie wirusem powoduje agresywną reakcję immunologiczną; w niektórych przypadkach odpowiedź ta może być nadmierna i nieprawidłowa, powodując burzę cytokinową i w rezultacie doprowadzając do uszkodzeń organów i ogólnej dysfunkcji organizmu [2]. Objawy zakażenia wirusem ograniczają się głównie do dróg oddechowych, aczkolwiek ostatnie doniesienia wskazują również na powikłania dotyczące innych układów i narządów: m.in. nerek, wątroby, układów neurologicznego i krążenia [3]. Co ciekawe, duża grupa pacjentów przechodzi chorobę bardzo łagodnie lub wręcz bezobjawowo, co sugeruje, iż czynniki genetyczne mogą mieć wpływ na podatność na zakażenie [4]. Oprócz czynników genetycznych, można również wymienić inne czynniki ryzyka, które mogą wpływać na przebieg i intensywność choroby: m.in. wiek [5], rasa [6], płeć [7], grupa krwi [8], a także choroby współistniejące: otyłość [9], cukrzyca [10] i nadciśnienie [11].

Choć pandemia COVID-19 towarzyszy nam od stosunkowo niedawna, to wysokie nakłady finansowe na badania podstawowe pozwoliły na opublikowanie dużej ilości artykułów [12], poświęconych nie tylko budowie wirusa i mechanizm jego działania, ale też charakterystyce klinicznej osób zakażonych czy nawet indywidualnych czynnikach genetycznych predysponujących do infekcji. Te ostatnie to głównie badania asoicyacyjne: badanie genów kandydujących oraz badania GWAS.

## SARS-CoV

Wirus SARS-CoV pojawił się pod koniec 2002 roku i powodował wirusową chorobę oddechową SARS. Choć epidemia rozwinęła się dość szybko i objęła wiele krajów, to Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła jej wygaśnięcie już w połowie 2003 roku. Szacuje się, iż zainfekowanych zostało około 8000 osób, z czego około 10% zmarło [13]. Szybkie wygaśnięcie epidemii przypisuje się niskiej patogenności wirusa. Ponieważ sekwencja wirusa SARS-CoV-2 jest homologiczna w 79.5% z SARS-CoV i obydwa wirusy infekują organizm przez te same receptory [14], badacze ponownie przyjrzeni się czynnikom genetycznym, które wpływały na podatność zachorowania na SARS, w nadziei na zidentyfikowanie genów kandydujących dla SARS-CoV-2. Ramos-Lopez i wsp. podsumowali większość z istniejących prac (głównie dotyczących populacji azjatyckich) w przeglądzie systematycznym, wykazując związek 29 polimorfizmów w 21 genach ze zwiększoną podatnością/odpornością na zakażenie SARS-CoV, nasileniem choroby oraz objawami klinicznymi [15]. Większość odkrytych SNP zlokalizowana jest w obrębie promotora genu lub regionie kodującym, aczkolwiek odkryto też polimorfizm typu insercja-lub-delecja w genie ACE1 [16] i polimorfizm powtórzeń tandemowych w eksonie genu CLEC4M [17]. Około 1/3 zidentyfikowanych polimorfizmów



Dr n. med.  
Beata Narozna

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej

Kierownik Pracowni:  
Dr hab. n. med.  
Aleksandra Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki:  
Dr hab. n. med.  
Irena Wojsyk-Banaszak

**Słowa kluczowe:**  
polimorfizm, gen, SARS-CoV-2, COVID-19

**Key words:**  
polymorphism, gene, SARS-CoV-2, COVID-19

dotyczyło genów głównego układu zgodności tkankowej - ludzkich antygenów leukocytarnych HLA, a warianty genetyczne wykazały związek ze zwiększoną (HLA- B\*07:03, HLA- DRB4\*01:01:01:01, HLA- DRB1\*12:02, HLA- Cw\*08:01) lub zmniejszoną (HLA- DRB1\*03:01, HLA- B\*15:02, HLA- DRB3\*03:01:01, HLA- Cw\*15:02, HLA-DR\*03:01) podatnością na infekcję. Pozostałe polimorfizmy zlokalizowane były w obrębie genów kodujących cytokiny i chemokiny: AHSG, CCL2, CD14, FcγRIIa, ICAM-3, IFN-γ, IL-12 RB1, MX1, MLB, OAS-1, RANTES, TNF-α. Większość z wymienionych białek stanowi istotną część układu immunologicznego: odpowiadają za wczesną odpowiedź na zakażenie i rozwój stanu zapalnego.

Przegląd literatury stanowił punkt wyjścia dla poszukiwania genów kandydujących, które mogłyby również wpływać na patogenezę infekcji wirusem SARS-CoV-2. U pacjentów chorych na COVID-19 przebadano więc geny receptorów, do których wiąże się wirus, ludzkie antygeny leukocytarne i geny mediatorów stanu zapalnego. Poniżej pokrótce opisano najważniejsze doniesienia.

## ACE2

Enzym konwertujący angiotensynę typu 2 (ACE2) to białko błonowe, kodowane przez gen na chromosomie X. SARS-CoV-2 infekuje organizm poprzez receptory dla ACE2, znajdujące się w nabłonku dróg oddechowych [18]. Po namnożeniu, wirus pobudza inne komórki (m.in. płuc) zainfekowanego organizmu do wytwarzania większej liczby tych receptorów, nasilając zakażenie.

Sekwencjonowanie całego eksomu wykonane przez Renieri i wsp. zidentyfikowało 33 warianty genetyczne w genie ACE2 u populacji włoskiej [19]. Trzy polimorfizmy występują w regionie kodującym: Asn720Asp, Pro389His i Leu351Val, potencjalnie modyfikując interakcje białka z domeną wiążącą receptor dla glikoproteiny S, tworzącej „kolce” wirusa na jego powierzchni.

**Stawiski i wsp. wykorzystali istniejące zbiory danych i za pomocą modelowania strukturalnego wyłonili warianty genetyczne w genie ACE2, które mogą zwiększyć (S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P, H378R) lub zmniejszyć (K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L, D509Y) podatność na wystąpienie COVID-19 [20].**

Co ciekawe, badania transkryptomu płuc pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc wykazały, iż globalna ekspresja ACE2 była znacznie zwiększona u osób chorych niż u osób zdrowych, co potencjalnie wyjaśnia gorszy przebieg choroby [21]. Inne badania sugerują natomiast, iż wyższa ekspresja ACE2 chroni przed uszkodzeniami płuc [22].

Gorszy przebieg choroby COVID-19 u mężczyzn jest prawdopodobnie spowodowany polimorfizmami w obrębie genu ACE2 i zmianami w jego ekspresji. Część badań donosi, iż ekspresja tego genu jest wyższa u mężczyzn w porównaniu do kobiet [23, 24], inne natomiast sugerują, iż ekspresja ACE2 nie różni się pomiędzy płciami [25]. Ponieważ mężczyźni posiadają jedynie jedną kopię tego genu są bardziej narażeni na efekt wariantów genetycz-

nych zwiększających podatność na zakażenie wirusem niż kobiety [26].

## TMPRSS2

Białko transblonowe proteazy serynowej kodowane jest przez gen na chromosomie 21. Obecność tej proteazy aktywuje wirusa, umożliwiając mu infekcję komórek [27]. Co ciekawe, enzym ten inicjuje również infekcję wirusem grypy oraz metapneumowirusem [28]. Asselta i wsp. zidentyfikowali w populacji włoskiej kilkanaście SNP, których efektem jest zwiększona ekspresja tego białka; jeden z nich powiązany był również z wzmacniaczem transkrypcji wrażliwym na stężenie androgenów, co potencjalnie może tłumaczyć gorszy przebieg choroby u mężczyzn [25].

**Russo i wsp. odkryli natomiast polimorfizm odpowiedzialny za zwiększoną ekspresję TMPRSS2 i zmniejszoną ekspresję MX1 (białka charakteryzującego się aktywnością antywirusową) w płucach [29]. Obecność niekorzystnego wariantu zwiększa podatność na infekcję wirusową, spowodowaną kombinacją zwiększonej ekspresji białka w błonie komórkowej i słabszej odpowiedzi immunologicznej [30].**

## HLA

Ludzkie antygeny leukocytarne mogą należeć do klasy I (HLA-A, -B, -C, -E, -F i -G) lub klasy II (HLA-DR, -DQ, -DM i -DP) [31]. Kodowane są przez najbardziej polimorficzny region chromosomowy 6p21. Ich istotną rolą jest zaprezentowanie antygeny limfocytom T CD8+ i CD4+. Ponadto, antygeny HLA klasy I rozpoznawane są przez receptory KIR (and. Killer-cell Immunoglobulin-like receptor), znajdujące się na powierzchni komórek NK (ang. Natural Killer). Nguyen i wsp. [32] sprawdzili wpływ peptydów SARS-CoV-2 na ponad 150 genotypów HLA klasy I aby wyszukać loci podatności na zachorowanie na COVID-19.

**Allel HLA-B\*15:03 wykazał prawdopodobne działanie protekcyjne, gdyż był w stanie wiązać i zaprezentować największą liczbę peptydów SARS-CoV-2 i innych koronawirusów, natomiast wariant genetyczny HLA-B\*46:01 nie wyłapywał większości z peptydów wirusa, co może powodować słabszą odpowiedź immunologiczną i cięższy przebieg choroby.**

**Wcześniejsze badania wskazywały ten allel jako marker podatności na infekcję SARS-CoV [33].**

Badania GWAS pacjentów chorych na COVID-19 w Włoch i Hiszpanii wykazały dwa regiony genetyczne powiązane z niewydolnością oddechową spowodowaną infekcją SARS-CoV-2 [34]. Pierwszy z nich to 9q34 w locus grupy krwi ABO, gdzie pacjenci z allelem A wykazywali zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej, natomiast pacjenci z allelem O istotnie zmniejszone. Drugie locus, 3p21.31, obejmuje region, w którym znajduje się 6 genów: SLC6A20 (kodujący białko transportowe wchodzące w interakcję z białkiem ACE2) i receptory dla chemokin LZTFL1, FYCO1, CXCR6, XCR1, CCR9.

## Mediatory stanu zapalnego

Cytokiny prozapalne uwalniane podczas zakażenia wirusowego (tzw. burza cytokinowa) powiązane są z rozwojem



ciężkiego uszkodzenia pęcherzyków płucnych i rozwojem stanu zapalnego [35]. Zwiększone stężenia IL-2R, IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  korelują z ciężkością przebiegu choroby COVID-19 [36]. Przewlekły stan zapalny jest również obecny u osób starszych, otyłych i posiadających inne schorzenia współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie), co ma udokumentowany wpływ na cięższy przebieg choroby.

IL-6 to cytokina prozapalna, która stymuluje odpowiedź nabytą i zwiększa przeżywalność fagocytów, jak i promuje niebalansowane różnicowanie limfocytów T w kierunku Th2 i Th17, powoduje uszkodzenia tkanki płucnej i zwiększa przepuszczalność dla prozapalnych makrofagów i neutrofilów [37]. Zapalenie płuc w COVID-19 charakteryzuje się nadmierną produkcją IL-6, która może prowadzić do niewydolności oddechowej i śmierci [38, 39]. IL-6 jest więc potencjalnym biomarkerem ciężkiego przebiegu choroby [40].

**Meta-analiza Ulhaq i Soraya wykazała, iż allel IL-6-174C, skorelowany z większym stężeniem IL-6, co ma wpływ na cięższy przebieg zapalenia płuc [41].**

## Choroby alergiczne

Wcześniejsze badania zidentyfikowały zwiększoną podatność na zakażenie SARS-CoV-2 i cięższy przebieg choroby u osób ze zdiagnozowaną chorobą płuc [42, 43]. Tymczasem badania asocjacyjne pomiędzy COVID-19 a astmą wykazują sprzeczne doniesienia: o braku [44] lub pozytywnej asocjacji [45, 46]. Właściwą interpretację szczególnie utrudniają niewielkie grupy badane ( $n < 200$ ). Co ciekawe, u osób chorych na astmę i alergiczny nieżyt nosa, receptor ACE2 wykazuje

zmniejszoną ekspresję w drogach oddechowych [45], natomiast białko TMPRSS2 wręcz przeciwnie, występuje w większej ilości [47].

**Grupa badawcza z Korei Południowej postanowiła więc przeanalizować tę zależność na większej ilości osób w badaniu kohortowym ( $n=219959$ ) [48]. Wykazali oni związek ze zwiększoną podatnością na infekcję wirusem i cięższy przebieg choroby COVID-19 u osób chorych na astmę i/lub alergiczny nieżyt nosa i brak związku dla atopowego zapalenia skóry. Sugeruje to, iż lokalny stan zapalny dróg oddechowych może ułatwiać wirusowi infekcję komórek i nasilać objawy chorobowe.**

## Podsumowanie

Identyfikacja zależności pomiędzy czynnikami genetycznymi predysponującymi do infekcji oraz samym wirusem jest kluczowa dla lepszego zrozumienia patogenezы choroby i wprowadzenia adekwatnych metod terapeutycznych i zapobiegawczych. Należy jednak pamiętać, iż częstości występowania genotypów i alleli wariantów genetycznych mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi grupami badanymi, dlatego wyniki uzyskane w badaniach asocjacyjnych nie powinny być ekstrapolowane na inne populacje bez wcześniejszej weryfikacji. Niemniej jednak, identyfikacja poszczególnych czynników genetycznych może tłumaczyć różnice w podatności na infekcje SARS-CoV-2 i przebieg choroby, co docelowo pozwoli na wprowadzenie odpowiedniej terapii i profilaktyki.

**Prace nadesłano  
16.03.2021  
Zaakceptowano do  
druku 24.03.2021**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020;22:19. 2. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708. 3. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol*. 2020;15:1287-305. 4. Mayoral EP, Hernandez-Huerta MT, Perez-Campos Mayoral L, Matias-Cervantes CA, Mayoral-Andrade G, Barrios LAL, et al. Factors related to asymptomatic or severe COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;144:110296. 5. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e175. 6. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100630. 7. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):53. 8. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *medRxiv*. 2020. 9. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnassi L. Obesity and SARS-CoV-2: A population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3325. 10. Abdi A, Jallilan M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108347. 11. Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson J. COVID-19 and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320927851. 12. Harper L, Kalfa N, Beckers GMA, Kaefer M, Nieuwhof-Leppink AJ, Fossum M, et al. The impact of COVID-19 on research. *J Pediatr Urol*. 2020;16(5):715-6. 13. Tong TR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). *Perspect Med Virol*. 2006;16:43-95. 14. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res*. 2020;21(1):224. 15. Ramos-Lopez O, Daimiel L, Ramirez de Molina A, Martinez-Urbistondo D, Vargas JA, Martinez JA. Exploring Host Genetic Polymorphisms Involved in SARS-CoV Infection Outcomes: Implications for Personalized Medicine in COVID-19. *Int J Genomics*. 2020;2020:6901217. 16. Itoyama S, Keicho N, Quy T, Phi NC, Long HT, Ha LD, et al. ACE1 polymorphism and progression of SARS. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(3):1124-9. 17. Chan VS, Chan KY, Chen Y, Poon LL, Cheung AN, Zheng B, et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection. *Nat Genet*. 2006;38(1):38-46. 18. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422. 19. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(11):1602-14. 20. Stawiski EW DD, Suryamoan K, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv*. 2020. 21. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Goncalves ANA, Ogawa RLT, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(4):556-63. 22. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55(4). 23. Tukiaainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Saitja R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-8. 24. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-9. 25. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10087-98. 26. Gibson WT ED, An J, Jones SJ. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. *bioRxiv*. 2020. 27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herler 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(2):271-80 e8. 28. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance*. 2020;3(9). 29. Russo R AI, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor TMPRSS2 in different populations. *bioRxiv*. 2020. 30. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Croke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunity Rev*. 2020;296(1):205-19. 31. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11-23. 32. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13). 33. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*. 2003;4:9. 34. Elinghaus D DF, Bujanda L, et al. The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. *medRxiv*. 2020. 35. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*. 2020;5(2). 36. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9. 37. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:13-24. 38. Ruan Q, Wang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. 39. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-36 e4. 40. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):382-3. 41. Ulhaq ZS, Soraya GV. [Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia]. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):548-56. 42. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5). 43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. 44. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41. 45. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203-6 e3. 46. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64. 47. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):80-8 e8. 48. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790-8.