

RIESGO POLIGÉNICO Y DESARROLLO DE EMBOLIA PULMONAR EN EL CONTEXTO DE INFECCIÓN POR COVID-19

Sandra Ferreiro¹, Mario Cazalla^{2,3,4}, Alejandro Parra^{2,3,4}, Jorge Blom-Dahl¹, Adán Gonzalez¹, Guillermo Pérez-Solero¹, Cristina Silvan^{2,3,4}, Patricia Pascual^{2,3,4}, Lucía Miranda^{2,3,4}, Julián Nevado^{2,3,4}, Leocadio Rodríguez Mañas^{5,6,7}, Ángel Carracedo¹⁰, Pablo Lapunzina^{2,3,4}, Jar Tenorio-Castano^{2,3,4}, José A. Riancho⁸, Carlos Flores¹¹, Augusto Rojas⁹

1- ADNTRO Genetics, Bioinformatics section

2- INGEMM, Institute of Medical and Molecular Genetics, La Paz University Hospital, IdiPAZ, 28046 Madrid, Spain.

3- ITHACA, European Research Network, La Paz University Hospital, 28046 Madrid, Spain.

4- Network for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Carlos III Health Institute (ISCIII), 28046 Madrid, Spain.

5- Consortium for Biomedical Research in Frailty & Healthy Ageing (CIBERFES), Institute of Health Carlos III, 28029 Madrid, Spain.

6- Geriatric Research Group, Biomedical Research Foundation at Getafe University Hospital, 28905 Getafe, Spain.

7- Department of Geriatrics, University Hospital of Getafe, 28905 Getafe, Spain.

8- IDIVAL, Santander, Spain, Universidad de Cantabria, Santander, Spain, Hospital U M Valdecilla, Santander, Spain

9- Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud and Hospital San Jose TecSalud, Monterrey, Mexico

10- Grupo de Medicina Genómica CIBERER-Instituto de Salud Carlos III (U-711), Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain.

11- Genomics Division, Instituto Tecnológico y de Energías Renovables, Santa Cruz de Tenerife, Spain, Research Unit, Hospital Universitario N.S. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Spain, Centre for Biomedical Network Research on Respiratory Diseases (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, Department of Clinical Sciences, University Fernando Pessoa Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

INTRODUCCIÓN

La forma más grave de embolismo pulmonar (EP) presenta una incidencia en España de 28,000 casos al año, con una mortalidad de hasta el 16.7% de los casos. Se estima que más del 90% de las muertes ocurren en sujetos no diagnosticados. A pesar de saber que existe un riesgo genético, hasta donde sabemos, no existen modelos predictivos basados en riesgo poligénicos.

OBJETIVOS

1. Desarrollar un modelo genético predictivo para embolismo pulmonar tras infección por COVID-19 severo, teniendo en cuenta la ascendencia.
2. Identificar posibles variantes genéticas y/o CNVs asociadas a embolismo pulmonar tras una infección por COVID-19 severo.
3. Realizar un análisis farmacogenómico (PGx) en pacientes con embolismo pulmonar tras una infección por COVID-19 severo.
4. Evaluar si una infección por COVID-19 severo es un factor de riesgo autónomo de EP.

METODOLOGÍA

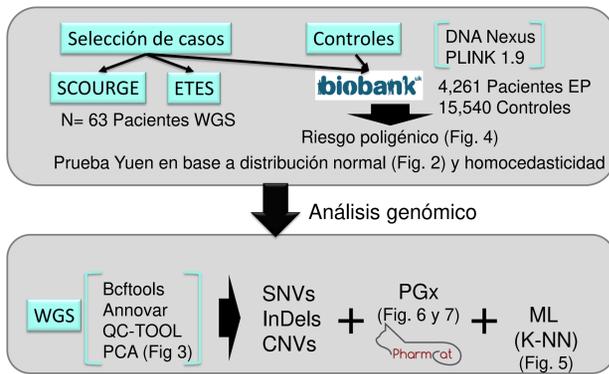


Figura 1. Desarrollo del modelo de predicción de riesgo poligénico. Selección de casos y herramientas de análisis genómico y bioinformático aplicadas para el desarrollo del modelo de predicción.

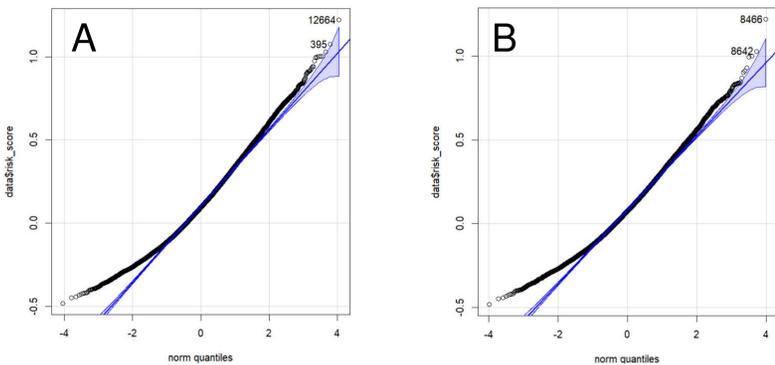


Figura 2. Evaluación de la distribución de los datos. A) Q-Q plot para la evaluación de la suposición de normalidad en casos y controles del UKB; B) Q-Q plot para la evaluación de la suposición de normalidad en los 63 WGS y controles del UKB. Ambos conjuntos de datos no siguen una distribución normal.

RESULTADOS

Las muestras analizadas son de ascendencia ibérica

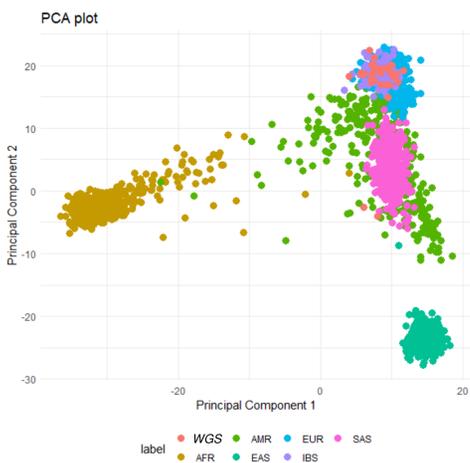


Figura 3. PCA de la ascendencia de las muestras de interés. Clusterizamos las superpoblaciones de 1000G (EUR en azul; AMR en verde; AFR en mostaza; SAS en rosa; EAS en azul verdoso) junto con las muestras de interés (WGS) en rojo. Estas últimas clusterizan en el mismo cluster que las muestras ibéricas de 1000G (en morado).

Existen variantes raras para EP tras sufrir COVID-19

- Variante patogénica en gen **PLAU** (NM_002658.6:c.970+1G>A; rs1421194605)

RESULTADOS

El COVID severo es un factor de riesgo autónomo

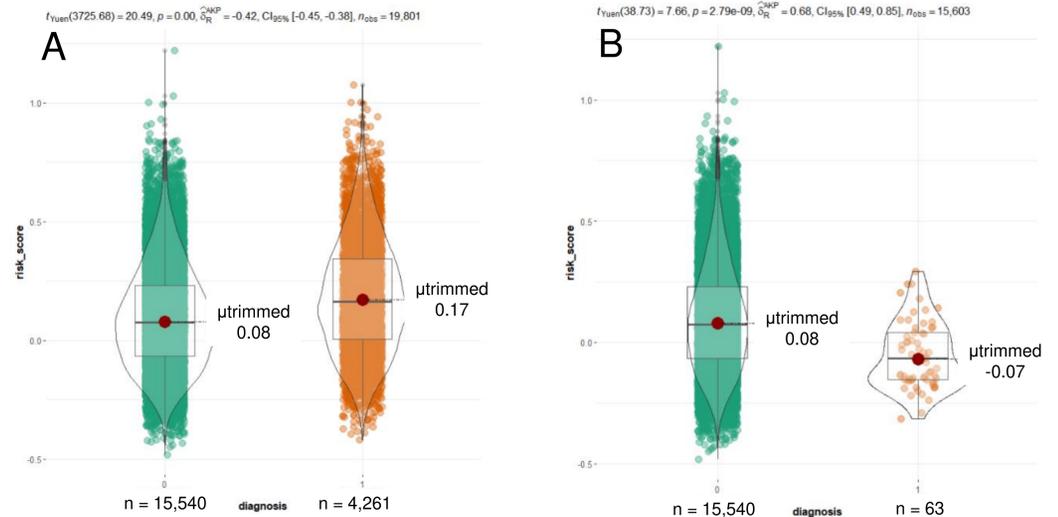
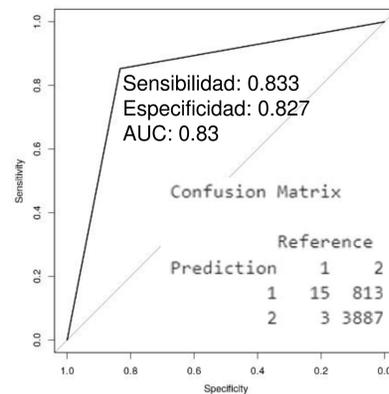


Figura 4. Evaluación del riesgo poligénico a padecer EP. A) Prueba de Yuen para casos y controles del UKB – p valor = 0.00; B) Prueba de Yuen para 63 WGS y controles del UKB – p valor = 2.79 E-09. En ambos casos las diferencia entre las medias recortadas de los grupos son estadísticamente significativas. Únicamente el grupo de casos del UKB presentan un mayor riesgo genético a sufrir EP. Los WGS diagnosticados con EP parecen no tener un riesgo poligénico genético a priori elevado.

Modelo predictivo EP tras sufrir COVID severo



- Como input multiplicamos el genotipo de las muestras (codificado como 1, 2, 3) por el effect size del SNP.
- Hemos utilizado los summary statistics de GWAS publicado por Yosuke Tanigawa et al. e n 2022 (PLoS Genet) sobre EP y la variante identificada en el gen **PLAU**.
- Hemos asumido homocigoto protector para los NAs y el effect size de la variante PLAU ha sido calculado como la media del resto de effect size positivos.

Figura 5. Matriz de confusión y estadísticas del modelo K-NN. La matriz de confusión muestra el conteo de individuos del conjunto de prueba clasificados como con EP (1) o sin EP (2). Contrasta el diagnóstico real ('reference') con la predicción ('prediction')

El 71% de los pacientes con EP tienen recomendaciones

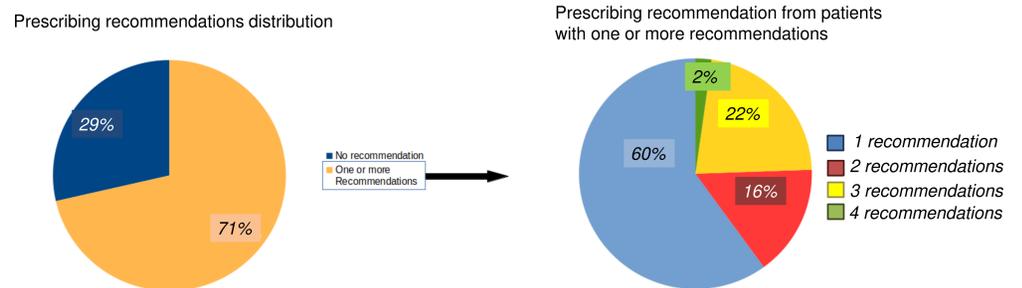


Figura 6. Análisis de fármacos anticoagulantes. El 71% tenía al menos una recomendación de prescripción. Detalle en Fig. 7



Figura 7. Resultados recomendaciones PGx para 4 medicamentos anticoagulantes.

CONCLUSIONES

- La infección vírica por COVID-19 es un factor de riesgo autónomo para población ibérica.
- Existe una variante en el gen **PLAU** asociada a EP por infección severa de COVID-19.
- Hemos desarrollado un piloto del primer modelo predictivo genético. Tiene una sensibilidad de 0.833, especificidad de 0.827 y AUC de 0.83.
- Más del 70% de los pacientes (WGS) tenían al menos una recomendación PGx y el 36% tenían como recomendación el uso de otro fármaco.

FUTUROS PASOS

- Incrementar la "n" de nuestro modelo piloto.
- Probar otras estrategias de muestreo.
- Sustituir NA por genotipo más probable.