



Disponible en ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


## Mise au point

# Implication potentielle des gènes *ACE2*, *TMPRSS2* et HLA de classe I dans la susceptibilité à la COVID-19

## Potential implication of the *ACE2*, *TMPRSS2* and HLA class I genes in susceptibility to Covid-19

**BOUDJEMA Abdallah**

Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire (LGMC), Université des Sciences et de la Technologie d'Oran-Mohamed Boudiaf (USTO-MB), Oran, Algérie

### RESUME

La pandémie actuelle à coronavirus (COVID-19, coronavirus disease-19) est causée par le virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) qui a montré une capacité de propagation importante par rapport aux précédents virus SARS-Cov (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) et MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*). Ceci est vraisemblablement dû aux particularités intrinsèques du virus SARS-CoV-2 mais également à une vulnérabilité de l'hôte humain. Plusieurs facteurs peuvent être incriminés dans la sensibilité à l'infection et à la sévérité de la maladie, parmi eux le facteur génétique. Nous avons discuté dans cette revue l'implication potentielle des gènes : *ACE2* (angiotensin-converting enzyme 2), *TMPRSS2* (Transmembrane PRotease Serine 2) et *HLA-A*, *-B*, *-C* (Human Leukocyte Antigen -A, -B, -C) dans la COVID-19. Ces gènes sont de bons candidats de susceptibilité à la COVID-19. En effet, les premiers (*ACE2* et *TMPRSS2*) sont des gènes clés du processus d'infection par le SARS-CoV-2 et les seconds gènes (*HLA-A*, *-B*, *-C*) codent pour des molécules de présentation des épitopes du virus au système immunitaire. Les données recueillies ont montré une influence potentielle de certains variants rares/polymorphismes des gènes suscités dans le développement de la COVID-19 et que cette influence est variable d'une population à une autre. L'identification et la compréhension des mécanismes génomiques sous-jacents à cette maladie permettraient de mettre en place des stratégies nouvelles de thérapie et de prévention.

**MOTS CLES :** COVID-19, Génétique, *ACE2*, *TMPRSS2*, *HLA*

### ABSTRACT

The current coronavirus pandemic (COVID-19, coronavirus disease-19) is caused by the SARS-CoV-2 virus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), which has shown a significant capacity for propagation compared to previous SARS-Cov (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) and MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) viruses. This is probably due to the intrinsic particularities of the SARS-CoV-2 virus, but also to a vulnerability of the human host. Several factors could be implicated in the susceptibility to infection and the severity of this disease, among them the genetic factor. In this review, we have discussed the potential involvement in COVID-19 of the genes: *ACE2* (Angiotensin-Converting Enzyme 2), *TMPRSS2* (TransMembrane PRotease serine 2) and *HLA-A*, *-B*, *-C* (Human Leukocyte Antigen-A, -B, -C). These genes are good candidates for susceptibility to COVID-19. Indeed, the first genes (*ACE2* and *TMPRSS2*) are key genes in the SARS-CoV-2 infection process and the second genes (*HLA-A*, *-B*, *-C*) encode molecules presenting the epitopes of the virus to the immune system. The data collected showed a potential influence of certain variants and



polymorphisms of these genes studied in the development of COVID-19 and this impact varies according to the populations. The identification and understanding of the genomic mechanisms of this disease would make it possible to perform new therapy and prevention strategies.

**Keywords:** COVID-19, Genetics, *ACE2*, *TMPRSS2*, *HLA*

\* Auteur correspondant : BOUDJEMA Abdellah.  
Adresse E-mail: [abdallah.boudjema@gmail.com](mailto:abdallah.boudjema@gmail.com)

Date de soumission : 24/10/2020  
Date de révision : 30/10/2020

Date d'acceptation : 01/11/2020

DOI : 10.5281/zenodo.4408962

## 1. Introduction

La COVID-19 (coronavirus disease 2019) est une infection virale caractérisée par de la fièvre, une toux sèche et des douleurs thoraciques accompagnées d'une pneumonie dans les cas graves. Les infections à coronavirus sont considérées comme zoonotiques, c'est-à-dire que les animaux sont la principale source du virus avant le passage à l'Homme. Il a été également rapporté des transmissions interhumaines de la COVID-19 à partir de sujets symptomatiques ou asymptomatiques.

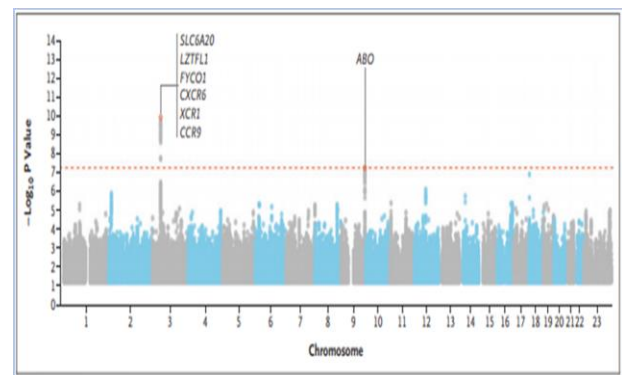
Dès janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré la COVID-19 comme une urgence de santé publique internationale et a requalifié l'épidémie de COVID en pandémie [1].

Au départ, avant décembre 2019, six coronavirus humains sont connus, appartenant aux types  $\alpha$ -coronavirus et au  $\beta$ -coronavirus, provoquant des maladies respiratoires de gravité variable. Deux coronavirus ont montré une pathogénie élevée : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*).

Après décembre 2019, une septième souche de ce virus, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) est apparue en Chine (province de Wuhan), cette souche est responsable de la COVID-19. La mortalité et la morbidité importantes de la COVID-19 sont corrélées avec l'âge avancé des patients et la coexistence de pathologies associées (comorbidités) comme les maladies cardiovasculaires et le cancer. Cependant, des études ont rapidement montré que des sujets jeunes et en bonne santé apparente pouvaient être atteints de la COVID-19 et même de formes sévères de cette maladie [2, 4, 10].

Ces observations indiqueraient l'existence d'une vulnérabilité individuelle voire ethnique à la COVID-19 et qu'elle serait de nature génétique.

Dans une première étude d'association Pangénomique (genome-wide association study, GWAS), plusieurs gènes ont été identifiés significativement associés à cette infection. Il s'agit du groupe de gènes localisés en 3p21.31 (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* et *XCRI*), et du locus des groupes sanguins ABO localisé en 9q34.2 [3] (**Figure 1**). D'autres auteurs ont incriminé des gènes candidats impliqués directement dans l'infection par le SARS-CoV-2, comme le récepteur *ACE2* (Angiotensin-Converting Enzyme 2) et différentes protéases [4].



**Figure 1 :** Résultats de l'étude d'association pangénomique (en anglais genome-wide association study, GWAS) de marqueurs génétiques avec la susceptibilité au Covid-19 (en représentation de Manhattan plot). Le seuil de signification est établi à  $p < 10^{-8}$  [3].

Dans cette revue, nous avons exposé des marqueurs génétiques trouvés associés à la vulnérabilité à la COVID-19 et également précisé l'importance de leurs distributions dans les groupes et populations humaines à travers le monde.

## 2. Structure du virus SARS-CoV-2

Le génome du SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19 est un ARN simple brin (brin positif), de 29 903 nucléotides. Il est composé de deux régions non

traduites (5' et 3' UTR, UnTranslated Region) et de 11 cadres de lecture ouverts (ORF, Open Reading Frame) qui codent pour 27 protéines. Parmi ces protéines, nous avons des protéines de structure: la glycoprotéine de pointe (Spike, S), la protéine membranaire (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N). La protéine S, composée par deux sous-unités S1 et S2, joue un rôle clé dans l'induction de l'immunité humorale et cellulaire lors d'une infection par le SRAS-CoV2. Par conséquent, la protéine S est la cible la plus attractive pour la conception de vaccins contre le SRAS-CoV-2 et également dans le développement thérapeutique anti-COVID-19 [5, 6, 7, 8].

Le virus comporte également des protéines non structurales (NSPs), comme l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) qui intervient dans la répllication du virus et permet la synthèse d'ARN sub-génomiques, qui est responsable de la synthèse des protéines de structures (S, N, M et E) [6, 9].

---

### 3. Voie d'infection cellulaire par SARS-CoV-2

L'entrée du virus dans la cellule hôte est un point crucial de la pathologie COVID-19. Cette pénétration du virus nécessite sa fixation sur la membrane de cette cellule. Cette action se fait grâce à la protéine Spike (la sous-unité S1). La fusion de la membrane de la cellule de l'hôte avec capsid virale se fait grâce à la sous-unité S2 du Spike qui adhère au récepteur ACE2 de la cellule hôte. Des travaux récents ont montré qu'en plus du récepteur ACE2, la cellule hôte met en jeu des protéases, du type TMPRSS2 (TransMembrane PRotease Serine 2) et de type furine qui amorcent par digestion la fixation du Spike du virus sur le récepteur ACE2 de la membrane cellulaire de l'hôte [2,4,10].

Une étude par modélisation moléculaire *in silico* de la partie extra-cytoplasmique de liaison de la protéine S1 du Spike (sous-domaine RBD, Receptor-Binding Domain) avec le récepteur ACE2, a montré un certain nombre d'acides aminés critiques dans le sous-domaine RBD favorisant cette fixation. Il s'agit des acides aminés : Asn439, Asn501, Gln493, Gly485 et Phe486. Ces résidus de la protéine S1 du Spike contribuent à la stabilisation du complexe protéique Spike/ACE2 favorisant l'état de pré-fusion de la sous-unité S2 à la membrane de la cellule de l'hôte [11]. La frontière entre les domaines S1 et S2 du Spike qui présente une succession de résidus arginines (résidus basiques), est le site du clivage de protéases de la cellule hôte. Ces sites seraient corrélés avec une virulence variable des souches virales. En effet, dans

le cas du SARS-CoV-2, il a été observé des sites de clivage polybasiques (riche en résidus d'acides aminés basiques) associés à une haute virulence du virus surtout par la présence ubiquitaire des protéases du type furine chez l'Homme [12, 13].

---

### 4. Exemples de facteurs génétiques de vulnérabilité de l'hôte à la COVID-19

La survenue de la COVID-19 nécessite la présence du virus SRAS-CoV-2, avec toute sa machinerie d'infection, mais aussi la présence de facteurs de vulnérabilité particulière chez l'hôte humain. Parmi ces facteurs de susceptibilité de l'hôte, les facteurs génétiques semblent être de bons candidats pour expliquer l'origine de la diversité de réaction individuelle à cette infection.

Les gènes candidats dans ce contexte commencent à être identifiés et étudiés dans des populations différentes [14]. Parmi les gènes les plus étudiés et dont les résultats semblent être pertinents, nous avons discuté l'implication des gènes d'entrée du virus dans la cellule hôte (*ACE2* et *TMPRSS2*) [15] et les gènes *HLA-classe I* (A, B et C) responsables de la présentation des épitopes dans la réaction immunitaire antivirale [16].

#### 4.1. Le gène *ACE2*

Les gènes *ACE1* et *ACE2* codent pour deux protéines clés du système rénine-angiotensine, elles ont des actions antagonistes mais se contrebalancent afin d'aboutir à l'homéostasie.

L'*ACE1* produit de l'angiotensine II (Ang II) à partir de l'angiotensine I (l'angiotensine I est produite par clivage de l'angiotensinogène par la rénine). L'Ang II, par sa liaison sur son récepteur, a des actions locales vasoconstrictrices, d'inflammation et de prolifération. L'*ACE2* peut convertir directement Ang II en Ang 1-7 qui se lie aux récepteurs Mas (récepteur à l'angiotensine oncogène Mas), et exerce des actions locales entre autres de vasodilatation et d'anti-prolifération. Cela se traduit par la protection des organes et des vaisseaux sanguins par des actions d'anticoagulation, anti-inflammatoire et anti-prolifération [17].

Dans le contexte de la COVID-19, le virus SARS-CoV-2 utilise le récepteur ACE2 comme porte d'entrée dans la cellule hôte. Il est donc vraisemblable que toute variation dans la séquence du gène *ACE 2* (localisé sur le chromosome X en Xp22) influencerait la capacité d'infection du virus.

L'étude des variants rares (dont la fréquence de l'allèle mineur, MAF<1%) du gène *ACE2*, au niveau de l'exome, a montré que leurs fréquences varient globalement de  $10^{-5}$  à  $1,6 \times 10^{-2}$  selon les populations [18]. Parmi les variants rares observés certains présentaient des substitutions d'acides aminés qui influençaient l'interaction entre l'ACE2 et la protéine virale S1 du Spike, et ainsi l'infectiosité du virus [19].

Une étude a pu dégager 13 variants rares qui favoriseraient l'infectiosité virale dont 6 (Ser19Pro, Ileu21Thr, Lys26Arg, Thr27Ala, Asn64Lys et His378Arg) avaient une fluctuation de fréquence extrême selon les populations. Les variants rares Ser19Pro (rs73635825) et His378Arg (rs142984500) en particulier, avaient une augmentation de fréquence de plus de dix fois chez les Européens (EUR) comparativement aux Africains/Afro-américains (AFR) 0,00014 et 0,0033 respectivement. Cette observation est intéressante car elle contribue à expliquer l'écart dans le taux d'infection observé entre ces deux populations [18].

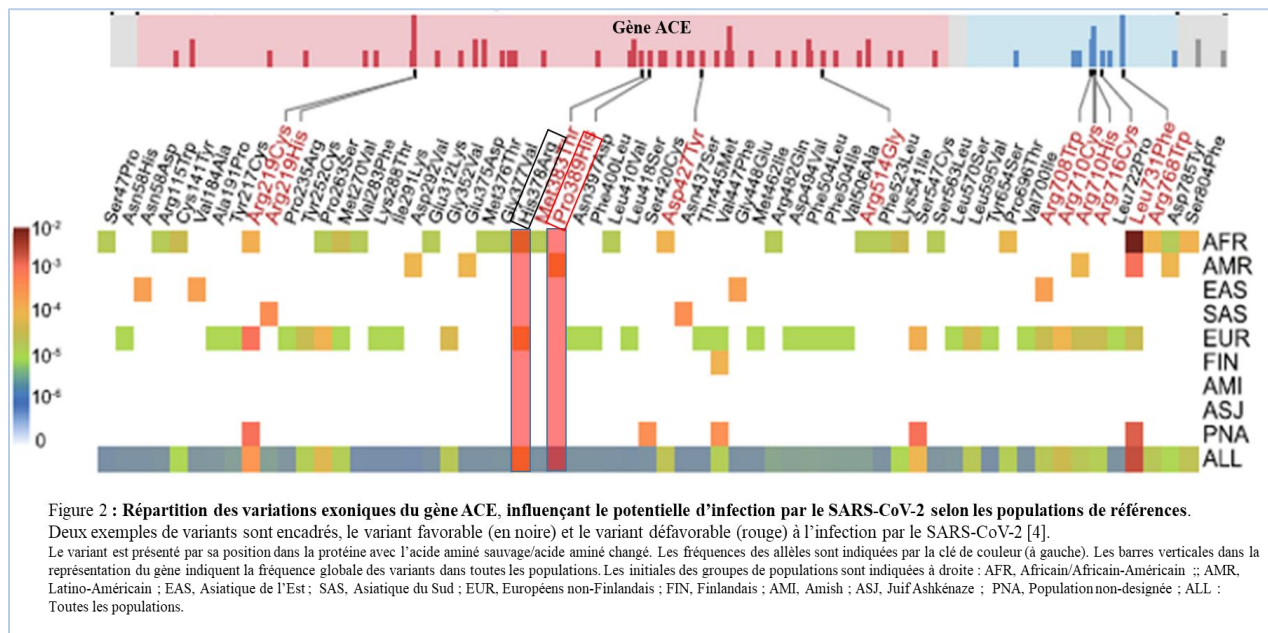
Par ailleurs, 18 variations de séquences d'acide aminé ayant un effet inhibiteur (délétère) de l'interaction Spike (S1)/ACE2 et donc de l'infection, ont également été relevées. Huit variants d'entre eux présentaient des différences de fréquences selon les populations. Parmi eux les variants Pro389His (rs751572714) et Met82Ileu (rs762890235) sont des

marqueurs spécifiques des Américains et des Africains (**Figure 2**).

D'autre part, des variants rares du gène *ACE* ont été trouvés spécifiquement dans les populations asiatiques mais leurs effets inhibiteurs n'étaient pas clairement établis [18].

Plusieurs publications ont confirmé la plupart des variants délétères suscités et ont révélé d'autres. Ces études indiquent également qu'il est possible d'observer les mêmes variants à des fréquences différentes en inter-population et intra-population (effet de l'origine ethnique), induisant une variabilité dans la résistance à l'infection [4, 18]. En effet, une étude *in silico* a montré que sur 63 variants potentiellement délétères, 39% et 54% des variants ont été trouvés chez AFR et EUR respectivement, alors que chez latino-américains (AMR), asiatiques de l'Est (EAS) et du Sud (SAS) le taux chute à seulement 2 à 10% et s'annule complètement chez les Amish (AMI) et les Juifs ashkénazes (ASJ) [20].

Par ailleurs, la digestion du récepteur ACE2 par la protéase TMPRSS2, étape indispensable à la fixation du virus, se fait dans une zone particulière de dimérisation du récepteur ACE. Cette zone de digestion porte des acides aminés Arg en positions 708, 710 et 716. Dans le cas d'une variation d'acide aminé au niveau de ces positions, la digestion sera entravée et l'adhésion du virus avortée [21].



Le remplacement des résidus Arg, dans les positions 708, 710 et 716, est relativement plus fréquent chez les AMR et EAS (0,04% et 0,01%) que chez les EUR

(0,01 à 0,006%) [4]. Ainsi, il apparaît que chez les EUR ces positions de résidus Arg sont plus conservées ce qui favoriserait l'infection par le virus.



Par ailleurs, étant donné que le gène *ACE2* est sur le chromosome X, l'influence de ces variants rares, favorables ou défavorables à l'infection, ne serait appréciable que chez les mâles puisqu'ils sont hémizygotés pour ces variants. Ceci est en faveur d'un taux de morbidité/mortalité plus élevé chez les sujets de sexe masculin et expliquerait les pourcentages élevés de décès chez les hommes malgré que les taux d'infections SRAS-CoV-2 soient similaires entre les deux sexes [21, 22, 23].

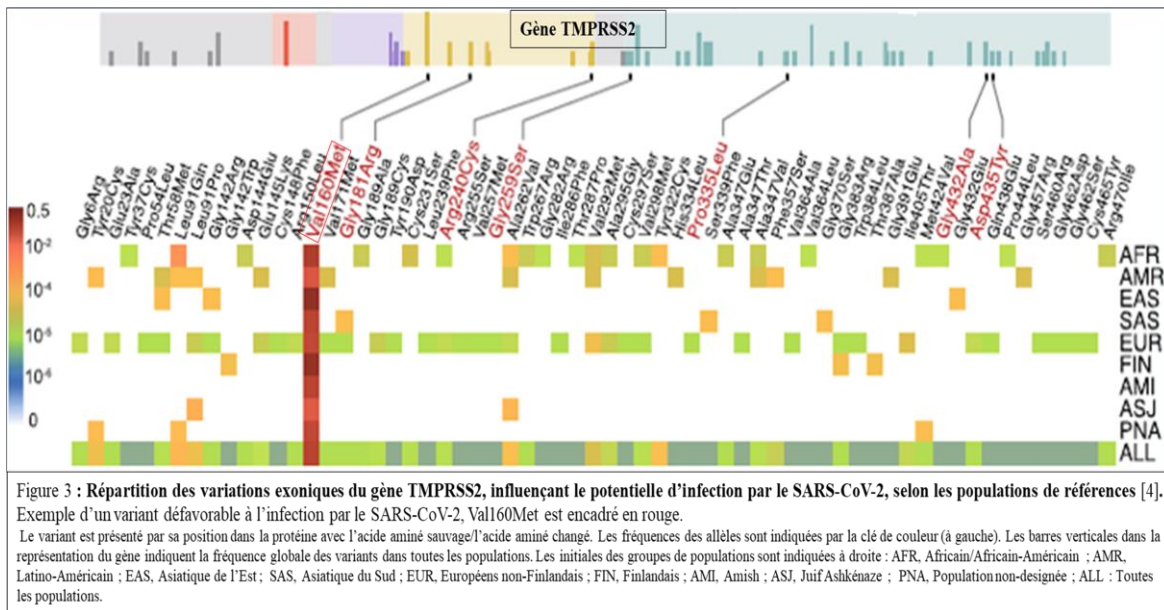
Au-delà de ces séquences codantes, des régions non codantes (promoteur du gène, introns, UTRs) où des régions proches du gène, peuvent influencer l'expression de l'*ACE2* au niveau tissulaire.

L'évaluation de l'impact de ces variations est possible en analysant les eQTL (expression quantitative trait loci). Une étude a consisté à rechercher parmi les variants les plus fréquents dans la population chinoise, ceux qui influenceraient le changement du taux d'expression global et/ou tissulaire de la protéine ACE [24]. Les résultats ont montré que le variant intronique eQTL rs4646127 est associé à des niveaux d'expression élevés de l'*ACE*, et il est plus fréquent dans cette population que dans chez les EUR et chez les AMR. Ceci suggère que

#### 4.2. Le gène *TMPRSS2*

Les variations du gène *TMPRSS2* (localisé sur le chromosome 21 en 21q22) sont aussi impliquées dans la vulnérabilité individuelle à la COVID-19 que le récepteur *ACE2*. Comme précisé plus haut, l'activité de l'enzyme *TMPRSS2* est indispensable pour l'infection par le virus SARS-CoV-2.

L'étude *in silico* réalisée par Hou Y *et al.* a montré que parmi 63 variants délétères abolissant l'action de l'enzyme *TMPRSS2* (défavorable à l'infection), 35% sont trouvés chez les AFR, 59% chez les EUR et seulement 6% chez les EAS, les SAS et les Finlandais (FIN). Ceci semble suggérer que chez les AFR et les EUR, l'infection par SARS-CoV-2 peut être entravée pour une bonne proportion de personnes, ce qui n'est pas le cas chez les EAS et les SAS ainsi que chez les FIN [25]. Les six variants délétères les plus fréquents sont : Val160Met, Gly181Arg, Arg240Cys, Gly259Ser, Pro335Leu et Gly432Ala. Le variant Val160Met (rs12329760) est très intéressant car il est répandu dans toutes les populations à une fréquence appréciable (au maximum 25%). La recherche de la fréquence de ce variant dans diverses populations permettrait de fournir des explications de la sensibilité génétique différentielle à la COVID-19 (Figure 3) [4].



dans la population chinoise étudiée, ce variant favoriserait l'infection par le SARS-CoV-2 [24]. Cependant, actuellement aucune publication ne corrèle les variants eQTL du gène *ACE* avec une expression tissu-spécifique tels que les tissus pulmonaires ou tout autres tissus infectés au cours de la COVID-19.

Par ailleurs, il est à remarquer que le taux d'expression du gène *TMPRSS2* augmente avec le vieillissement chez l'Homme et la souris, ceci pourrait expliquer la protection relative contre la COVID-19 des nourrissons et des enfants [25].

#### 4.3. Les gènes HLA-A, B et C

La sous-région HLA classe I (localisée sur le chromosome 6 en 6p21) comporte les gènes HLA-A, B et C dits classiques. Ces gènes sont très polymorphes et codent pour des molécules HLA responsables de la présentation aux lymphocytes cytotoxiques des peptides exogènes dont les épitopes viraux.

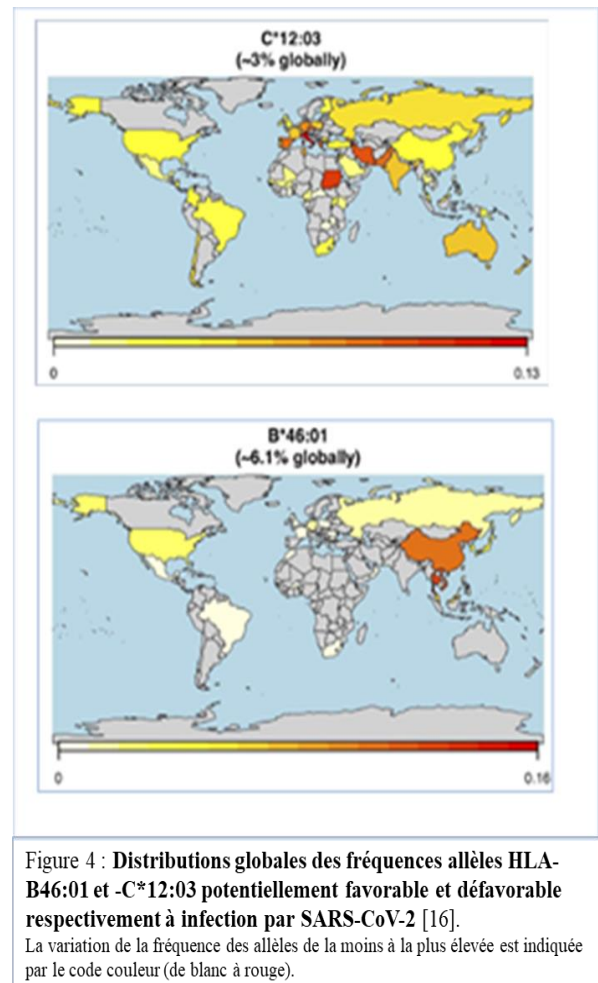
Les molécules HLA-A, B et C sont connues pour conférer une sensibilité individuelle aux infections virales. C'est le cas pour l'allèle HLA-B\*46:01 dans les maladies causées par le précédent virus SARS-Cov et le VIH1 (*human immunodeficiency virus 1*) responsable du SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise), dont la présence augmente la sensibilité à ces infections [26].

Partant de cette observation, il est donc vraisemblable que des génotypes HLA particuliers influenceraient la réponse antivirale médiée par les lymphocytes T cytotoxiques et pourraient potentiellement modifier le cours de la maladie et sa transmission.

Une étude *in silico* a consisté à tester l'interaction entre tous les peptides du virus SARS-CoV-2 avec les sites de fixation des molécules HLA codées par les allèles HLA-A, B et C. L'objectif était de rechercher des allèles codant pour des molécules HLA capables de charger des peptides du virus. En parallèle, les auteurs ont testé ces molécules HLA avec les peptides des anciens virus SARS-Cov et MERS-Cov, à la recherche de réactions croisées. Le premier résultat intéressant est que 56 allèles dont l'allèle HLA-B\*46:01, interagissaient le moins avec les peptides du virus. Ils sont considérés comme les molécules HLA les moins performantes à activer les LTs ; dans cette situation l'infection virale n'est pas contrôlée. En revanche, d'autres allèles ont été corrélés avec une bonne interaction avec les peptides du virus SARS-CoV-2. Il s'agit des allèles HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03 et HLA-C\*12:03 qui étaient les principaux présentateurs de peptides conservés du virus et semblaient apporter une protection contre la COVID-19 [16].

La répartition des allèles de protection et de susceptibilités semble être cohérente avec les points chauds d'infection dans le monde. Dans les régions d'Asie en particulier en Chine se concentre l'allèle de susceptibilité HLA-B\*46:01 alors que les allèles de protection ont une répartition plutôt homogène (**Figure 4**). L'analyse de l'impact des haplotypes, incluant les allèles suscités, a donné les mêmes résultats aussi bien pour la susceptibilité que pour la protection contre la COVID-19 [16].

Dans cette même étude, concernant l'analyse des réactions croisées entre les peptides des différents virus, un alignement de séquences protéomiques (des protéines ORF1ab, S, E, M et N) de 34 alpha- et bêta-coronavirus (dont le SARS-CoV-2), a révélé plusieurs régions conservées (de 8 à 12 acides aminés) entre les virus testés. Ceci est en faveur de réactions croisées entre les épitopes de ces virus au cours d'immunisation [16].



## Conclusion

Les causes de la vulnérabilité individuelle à la COVID-19 sont multiples, incluant les facteurs de l'âge, du genre, des comorbidités et aussi le patrimoine génétique de l'hôte. Concernant l'implication de la génétique, les gènes du récepteur ACE2 et la protéase TMPRSS2 sont de bons gènes candidats. Ces gènes codent pour des protéines présentant des variations dans leurs séquences d'ADN (les variants rares) qui pourraient être favorables ou défavorables à l'infection par le SARS-

CoV-2. D'un autre côté les gènes codant pour les molécules HLA de classe I, présentent un haut niveau de polymorphisme qui génère des allèles/haplotypes particuliers de susceptibilité ou de protection contre la COVID-19.

Aussi bien les variants rares des gènes *ACE*, *TMPRSS2* que les allèles/haplotypes HLA de classe I, présentent une distribution de fréquence variable d'une population à une autre et également à l'intérieur de la même population selon les ethnies en présence. Ceci permet de suggérer que certaines populations/ethnies dans le monde sont plus sensibles à l'infection par le virus SARS-CoV-2 que d'autres. Cependant, les différences anthropogénétiques rendent difficile la transposition de ces résultats à toutes populations.

La connaissance précise des facteurs génétiques et de leurs mécanismes d'implication dans la COVID-19 serait d'un grand apport pour la mise en place de stratégies de prévention efficaces en identifiant les groupes présentant le plus grand risque d'infection par ce virus, ceux prioritaires pour la vaccination et également de contribuer au développement de thérapies performantes contre cette maladie.

---

### Financement

« Cette recherche n'a reçu aucun financement externe »

---

### Remerciements

J'adresse mes remerciements à Madame Haouhach Sadika pour avoir accepté de relire cet article et pour ses critiques constructives.

---

### Références

- 1- World Health Organization. (2020). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). WHO | *World Health Organization*.
- 2- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 8(6):2118-20
- 3- Group TSC-G. (2020). Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*, 383:1522-1534
- 4- Hou, Y., Zhao, J., Martin, W., Kallianpur, A., Chung, M.K., Jehi, L., Sharifi, N., Serpil Erzurum, S., Eng, C., Cheng, F. (2020). New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med*, 18:216
- 5- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*, 11;27(3):325-328.
- 6- Chan, J.F., Kok, K.H., Zhu, Z., Chu, H., To, K.K., Yuan, S., Yuen, K.Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 28;9(1):221-236.
- 7- Toussaint, C. (1995). Les hélicases. *M/S*,11:1389-1398.
- 8- Brian, D.A., Hogue, B.G., Kienzle, T.E. (1995). The coronavirus hemagglutinin esterase glycoprotein, in: *The Coronaviridae*. Springer, pp. 165-179.
- 9- Angeletti, S., Benvenuto, D., Bianchi, M., Giovanetti, M., Pascarella, S., Ciccozzi, M.J. (2020). COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol*, 92(6):584-588.
- 10- Gallagher, T.M., Buchmeier, M.J. (2001). Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 20;279(2):371-4.
- 11- Walls, A.C., Park, Y.J., Tortorici, M.A., Wall, A., McGuire, A.T., Velesler, D. (2020) Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 16;181(2):281-292.e6.
- 12- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K.S., Goldsmith, J.A., Hsieh, C.L., Abiona, O., Graham, B.S., McLellan, J.S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 13;367(6483):1260-1263.
- 13- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Pöhlmann, S. (2020). A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*, 21;78(4):779-784.e5.
- 14- Kuster, G.M., Pfister, O., Burkard, T., Zhou, Q., Twerenbold, R., Haaf, P., Widmer, A.F., Osswald, S. (2020). SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *The Eur Heart J*, 41(19):1801-3.
- 15- Mushtaq, H., Nusrat, J., Fozia, R., Sanya S., Ayesha A.B, Anusha, A., Basma, A. (2020). Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*, 6:10.1002.

- 16- Nguyen, A., David, J.K., Maden, S.K., Wood, M.A., Weeder, B.R., Nellore, A., Thompson, R.F. (2020). Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol*, 16;94(13):e00510-20
- 17- Tipnis, S.R., Hooper, N.M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., Turner, A.J. (2000). A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*, 275(43):33238-43
- 18- Behrooz Darbani. (2020). The Expression and Polymorphism of Entry Machinery for COVID-19 in Human: Juxtaposing Population Groups, Gender, and Dierent. *Int J Enviro Res Public Health*, 14;17(10):3433.
- 19- Li, F., Li, W., Farzan, M., Harrison, S.C. (2005). Structure of SARS Coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 16;309(5742):1864-8.
- 20- Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., Liepold, T., Jahn, O., Pohlmann, S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis byTMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*, 2014;88(2):1293–307.
- 21- World Health Organization. (2020). COVID-19 Situation Update for the WHO European Region, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19>.
- 22- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020). Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemio*, 10;41(2):145-151
- 23- Lien, A., Edjoc, R., Atchessi, N., Abalos, C., Gabrani-Juma, I., Heisz, M. (2020). La COVID-19 et le besoin croissant de données de mortalité ventilées selon le sexe au Canada et dans le monde, *RMTC*, 46(7/8):259–63.
- 24- Cao, Y., Li, L., Feng, Z., Wan, S., Huang, P., Sun, X., Wen, F., Huang, X., Ning, G., Wang, W. (2020). Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*, 24;6:11.
- 25- Schuler, B., A., Habermann, A.C., Plosa, J., Taylor, C., J., Jetter, C., Kapp, M. E., Benjamin, J.,T., Gulleman, P., Nichols, D.S., Braunstein, L.Z., Koval, M., Guttentag, S.H., Blackwell, T.,S., Vanderbilt COVID-19 Consortium Cohort ; Webber, S.A., Banovich, N.E., Kropski, J.A., Sucre, J.M.S., HCA Lung Biological Network. (2020). Age-related expression of SARS-CoV-2 priming protease TMPRSS2 in the developing lung. *bioRxiv* (preprint), 23;2020.05.22.111187.
- MacDonald, K.S., Fowke, K.R., Kimani, J., Dun and, V.A., Nagelkerke, N.J., Ball, T.B., Oyugi, J., Njagi, E., Gaur, L.K., Brunham, C., Wade, J., Luscher, M.A., Krausa, P., RowlandJones, S., N gugi, E., Bwayo, J.J.,Plummer, F.A.(2000). Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*, 181:1581–1589.