

DetECCIÓN GENÉTICA DE VARIANTES DE *TLR7* EN HOMBRES JÓVENES Y PREVIAMENTE SANOS CON COVID-19 GRAVE

 **Xavier Solanich**^{1†},  **Gardenia Vargas-Parra**^{2,3†},  **Caspar I. van der Made**^{4,5,6†},  **Annet Simons**⁴,  **Janneke Schuurs-Hoeijmakers**⁴,  **Arnau Antolí**¹,  **Jesús del Valle**^{2,3},  **Gemma Rocamora-Blanch**¹, **Fernando Setién**⁷,  **Manel Esteller**^{3,7,8,9},  **Simon V. van Reijmersdal**⁴, **Antoni Riera-Mestre**^{1,10},  **Joan Sabater-Riera**¹¹,  **Gabriel Capellá**^{2,3},  **Frank L. van de Veerdonk**^{5,6},  **Ben van der Hoven**¹²,  **Xavier Corbella**^{1,13},  **Alexander Hoischen**^{4,5,6} y **Conxi Lázaro**^{2,3}

- 1Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
- 2Programa De Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, Programa en Mecanismos Moleculares y Terapia Experimental en Oncología (Oncobell), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
- 3Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid, España
- 4Departamento de Genética Humana, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos
- 5Departamento de Medicina Interna y Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos
- 6Radboud Expertise Center for Immunodeficiency and Autoinflammation y Radboud Center for Infectious Disease (RCI), Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos
- 7Instituto de Investigación contra la Leucemia José Carreras (IJC), Badalona, España
- 8Institucio Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, España

- 9Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona (UB), Barcelona, España
- 10Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España
- 11Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España
- 12Department of Intensive Care, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos
- 13Escuela de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

Introducción: Recientemente se han reportado variantes tLR7 de pérdida de función en un pequeño número de hombres para subyacer a una fuerte predisposición a COVID-19 grave. Nuestro objetivo fue determinar la presencia de estas variantes raras en hombres jóvenes con COVID-19 grave.

Métodos: Se estudiaron prospectivamente varones entre 18 y 50 años de edad sin comorbilidades predisponentes que requirieran al menos oxígeno nasal de alto flujo para tratar el COVID-19. La región codificante de *TLR7* se secuenció para evaluar la presencia de variantes potencialmente perjudiciales.

Resultados: Se identificaron variantes de sentido erróneo TLR7 en dos de cada 14 pacientes (14,3%). En general, la mediana de edad fue de 38 años (IQR 30-45) años. Ambas variantes no se informaron previamente en las bases de datos de control de la población y se predijo que serían perjudiciales por los predictores *in silico*. En un paciente de 30 años se identificó una variante heredada maternamente [c.644A>G; p.(Asn215Ser)], cosegregando en su hermano de 27 años que también contrajo COVID-19 grave. Una segunda variante [c.2797T>C; p.(Trp933Arg)] se encontró en un paciente de 28 años, cosegregando en su hermano de 24 años que desarrolló COVID-19 leve. Las pruebas funcionales de esta variante revelaron una disminución de las respuestas de interferón tipo I y II en células sanguíneas mononucleares periféricas tras la estimulación con el agonista TLR7 imiquimod, confirmando un efecto de pérdida de función.

Conclusiones: Este estudio apoya una justificación para el cribado genético de variantes *de TLR7* en hombres jóvenes con

COVID-19 grave en ausencia de otros factores de riesgo relevantes. Un diagnóstico de deficiencia de TLR7 no solo podría informar sobre las opciones de tratamiento para el paciente, sino que también permite realizar pruebas presintomáticas de familiares varones en riesgo con la posibilidad de instituir intervenciones preventivas y terapéuticas tempranas.

Introducción

Una proporción de pacientes con COVID-19 desarrollan lesión pulmonar fatal e insuficiencia multiorgánica debido a procesos inflamatorios sistémicos inmunes al huésped desencadenados por la infección viral (1). La edad avanzada, el sexo masculino y las enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad son comunes en pacientes con formas más graves de COVID-19 (2-4). Sin embargo, estos factores de riesgo no pueden explicar por qué la enfermedad crítica también ocurre en individuos jóvenes (menores de 50 años) y aparentemente sanos.

En los últimos meses, varias publicaciones han identificado loci y genes asociados con la susceptibilidad a COVID-19 para COVID-19 grave mediante el uso de estudios integrales de GWAS o análisis de genoma, exoma o genes candidatos (5). Sin embargo, la mayoría de estos alelos de susceptibilidad mostraron valores de riesgo demasiado bajos (odds ratio <2) para ser considerados como marcadores genómicos predictivos. Algunos de los loci reportados incluyen el grupo sanguíneo *ABO* (6, 7), *ACE2* (8), *TMPRSS2* (8), varios alelos HLA (5, 9), *APOE* (10) e *IFITM3* (11). Por otro lado, las variantes raras en los genes que codifican para los miembros de la vía del interferón tipo I / III (IFN) mostraron un mayor riesgo estimado de COVID-19 grave (12, 13).

En julio de 2020, se notificaron variantes raras y deletéreas de la línea germinal en el gen del receptor 7 tipo Toll cromosómico X (*TLR7*) en hombres jóvenes y, por lo demás, sanos con COVID-19 grave. En estos dos pares de hermanos, la secuenciación rápida del exoma completo identificó tanto una delección de 4 nucleótidos heredada por la madre [c.2129_2132del; p.(Gln710Argfs*18)] como una variante sin sentido [c.2383G>T; p.(Val795Phe)]. Ambas variantes se asociaron con respuestas alteradas de IFN tipo I y II tras la estimulación con el agonista

TLR7 imiquimod, lo que respalda la importancia de la señalización TLR7 intacta en la patogénesis de COVID-19 ([13](#)). Más recientemente, estos hallazgos se replicaron en un estudio de cohorte italiano independiente de hombres de <60 años de edad con COVID-19 grave (79 casos graves frente a 77 casos de control), que mostró que el 2,1% de los hombres gravemente afectados albergaban variantes deletéreas de *TLR7* en comparación con ninguno de los participantes asintomáticos. Se demostró que estas variantes disminuyen la transcripción de genes relacionados con IFN tipo I y II en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes tratados con imiquimod, lo que respalda una pérdida del efecto de la función ([14](#)).

En seguimiento del reciente descubrimiento de la deficiencia de TLR7 en pacientes con COVID-19 grave, nuestro objetivo fue determinar prospectivamente la presencia de variantes de *TLR7* en hombres jóvenes y previamente sanos con COVID-19 grave.

Métodos

Se trata de un estudio conjunto realizado en el Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; y el Centro Médico de la Universidad de Radboud, Nimega, Países Bajos y el Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Países Bajos.

Los casos de Barcelona

De marzo a julio de 2020, investigadores del Hospital Universitario de Bellvitge - IDIBELL recogieron prospectivamente muestras biológicas de pacientes jóvenes sin comorbilidades relacionadas con COVID-19 grave. Los criterios de selección fueron: 1) pacientes de entre 18 y 50 años; 2) ausencia de comorbilidades conocidas asociadas con las formas más graves de COVID-19 (IMC \geq 30 kg / m², diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardíaca, pulmonar o renal crónica, o un estado inmunocomprometido); y 3) lesión pulmonar relacionada con el SARS-CoV-2 que requiere dispositivos de oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica. Diez pacientes varones cumplieron estos criterios de selección ([Tabla 1](#)). Ocho pacientes (pacientes 1-8) también fueron evaluados por el Esfuerzo Genético Humano COVID, aunque no se identificaron variantes

patogénicas en ninguno de los 13 genes de la vía IFN tipo I estudiados (12).

CUADRO 1

Patient	Sequencing	Gender	Age (y)	Ethnicity	Comorbidities	ARDS ^a	ICU	ECMO
1	Sanger	M	31	Caucasian	no	yes	no	no
2	Sanger	M	44	Caucasian	no	yes	yes	no
3	Sanger	M	41	Latin (Venezuela)	no	yes	yes	yes
4	Sanger	M	40	Caucasian	no	yes	yes	no
5	Sanger	M	50	Latin (Peru)	no	yes	yes	no
6	Sanger	M	48	Caucasian	no	yes	yes	no
7	Sanger	M	45	Latin (Peru)	no	yes	yes	no
8	Sanger	M	31	Latin (Honduras)	no	yes	yes	no
9	Sanger	M	47	Latin (Peru)	no	yes	no	no
10 ^b	Sanger	M	30	Latin (Dominican Republic)	no	yes	yes	no
11	Sanger	M	21	Caucasian	no	yes	yes	no
12	Sanger	M	36	Caucasian	no	yes	yes	no
13 ^b	WES	M	28	Caucasian	no	yes	yes	no
14	WES	M	31	Caucasian	no	yes	no	no

ARDS, acute respiratory distress syndrome; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; F, female; M, male; WES, whole-exome sequencing; Y, years.

^aARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome - The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.

^bPatients 10 and 13 resulted carriers of TLR7 variants and belong to family 1 and 2, respectively.

Tabla 1 Hallazgos demográficos y clínicos de los pacientes investigados.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y familiares, y el Comité de Ética en Investigación del IDIBELL aprobó este estudio (PR152/20). Se recogieron datos demográficos, epidemiológicos, de laboratorio y clínicos. También se documentaron los tratamientos utilizados específicamente para tratar la COVID-19 en cualquier momento durante el ingreso.

El ADN se aisló de la sangre total utilizando un instrumento Maxwell RSC (Promega, Madison, WI, EE. UU.) o el kit de ADN QIAGEN Flexigene (Qiagen, Alemania). Nueve pares de cebadores de PCR (Sigma-Aldrich, MO, USA) fueron diseñados para cubrir toda la región codificante de *TLR7* (HGNC ID:15631). La PCR se realizó utilizando DreamTaq MasterMix (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA), los productos se purificaron utilizando EXO-SAP (New England Biolabs) y se secuenciaron utilizando el BigDye Terminator v.3.1 Sequencing Kit (Applied Biosystems, CA, USA) en un ABI Prism 3730 XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems CA, USA). Las imprimaciones y las condiciones de PCR están disponibles bajo petición. Se utilizó el software Mutation Surveyor para detectar variantes y la nomenclatura se administró de acuerdo con las pautas de HGVS. Todas las variantes identificadas se enviaron a Alamut Software Suite v2.15.0 (Interactive Biosoftware) para recuperar la frecuencia de la población y los datos de predicción *in silico*.

Los casos holandeses

En el Centro Médico de la Universidad Radboud en Nimega y el Centro Médico Erasmus en Rotterdam, Países Bajos, los pacientes fueron examinados prospectivamente en un entorno clínico desde diciembre de 2020 hasta febrero de 2021 con los siguientes criterios: 1) hombres entre 18 y 40 años de edad; 2) ausencia de comorbilidades que se sabe que están asociadas con COVID-19 grave (IMC ≥ 30 kg / m², diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardíaca, pulmonar o renal crónica, o un estado inmunocomprometido); y 3) infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que requiere oxigenoterapia de alto flujo o ingreso en la UCI. Un total de 4 pacientes (pacientes 11-14) cumplieron estos criterios de inclusión y se sometieron a secuenciación clínica de Sanger (pacientes 11 y 12) o secuenciación rápida de exoma completo (pacientes 13 y 14) para evaluar específicamente las variantes genéticas en *TLR7* ([Tabla 1](#)). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente 13 cuyos datos clínicos se han incluido en este estudio. La secuenciación rápida del exoma completo se realizó de manera similar a los informes anteriores ([13](#)). La secuenciación de Sanger se realizó de acuerdo con los procedimientos de diagnóstico estándar en el Departamento de Genética Humana, el Centro Médico de la Universidad de Radboud, los protocolos y las secuencias de cebadores están disponibles a pedido.

Para el paciente 13, en el que se identificó una variante rara *de TLR7* sin sentido, se realizaron pruebas funcionales para evaluar las respuestas de IFN de tipo I y II deterioradas debido a la pérdida de función de TLR7, como se describió anteriormente ([13](#)). En resumen, se extrajo sangre venosa y se recolectó en tubos de EDTA (Monject). Posteriormente, las células de sangre mononuclear periférica (PBMC) se aislaron por centrifugación de densidad de sangre, diluidas 1:1 en solución salina libre de pirógenos sobre Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech). Las células se lavaron dos veces en solución salina y se resuspendieron en medio de cultivo celular (Roswell Park Memorial Institute [RPMI] 1640, Gibco) suplementadas con gentamicina, 10 mg / ml; L-glutamina, 10 mM; y piruvato, 10 mM. Luego, se estimularon PBMC a 5×10^5 células / pozo en

placas de 96 pocillos de fondo redondo (Greiner) durante 4 horas (para la transcripción de genes IFN tipo I) y 7 días [para la producción del IFN tipo II, (IFN γ)] en presencia de 10% de suero de piscina humana a 37 ° C y 5% de dióxido de carbono, en dos experimentos separados. Además de un medio de control negativo (RPMI), se utilizó el agonista TLR7 imiquimod (compuesto de imidazoquinolina, Invivogen) a una concentración de 5 μ g/ml. Después del período de incubación de 4 horas, los sobrenadantes se descartaron y los gránulos celulares restantes se resuspendieron en tampón RLT (Qiagen) y se congelaron para almacenarlos a -80 ° C hasta el procesamiento para el aislamiento de ARN. Además, después de la incubación de 7 días y una etapa de centrifugación, los sobrenadantes se recolectaron y almacenaron a -20 ° C hasta que se midieron mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas en el caso del punto de tiempo de 7 días.

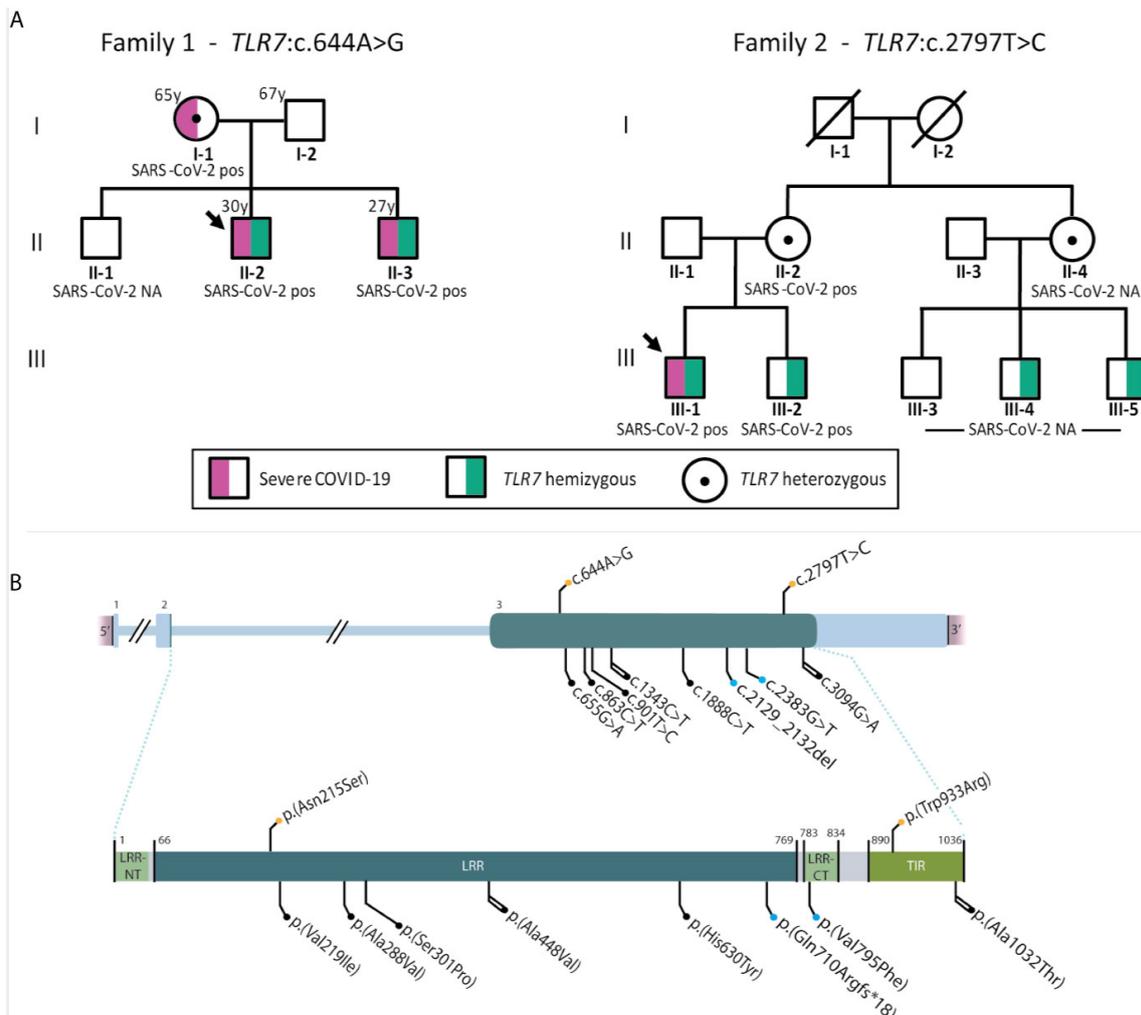
Resultados

Resultados de la secuenciación TLR7

Se incluyeron un total de 14 pacientes, con una mediana de edad de 38 años (IQR 30-45) años. Se identificaron variantes desfavorables *de TLR7 supuestamente* perjudiciales en dos pacientes (pacientes 10 y 13). Ambas variantes, c.644A>G; p.(Asn215Ser) en pacientes 10 y c.2797T>C; p.(Trp933Arg) en el paciente 13, no fueron reportados previamente en nuestras bases de datos internas ni en la base de datos poblacional gnomAD (15). La variante p.(Asn215Ser) afecta a un nucleótido y aminoácido altamente conservados en el dominio de la región RICA en leucina TLR7 y se predice perjudicial o posiblemente perjudicial por el software *in silico* (Tabla S1). La variante p.(Trp933Arg) también se encuentra en una posición evolutivamente altamente conservada dentro del dominio TIR, importante para la señalización aguas abajo *a través de* proteínas adaptadoras, y se considera perjudicial por los predictores de efecto *in silico* (Tabla S1). Estas variantes *de TLR7* y otras variantes previamente reportadas en pacientes con COVID-19 se muestran esquemáticamente en

[la Figura 1.](#)

FIGURA 1



La Figura 1 (A) muestra los pedigríes de las familias 1 (paciente 10) y 2 (paciente 13) con análisis de segregación. **(B)** muestra la representación esquemática de las variantes *TLR7* (HGNC ID:15631) notificadas hasta la fecha en casos de COVID-19 gravemente afectados. Variantes en aDNC (arriba) y proteína (abajo). Código de color: naranja, variantes encontradas en la presente serie; azul, reportado anteriormente en van der Made ([13](#)); negro, reportado previamente en Fallerini ([14](#)). Código de forma: círculo, variantes de sentido erróneo; variantes cuadradas, frameshift. Código de línea: único, reportado en un caso; doble, reportado en 2 casos.

Características de los pacientes

El paciente 10 (familia 1, proband) era un hombre de 30 años de origen latino (República Dominicana) sin factores de riesgo generales predisponentes a COVID-19 grave. Desarrolló neumonía con

consolidaciones bilaterales en una tomografía computarizada (TC) y cumplió con los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) secundario a COVID-19 comprobado por PCR ([Tabla 2](#)). El paciente recibió tratamiento antiviral con remdesivir y terapia inmunosupresora con dexametasona. Debido a insuficiencia respiratoria, el paciente fue intubado e ingresado en UCI. El paciente fue extubado con éxito después de 4 días de ventilación mecánica y fue dado de alta de la UCI después de 6 días. Tras la identificación de la variante *TLR7:p.(Asn215Ser)* en el paciente, el análisis de segregación confirmó la cosegregación tanto en su hermano como en su madre, en estado hemicóptico y heterocigoto, respectivamente ([Figura 1](#)). El hermano mayor vive en la República Dominicana y, por lo tanto, no estaba disponible para las pruebas. Según sus familiares, no hay pruebas de que haya sido infectado con sars-CoV-2. El hermano menor no tenía antecedentes médicos previos, pero también contrajo COVID-19 grave, requiriendo ventilación mecánica e ingreso en UCI en otro hospital ([Tabla 2](#)). Por lo tanto, estos hermanos representan la tercera pareja de hermanos con COVID-19 grave, después del informe inicial ([13](#)). La madre de 65 años padecía obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipertensión, y también ingresó en UCI por insuficiencia respiratoria crítica causada por el COVID-19. Fue dada de alta de la UCI 16 días después de su ingreso. Los principales hallazgos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de los tres familiares se resumen en [la Tabla 2](#).

CUADRO 2

	Family 1 TLR7:c.644A>G			Family 2 TLR7:c.2797T>C	Reference ranges
	Proband	Brother	Mother	Proband	
Demographic characteristics					
Date of hospitalization	July/2020	March/2020	August/2020	January/2021	
Age, y	30	27	65	28	
Sex	Male	Male	Female	Male	
Medical history	None	None	Obesity, dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes,	Vasovagal syncope	
Clinical characteristics at presentation					
Time from symptom onset to hospitalization, d	7	6	12	2	
Symptoms at disease onset	Dyspnea, cough, fever, myalgia	Dyspnea, cough, fever, headache	Dyspnea, cough, fever, myalgia	Dyspnea, cough, fever, respiratory arrest	
Imaging features (CT scan)	Bilateral pulmonary consolidations	Bilateral pulmonary consolidations	Bilateral pulmonary consolidations	Multiple ground glass opacities and consolidations in all lung segments	
ICU admission					
Time from symptom onset to ICU admission, d	8	7	12	7	
Medical reason for ICU admission	Respiratory insufficiency	Respiratory insufficiency	Respiratory insufficiency	Respiratory failure, respiratory arrest, resuscitation at home.	
Disease severity status on admission, SOFA score*	3	3	4	6	
Laboratory findings at ICU admission					
Chemistry					
Alanine aminotransferase, U/L	135	14	23.5	41	<40
Albumin, g/L	37	31	28.1	23	35 - 52
Alkaline phosphatase, U/L	131	66	84.0	222	≤ 129
Aspartate aminotransferase, U/L	92	22	73.8	37	≤ 39
Cardiac troponin, high sensitivity, ng/L	NA	7	NA	NA	≤ 13
Creatine kinase, U/L	51	35	180	NA	≤ 189
Creatinine, μmol/L	60	57	57.1	84	44-97
eGFR, mL/min/1.73 m ²	>90	>90	>90	>90	>90
γ-Glutamyltransferase, U/L	243	27	34.8	263	≤ 70
Lactate dehydrogenase, U/L	381	432	1088.4	201	<250
Blood count					
Hemoglobin, g/L	112	114	110	121	130 - 165
Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	1.8	1.47	2.19	1.64	1.3-3.4
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	18	10.7	14.74	8.4	3.9-9.5
Platelet count, ×10 ⁹ /L	385	408	416	369	149 - 303
Coagulation					
Activated partial thromboplastin time ratio	0.95	0.98	1.00	37	0.8-1.2
D-dimer, ng/mL	<250	463	2400	3660	<250
Fibrinogen, g/L	> 7	> 7	5.5	4.2	2.76-4.71
Prothrombin time ratio	1.38	1.32	1.10	NA	0.8-1.2
Inflammatory markers					
C-reactive protein, mg/L	346.6	267	203.98	196	<3
Ferritin, μg/L	1957.6	920	384.9	845	30 - 400
Procalcitonin, μg/L	0.28	NA	0.1	4.31	<0.5
IL-6, ng/L	48.4	1.5	24	NA	≤ 6.9
Secondary complications	None reported	catheter-related bloodstream infection	None reported	Small ventral pneumothorax at admission after resuscitation at home. Bilateral subsegmental pulmonary embolisms.	
Duration of viral shedding after COVID-19 onset (positive SARS-CoV-2 PCR), d	Positive at admission, no follow-up measurement	Positive at admission, no follow-up measurement	Positive at admission, no follow-up measurement	Positive before admission, PCR negative at day 29	
Duration of ventilatory support, d	4	10	7	24 days (ongoing)	
Duration of ICU stay, d	6	12	16	24 days (ongoing)	
Follow-up					
Time from ICU discharge to hospital discharge, d	3	11	5	NA	
Complications during follow-up period	None reported	None reported	None reported	NA	
Treatments	R, D	H, L-R, MP, I, T	R, D, T	D	

COVID-19, coronavirus disease 2019; CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NA, not assessed; PCR, polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.
The treatments were administered to the patients as follows: D, Dexamethasone 8 mg daily for 10 consecutive days; R, Remdesivir 200mg intravenously the first day and 100mg daily the next four days; T, Tocilizumab 600 mg single dose intravenously; L-R, Lopinavir 400mg-Ritonavir 100mg orally twice daily for three days; H, Hydroxychloroquine orally 400mg twice daily the first day and 200mg twice daily the next 10 days; I, Interferon β1b 0.25mg every other day subcutaneously for 3 days.
*The SOFA score is calculated using 6 systems: respiratory, coagulation, hepatic, cardiovascular, central nervous, and kidney. Scores range from 0 for normal function to 4 for most abnormal and are summed for a final range of 0 to 24. An initial score of 2 to 3 is associated with 6% mortality; an initial score of 4 to 5 is associated with 20% mortality.

Tabla 2 Hallazgos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de los pacientes investigados.

El paciente 13 (familia 2, proband) era un varón de 28 años de origen caucásico (Países Bajos) sin antecedentes médicos ni comorbilidades. El paciente se quejó de disnea progresiva y dificultad para respirar. Tras un rápido deterioro clínico e insuficiencia respiratoria, el paciente fue intubado y hospitalizado en UCI en un hospital periférico. Una tomografía computarizada mostró múltiples opacidades y consolidaciones difusas de vidrio esmerilado en todos los segmentos pulmonares, cumpliendo con los criterios para el SDRA. El tratamiento consistió en ventilación mecánica con posición prona, dexametasona intravenosa y los antibióticos ceftriaxona y ciprofloxacina. A pesar de este régimen

terapéutico, la condición del paciente se deterioró aún más y fue remitido al Centro Médico Erasmus para un posible tratamiento ecmo. Sin embargo, con la continua posición prona, mejoró gradualmente antes de que se requiriera ECMO. Una tomografía computarizada repetida también mostró embolias pulmonares subsegmentarias para las cuales se inició la heparina intravenosa. En las semanas siguientes, el paciente se recuperó gradualmente y fue extubado con éxito y finalmente dado de alta del hospital. La familia de primer grado de los pacientes contrajo COVID-19 en el momento en que el paciente desarrolló síntomas, incluido su hermano de 24 años, que solo tenía síntomas menores pero se demostró que era portador de la variante *TLR7* ([Figura 2B](#)). No se disponía de información sobre los títulos virales exactos del SARS-CoV-2 durante las infecciones. Además, se demostró que dos primos varones, hijos de una tía materna, eran portadores de esta variante. Estos individuos no habían contraído (sintomático) COVID-19. Sobre la base de la variante *TLR7*, estos individuos fueron acelerados para la vacunación temprana.

FIGURA 2

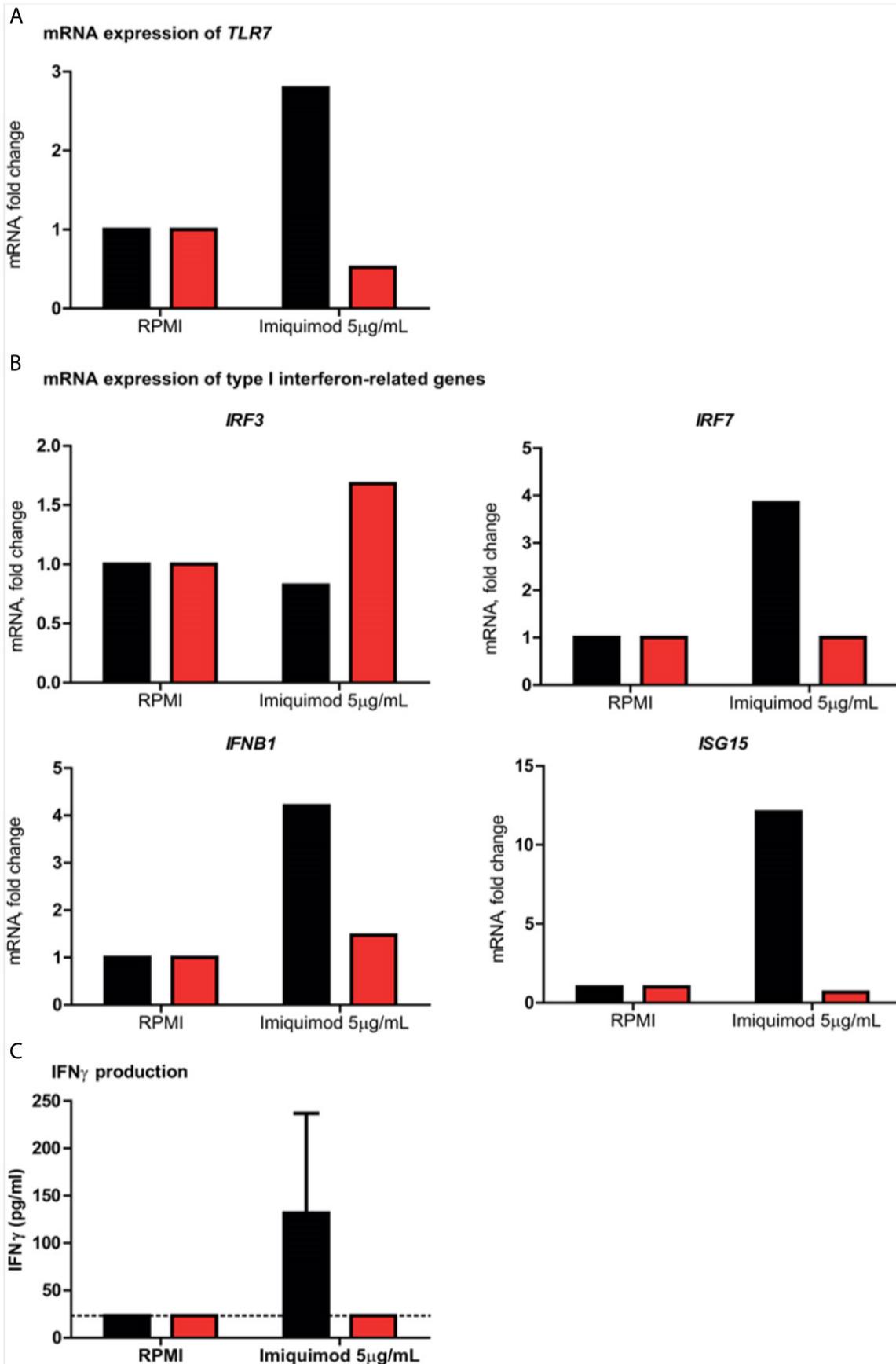


Figura 2 Evaluación de las *respuestas al interferón ex vivo/in vitro* de tipo I y II en células mononucleares de sangre periférica. En todos los paneles,

el paciente 13 está indicado en rojo y los controles sanos en negro. **(A)** muestra el cambio de pliegue en la expresión de *ARNm TLR7* en el paciente 13 y un control masculino sano después de la estimulación durante 4 horas con el agonista TLR7 imiquimod, en comparación con el medio de control negativo RPMI. **(B)** muestra el cambio de pliegue en la expresión de *ARNm* de los genes relacionados con IFN tipo I *IRF3*, *IRF7*, *IFNB1* e *ISG15* inducido por imiquimod en comparación con RPMI. **(C)** muestra la producción de IFN- γ producción después de la estimulación con imiquimod durante 7 días en comparación con las células de control no estimuladas (RPMI) del paciente 13 y dos controles masculinos sanos. La línea punteada indica el límite de detección del ensayo. Abreviaturas: *IRF3*, factor regulador del interferón 3; *IRF7*, factor regulador del interferón 7; *ISG15*, gen 15 estimulado por interferón; e *IFNB1*, interferón beta 1.

Pruebas funcionales en células inmunitarias primarias

En PBMC aislado del paciente 13, las respuestas de IFN tipo I y II se evaluaron tras la estimulación con el agonista TLR7 imiquimod, con el fin de evaluar el impacto funcional de la variante p.(Trp933Arg). Se demostró que la estimulación TLR7 en el paciente resultó en una regulación al alza defectuosa de la expresión del *ARNm TLR7*, así como la de los genes relacionados con IFN tipo I implicados en la vía TLR7 *IRF7*, *IFNB1* e *ISG15*, en comparación con un control masculino sano ([Figuras 2A, B](#)). La expresión de *IRF3*, un factor de transcripción que es inducido por TLR3 y no TLR7, mostró un aumento modesto de casi 1,7 veces en el paciente, pero no fue inducido en el control sano. Además, la producción de IFN γ tras la exposición con imiquimod fue deficiente en el paciente, en comparación con dos controles masculinos sanos ([Figura 2C](#)).

Discusión

En esta cohorte de hombres jóvenes afectados con VARIANTES RARAS DE *TLR7* graves de COVID-19 se identificaron prospectivamente en 2 de cada 14 casos (14,3%). En 10 casos de España, se demostró que un paciente portaba una nueva variante de sentido erróneo [c.644A>G;

p.(Asn215Ser)]. La variante fue predicha como dañina por los programas *in silico* y segregada en un hermano que también contrajo COVID-19 grave. Además, se estudiaron cuatro casos holandeses, lo que llevó a la identificación de otro paciente con una variante de sentido erróneo novedosa y única [c.2797T>C; p.(Trp933Arg)] ubicada en el dominio TIR altamente conservado. El análisis funcional de esta última variante demostró respuestas defectuosas de IFN de tipo I y II, similares a las documentadas en los informes anteriores (13, 14).

Se ha descrito un papel para el receptor TLR7 en la defensa del huésped contra los virus de ARN monocatenario, así como en la patogénesis de enfermedades autoinmunes como el LES (16). Sin embargo, no se habían reportado mutaciones humanas en *TLR7* antes de la pandemia de SARS-CoV-2. Cabe señalar que se estima que la deficiencia completa de TLR7 es extremadamente rara, porque los TLR endosomales (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9) desempeñan un papel biológico esencial y no redundante en la supervivencia del huésped (17, 18). Por lo tanto, es poco probable que estas variantes raras de *TLR7* sean una explicación para covid-19 grave en la población general. A diferencia de los estudios publicados anteriormente que han identificado (enriquecimiento de) variantes raras de *TLR7* en COVID-19 grave que eran 1) hombres de <35 años de edad sin comorbilidades (13), 2) hombres <60 años de edad con o sin comorbilidades (14) o 3) un grupo de pacientes no seleccionados (19), en este estudio hemos seleccionado varones <50 años de edad sin comorbilidades predisponentes a COVID-19 grave. A pesar de la pequeña cohorte, el rendimiento de las variantes de TLR7 fue inesperadamente alto (14,3%) alentando a que la detección de variantes raras de *TLR7* en hombres gravemente afectados puede ser fructífera. Los individuos de edad avanzada también portan variantes raras de TLR7 de pérdida de función (14), pero son más difíciles de identificar debido a otros factores de riesgo generales predisponentes para la enfermedad grave en personas de edad avanzada. Por lo tanto, sugerimos los siguientes criterios de detección: hombres jóvenes (<50 años de edad) que sufren de COVID-19 grave que requieren al menos oxigenoterapia de alto flujo y que estaban

previamente sanos. Los pares de hermanos jóvenes afectados, así como los pedigríes que sugieren la segregación ligada al cromosoma X, deben priorizarse aún más.

Además, planteamos la hipótesis de que algunas variantes raras comprometen dominios funcionales esenciales en TLR7 y conducen a una deficiencia completa de TLR7 (20), mientras que otras variantes menos raras podrían conducir solo a una deficiencia parcial de TLR7 y, en consecuencia, afectar a un grupo más grande de individuos, pero ejercer un menor riesgo relativo de desarrollar COVID-19 grave. En consecuencia, estas variantes genéticas de bajo tamaño de efecto en *TLR7* se han propuesto como una posible explicación del sesgo sexual masculino en la gravedad de COVID-19 debido a su localización en el cromosoma X y la función bien establecida en la inmunidad innata (21). Además, es posible, pero solo especulativo, que la adición de factores que deterioran la función *TLR7* [por ejemplo, los niveles circulantes de 25-hidroxi vitamina D [25OHD] disminuyan con la edad (22) y puedan ir acompañados de una menor expresión de TLR7 y una función defectuosa (23)] en pacientes con estas variantes de bajo efecto puede ser una causa común de progresión a las etapas más graves de COVID-19 en hombres. La misma hipótesis especulativa podría ser aplicable a otros genes implicados en la regulación de la respuesta inmune después de la infección por SARS-CoV-2 (4, 24).

Los factores genéticos fuertes del huésped que confieren un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave podrían servir como biomarcadores genómicos, junto con otros factores, que podrían usarse para el diagnóstico temprano y las medidas preventivas, y podrían permitir la identificación de posibles objetivos moleculares para el tratamiento. En este sentido, habría un fuerte argumento para ofrecer a los varones con deficiencia *de TLR7* hemicigoto que no han tenido COVID-19 acceso directo a la vacunación temprana como medida preventiva efectiva, similar a otros pacientes con inmunodeficiencias primarias. De hecho, esta opción se ha ofrecido a los portadores hemicigotas de la familia del paciente 13. Aunque todavía no hay datos disponibles para apoyar el manejo

específico de la deficiencia de *TLR7* o los portadores hemocigotos en riesgo, la hospitalización temprana y las terapias basadas en IFN en errores congénitos de señalización de IFN forman opciones de tratamiento racionales (18, 25).

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se disponía de muestras biológicas para validar funcionalmente la patogenicidad de la variante p.(Asn215Ser) y, por lo tanto, el impacto funcional de esta variante sigue siendo desconocido. Sin embargo, la ausencia de esta variante en las bases de datos de población, las altas puntuaciones de predicción de patogenicidad y la escasez general de variantes raras en *TLR7* (13) sugieren que este hallazgo es poco probable debido al azar. En segundo lugar, la variante *TLR7* identificada en el paciente 13 se segrega en un hermano que solo experimentó COVID-19 leve. Hay algunas explicaciones que pueden explicar por qué una variante patógena en *TLR7* no se vuelve completamente penetrante, ya que la protección contra el SARS-CoV-2 depende de otros factores genéticos y ambientales (*por ejemplo*, exposición a una carga viral inicial más baja, exposición previa a coronavirus del resfriado común) (26). Además, la función *TLR7* podría estar específicamente influenciada por factores epidemiológicos y ciertas comorbilidades (*por ejemplo*, 25OHD). En tercer lugar, el tamaño de este estudio no permite sacar conclusiones firmes sobre la prevalencia de la pérdida de función de las variantes *TLR7* en hombres con COVID-19 grave. Por lo tanto, se requieren estudios de cohortes más grandes. Más recientemente, en los datos de secuenciación del exoma completo pan-ancestrales de 586,157 individuos, que abarcan 20.592 pacientes que contrajeron COVID-19 y 1.266 de aquellos que tenían enfermedad grave, *TLR7* fue el único gen en el que la carga de variantes raras aumentó significativamente entre los pacientes con COVID-19 grave, utilizando un umbral de significación menos conservador [OR 4.53 (2.64, 7.77)] (19). Esta es una de las pocas ocasiones en las que un gen de la enfermedad mendeliana se replica mediante el uso de un estudio de asociación, incluso sin estratificar para el género masculino o la edad más joven.

En resumen, hemos identificado dos nuevas variantes de la línea germinal en el *TLR7* cromosómico X que probablemente conducen a la deficiencia de TLR7, que se corrobora aún más por la alteración de las respuestas de IFN tipo I y II en el paciente con la variante p.(Trp933Arg). Estos hallazgos refuerzan la noción de que TLR7 juega un papel crítico en el reconocimiento del SARS-CoV-2 y el posterior inicio de una respuesta inmune antiviral temprana que podría prevenir el desarrollo de COVID-19 grave. Más importante aún, una mejor comprensión de los factores genéticos fuertes que predisponen a COVID-19 grave puede ayudar a los médicos a identificar a los pacientes en riesgo. Por lo tanto, proponemos criterios de cribado clínico para la identificación de variantes de *TLR7* en pacientes masculinos con COVID-19 grave. Esto no solo podría permitir el manejo terapéutico dirigido del paciente, sino que también podría ofrecer a los familiares la opción de pruebas presintomáticas y, por extensión, medidas preventivas como la vacunación temprana.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos brutos que apoyen las conclusiones de este artículo serán puestos a disposición por los autores, sin reservas indebidas.

Declaración de ética

Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética en Investigación del IDIBELL (número de aprobación PR152/20). Los pacientes/participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la(s) persona(s) para la publicación de cualquier imagen o dato potencialmente identificable incluido en este artículo.

Contribuciones de los autores

XS, GV-P y CM contribuyeron igualmente a este trabajo. XS, AH y CL idearon el estudio. GC, CM, AR-M, FS, ME y XC proporcionaron información sobre el diseño del estudio. AA, BH, JS-H, FV y G-RB ayudaron en el manejo del paciente. GV-P, AS, JV y SR diseñaron y realizaron la secuencia y el análisis funcional. XS, GV-P, CM, AH y CL tenían acceso

completo a todos los datos y asumen la responsabilidad de la integridad y la precisión de los datos. XS, GV-P, CM, AH y CL redactaron el manuscrito. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión presentada.

Financiación

Patrocinador de la subvención del contrato: Apoyado por la fundación La Marató de TV3 (202115-30-31), el Instituto Nacional de Salud Carlos III financiado por fondos FEDER – una forma de construir Europa – [PI19/00553 y CIBERONC]; la Generalitat de Catalunya [2017SGR1282 y 2017SGR496]. AH cuenta con el apoyo del proyecto Solve-RD. El proyecto Solve-RD ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en virtud del acuerdo de subvención n.º 779257. FV fue apoyado por una subvención Vidi de ZonMW (Organización de los Países Bajos para la Investigación y el Desarrollo en Salud) (No. 91718351). Esta investigación fue parte de la Iniciativa X-omics de los Países Bajos y parcialmente financiada por NWO (Organización Holandesa para la Investigación Científica; proyecto 184.034.019).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son únicamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, o las del editor, los editores y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o reclamo que pueda ser realizado por su fabricante, no está garantizado ni avalado por el editor.

Reconocimientos

Agradecemos sinceramente a los pacientes y sus familias por su participación. Con el apoyo de la financiación COVID-19 del Departament

de Salut de la Generalitat de Catalunya. Agradecemos al Programa CERCA/Generalitat de Catalunya el apoyo institucional y la imparable campaña de la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia y la Fundación Cellex. También agradecemos al Centro de Tecnología de Genómica Radboud por su apoyo técnico.

Material complementario

El material complementario para este artículo se puede encontrar en línea en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.719115/full#supplementary-material>

Referencias

1. Siddiqi HK, Mehra MR. Enfermedad COVID-19 en estados nativos e inmunodeprimidos: una propuesta de estadificación clínico-terapéutica. *J Trasplante de corazón y pulmón* (2020) 39(5):405–7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
2. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Características de la COVID-19 grave: una revisión sistemática y un metanálisis. *Eur J Clin Invest* (2020) 50(10):e13378. doi: 10.1111/eci.13378
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
3. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, et al. Predicting Clinical Outcome With Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12.066 Hospitalized Patients From the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med* (2020) 9(11):3488. doi: 10.3390/jcm9113488
[| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
4. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Factores genéticos humanos asociados con la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad COVID-19. *Hum Genomics* (2020) 14(1):40. doi: 10.1186/s40246-020-00290-4
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

5. Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Colona VL, Brito AF, Grubaugh ND, et al. COVID-19 One Year Into the Pandemic: From Genetics and Genomics to Therapy, Vaccination, and Policy. *Hum Genomics* (2021) 15(1):27. doi: 10.1186/s40246-021-00326-3
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
6. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 With Respiratory Failure. *N Engl J Med* (2020) 383(16):1522–34. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
7. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relación entre el grupo sanguíneo ABO y la susceptibilidad a COVID-19. *Clin Infect Dis* (2020) 4:ciaa1150. doi: 10.1093/cid/ciaa1150.
[| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
8. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. New Insights Into Genetic Susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 Polymorphism Analysis. *BMC Med* (2020) 18(1):216. doi: 10.1186/s12916-020-01673-z
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
9. 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):e00510–20. doi: 10.1128/JVI.00510-20
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
10. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE E4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2020) Oct 1575(11):2231–2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
[| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
11. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Amplitud de las respuestas inmunes concomitantes

antes de la recuperación del paciente: un informe de caso de COVID-19 no grave. *Nat Med* (2020) 26(4):453–5. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

12. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen Z, Moncada-Velez Z, Chen Z, et al. Errores congénitos de la inmunidad IFN tipo I en pacientes con COVID-19 potencialmente mortal. *Ciencia* (2020) 370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

13. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presencia de variantes genéticas entre hombres jóvenes con COVID-19 grave. *JAMA* (2020) 324(7):663–73. doi: 10.1001/jama.2020.13719

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

14. Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, et al. Asociación de variantes del receptor 7 tipo Toll con la enfermedad COVID-19 potencialmente mortal en hombres: hallazgos de un estudio de casos y controles anidado. *Elife* (2021) 10:e67569. doi: 10.7554/eLife.67569

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

15. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The Mutational Constraint Spectrum Quantified From Variation in 141,456 Humans. *Naturaleza* (2020) 581(7809):434–43. doi: 10.1038/s41586-020-2308-7

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

16. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, et al. Sex-Specific Association of X-Linked Toll-Like Receptor 7 (TLR7) With Male Systemic Lupus Erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* (2010) 107(36):15838–43. doi: 10.1073/pnas.1001337107

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

17. Casanova JL, Abel L, Quintana-Murci L. TLRs humanos e IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights From Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics. *Annu Rev Immunol* (2011) 29:447–91. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101335
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
18. Plenge RM. Fundamentos moleculares de la enfermedad grave por coronavirus 2019. *JAMA* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.14015
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
19. Kosmicki JA, Horowitz JE, Banerjee N, Lanche R, Marcketta A, Maxwell E, et al. Pan-Ancestry Exome-Wide Association Analyses of COVID-19 Outcomes in 586, 157 Individuals. *Am J Hum Genet* (2021) 108(7):1350–5. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.05.017
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
20. van de Veerdonk FL, Netea MG. Las variantes raras aumentan el riesgo de COVID-19 grave. *Elife* (2021) 10:e67860. doi: 10.7554/eLife.67860
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
21. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considerar cómo el sexo biológico afecta las respuestas inmunes y los resultados de COVID-19. *Nat Rev Immunol* (2020) 20(7):442–7. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
22. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamina D y envejecimiento: más allá del calcio y el metabolismo óseo. *Maturitas* (2011) 69(1):27–36. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.014
[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)
23. Álvarez-Rodríguez L, López-Hoyos M, García-Unzueta M, Amado JA, Cacho PM, Martínez-Taboada VM. La edad y los bajos niveles de vitamina D circulante se asocian con una función inmune innata deteriorada. *J Leukoc Biol* (2012) 91(5):829–38. doi: 10.1189/jlb.1011523

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

24. Breidenbach JD, Dube P, Ghosh S, Abdullah BN, Modyanov NN, Malhotra D, et al. Impacto de las comorbilidades en los genes relacionados con la entrada viral del SARS-CoV-2. *J Pers Med* (2020) 10(4):E146. doi: 10.3390/jpm10040146

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

25. Lévy R, Bastard P, Lanternier F, Lecuit M, Zhang SY, Casanova JL. Tratamiento con IFN- α 2a en dos pacientes con errores congénitos de TLR3 e IRF3 infectados con SARS-CoV-2. *J Clin Immunol* (2021) 41(1):26–7. doi: 10.1007/s10875-020-00933-0

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

26. Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arevalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, et al. Los anticuerpos estacionales contra el coronavirus humano se potencian tras la infección por SARS-CoV-2 pero no se asocian con la protección. *Celda* (2021) 184(7):1858–1864.e10. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.010

[| de resúmenes](#) de PubMed [| de texto completo CrossRef](#) [Google Académico](#)

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, genética del huésped, TLR7, inmunodeficiencia, cribado genético

Citación: Solanich X, Vargas-Parra G, van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, Antolí A, del Valle J, Rocamora-Blanch G, Setién F, Esteller M, van Reijmersdal SV, Riera-Mestre A, Sabater-Riera J, Capellá G, van de Veerdonk FL, van der Hoven B, Corbella X, Hoischen A y Lázaro C (2021) Genetic Screening for *TLR7* Variants in Young and Previously Healthy Men With Severe COVID-19. *Frente. Immunol.* 12:719115. doi: 10.3389/fimmu.2021.719115

Recibido: 01 de junio de 2021; **Aprobado:** 08 de julio de 2021;

Publicado: 23 de julio de 2021.

Editado por:

[Antonio Condino-Neto](#), Universidad de São Paulo, Brasil

Revisado por:

[Alessandro Aiuti](#), Vita-Salute San Raffaele University,

[ItaliaAlexandra Freeman](#), Institutos Nacionales de Salud (NIH), Estados

[UnidosGiuseppe Novelli](#), Universidad de Roma Tor Vergata, Italia

Copyright © 2021 Solanich, Vargas-Parra, van der Made, Simons, Schuurs-Hoeijmakers, Antolí, del Valle, Rocamora-Blanch, Setién, Esteller, van Reijmersdal, Riera-Mestre, Sabater-Riera, Capellá, van de Veerdonk, van der Hoven, Corbella, Hoischen y Lázaro. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de [Atribución Creative Commons \(CC BY\)](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acrediten los autores originales y los propietarios de los derechos de autor y que se cite la publicación original en esta revista, de

acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.

***Correspondencia:** Xavier Solanich, xsolanich@bellvitgehospital.cat; Alexander Hoischen, Alexander.Hoischen@radboudumc.nl; Conxi Lázaro, clazaro@iconcologia.net

†Estos autores han contribuido por igual a este trabajo y comparten la primera autoría

Descargo de responsabilidad: Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son únicamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, o las del editor, los editores y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo o reclamo que pueda ser realizado por su fabricante no está garantizado ni avalado por el editor.