




КРАСНОЯРСКИЙ  
**МЕДИЦИНСКИЙ**  
УНИВЕРСИТЕТ

# **Генетические механизмы тяжелого течения COVID-19**

**Д.В. Дмитренко**

Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО  
Лаборатория медицинской генетики

08.02.2021

- 
- В настоящее время есть убедительные доказательства того, что тяжелое течение Covid-19 качественно отличается от легкого или умеренного.
  - Несколько различных фенотипов болезни с разными типами проявлений симптомов и выраженными дифференциальными ответами на иммуносупрессивную терапию.
  - Нарушение дыхательной функции — ключевая особенность тяжелых случаев COVID-19 и основная причина смерти пациентов

Биологические факторы риска смертности:

- восприимчивость к вирусным инфекциям
- склонность к развитию тяжелого воспаления легких.

Восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям, наследуется и связана с конкретными генетическими вариантами.

Например при гриппе, выявлены нарушенный внутриклеточный контроль репликации вируса (*IFITM3*, *TMPR522*), дефектные ответы на интерферон (*GLDC*, *IRF7 / 9*) или дефекты клеточного иммунитета с повышенными исходными уровнями системного воспаления (ожирение, беременность, пожилой возраст)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Clohisey, S. & Baillie, J.K. Host susceptibility to severe influenza A virus infection. Critical Care 23, 303(2019)

Описаны ОНВ генов с потерей функции, влияющие на основные иммунные процессы, которые приводят к тяжелым заболеваниям у молодых людей: *TLR7*<sup>1</sup> и генов, участвующих в передаче сигналов интерферона 1 типа, например *IFNAR2*<sup>2</sup>

При Covid-19 генетический локус в 3p21.31 ассоциировался с необходимостью госпитализации<sup>3</sup>

1 Plenge, R.M. Molecular underpinnings of severe coronavirus disease 2019. JAMA (2020). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14015>

2. Zhang, Q., Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science (2020). <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>

3 Shelton, J.F., Trans-ethnic analysis reveals genetic and non-genetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. medRxiv 2020.09.04.20188318 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188318>

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

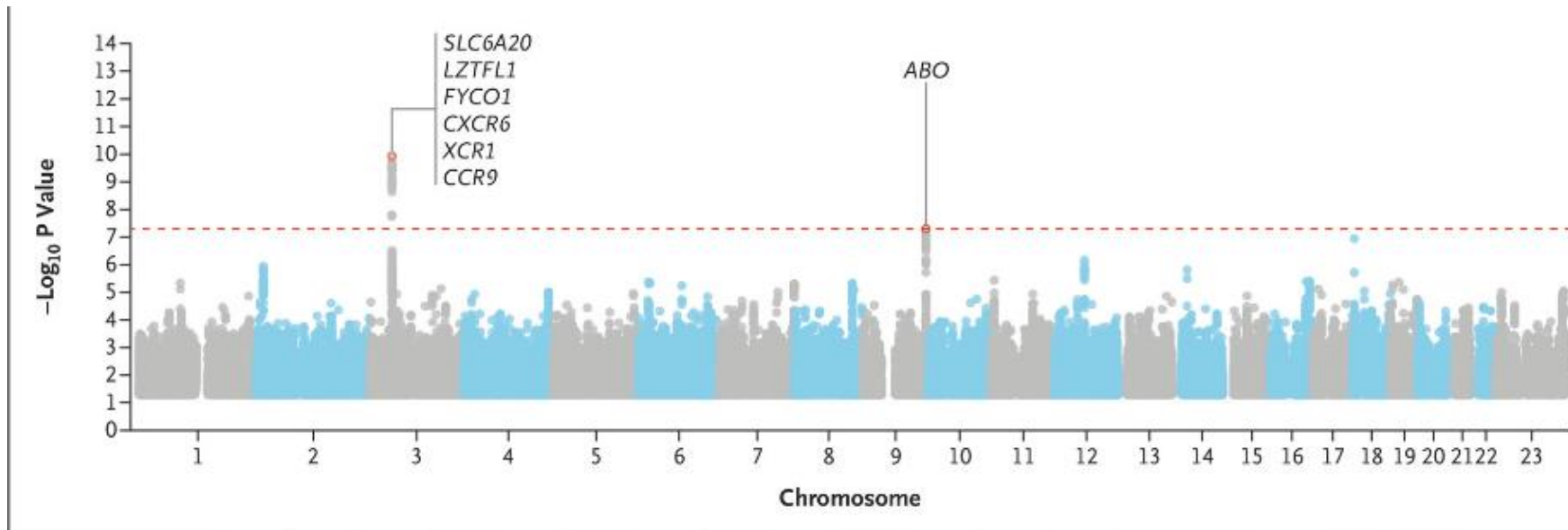
The Severe Covid-19 GWAS Group\*

- Общегеномное ассоциативное исследование 1980 пациентов с тяжелым течением Covid-19 (дыхательная недостаточность) в итальянских и испанских центрах лечения SARS-CoV-2.
- В окончательный анализ включено 835 пациентов и 1255 человек в группе контроля в Италии, а также 775 пациентов и 950 человек в группе контроля в Испании.
- Проанализировано 8 582 968 ОНВ и проведен метаанализ двух панелей «случай – контроль».

## ORIGINAL ARTICLE

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

The Severe Covid-19 GWAS Group\*

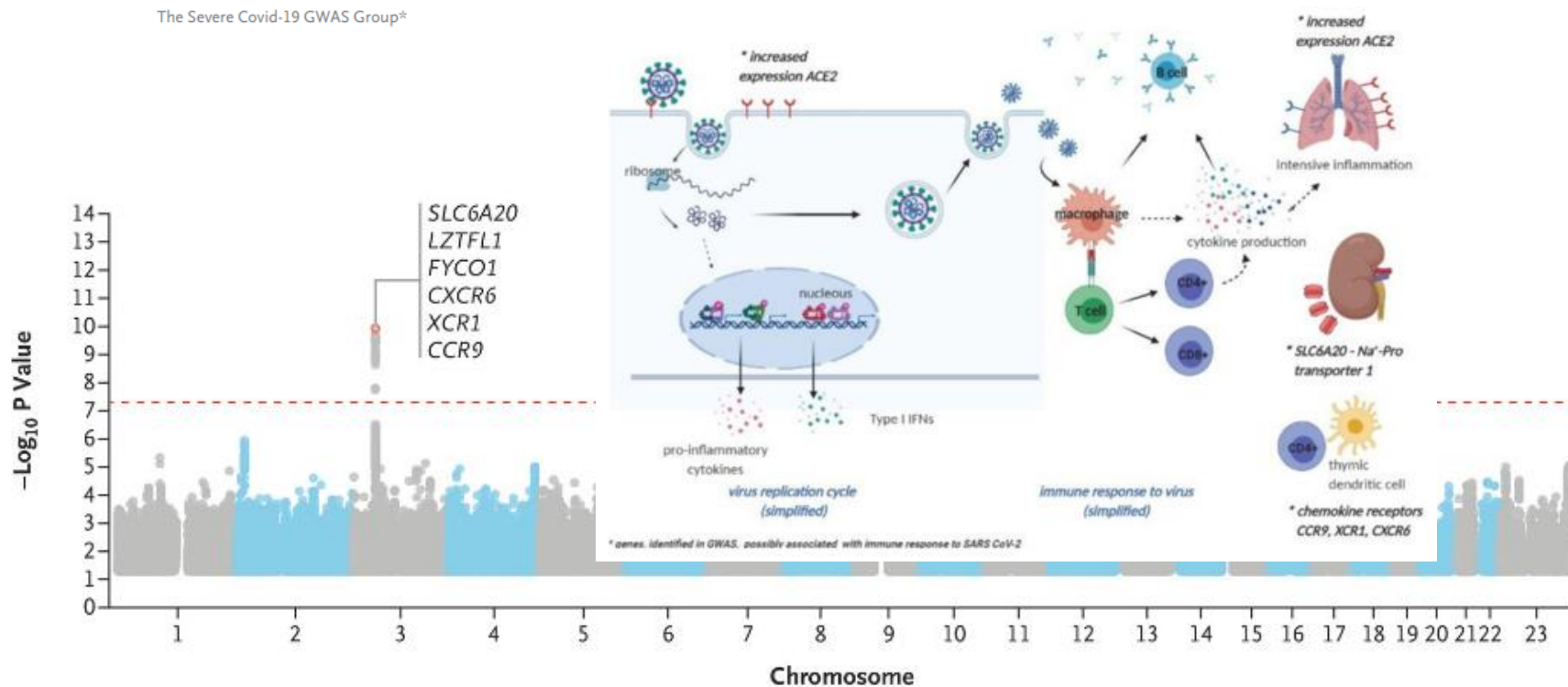


Перекрестно реплицирующиеся ассоциации с rs11385942 в локусе 3p21.31 и rs657152 в локусе 9q34.2, значимые на уровне всего генома ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) в метаанализе двух панелей случай – контроль (ОШ 1,77; 95%ДИ 1,48 - 2,11;  $P = 1,15 \times 10^{-10}$ ; ОШ 1,32; 95% ДИ 1,20 - 1,47;  $P = 4,95 \times 10^{-8}$  соответственно).

## ORIGINAL ARTICLE

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

The Severe Covid-19 GWAS Group\*



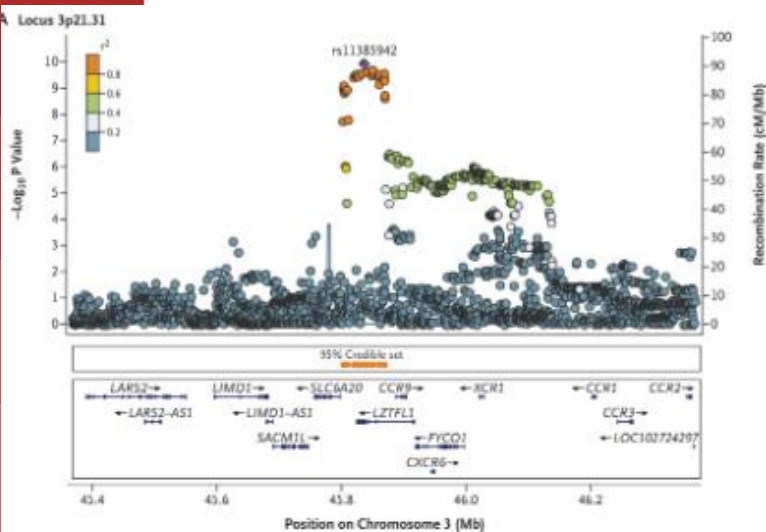
В локусе 3p21.31: гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6*, *XCR1*

GA *rs11385942* связан с пониженной экспрессией *CXCR6* и повышенной экспрессией *SLC6A20* и *LZTFL1*, сильно экспрессируется в клетках легких человека

## ORIGINAL ARTICLE

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

The Severe Covid-19 GWAS Group\*



Локус 3p21.31 участвует в восприимчивости к Covid-19, особенно у пациентов с тяжелым течением.

Более высокая частота рискованных аллелей среди пациентов с ИВЛ, НИВЛ, чем в сравнении с пациентами, получавшими только кислородотерапию

(ОШ 1,70; 95% ДИ 1,27-2,26;  $P = 3,30 \times 10^{-4}$ ), и метаанализ с поправкой на возраст и пол (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,17 -2,01;  $P = 0,003$ ).

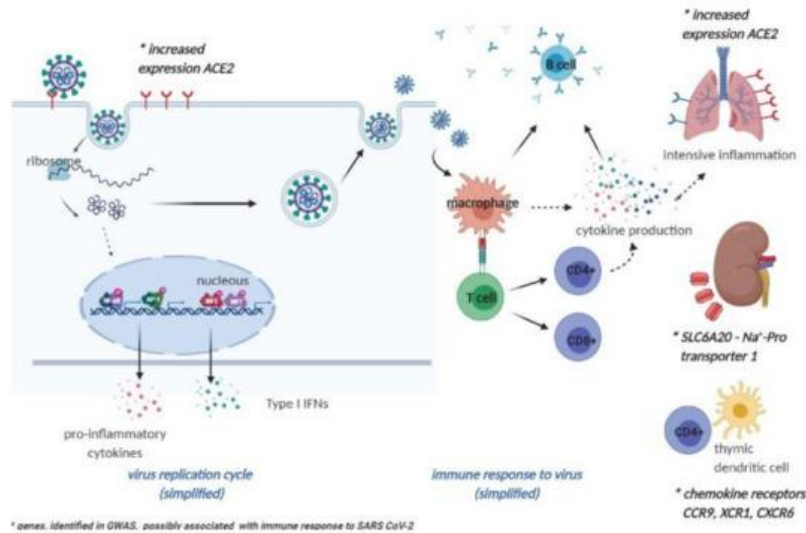
Носители гомозиготного генотипа по рисковому аллелю rs11385942 более молодого возраста (59 лет; [49-68]), в сравнении с пациентами, носителями гетерозиготного или гомозиготного нерискового аллеля (66 лет; [56-75];  $p = 0,005$ ).



## ORIGINAL ARTICLE

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

The Severe Covid-19 GWAS Group\*



**SLC6A20**, кодирующий белок-транспортер пролина 1 (Sodium/Imino-acid (proline) Transporter 1, SIT1), который взаимодействует с ACE2 поверхностным рецептором клетки

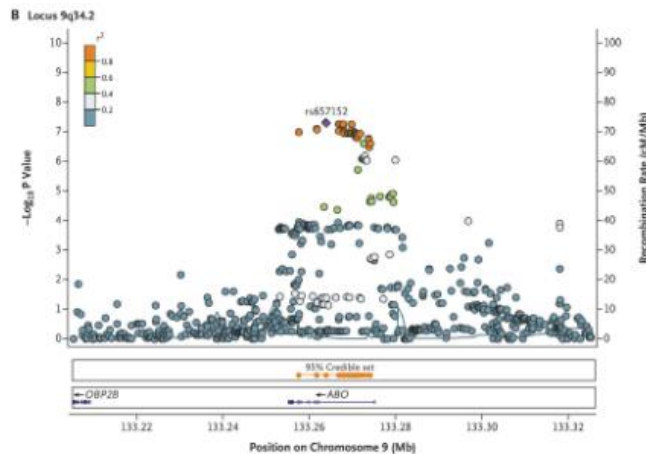
Частота аллеля риска также была выше у людей, которые были на ИВЛ, по сравнению с теми, кто получал только кислородную поддержку.

- В этом же локусе находятся гены хемокиновых рецепторов **CCR**, **CXCR9**. CXCR6 регулирует конкретное расположение в легких CD8 Т-лимфоцитов на всем протяжении устойчивого иммунного ответа.

## ORIGINAL ARTICLE

## Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

The Severe Covid-19 GWAS Group\*



В локусе 9q34.2: ABO

более высокий риск в группе крови А (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,20 -1,75;  $P = 1,48 \times 10^{-4}$ ) и защитный эффект в группе крови О (ОШ 0,65; 95% ДИ, 0,53 0,79;  $P = 1,06 \times 10^{-5}$ ).

Нет значительной разницы между пациентами, получающими только кислородотерапию, и пациентами с ИВЛ или НИВЛ

Специализированный анализ классических локусов HLA не показал значимой ассоциации с Covid-19 или тяжестью заболевания (только кислородная терапия или механическая вентиляция легких любого типа)

# Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19

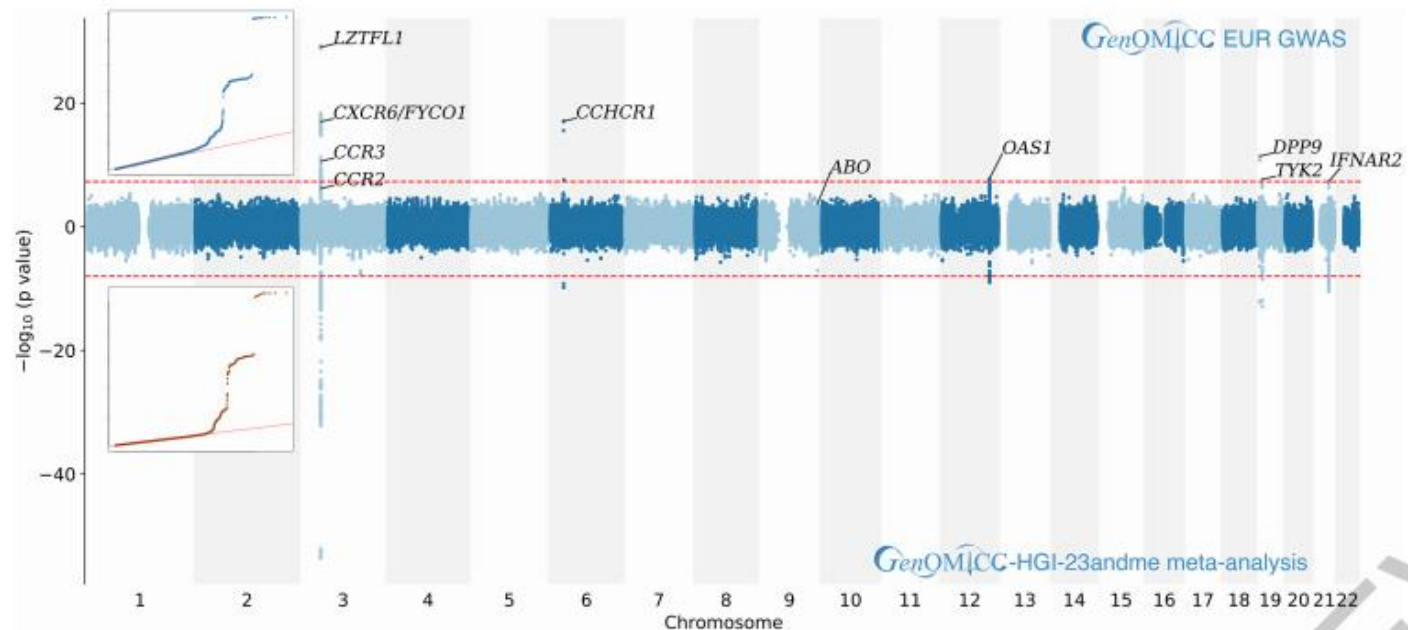
Erola Pairo-Castineira, Sara Clohisey, [...] J. Kenneth Baillie 

*Nature* (2020) | [Cite this article](#)

**206k** Accesses | **11** Citations | **2651** Altmetric | [Metrics](#)

## Abstract

Host-mediated lung inflammation is present,<sup>1</sup> and drives mortality,<sup>2</sup> in critical illness caused by Covid-19. Host genetic variants associated with critical illness may identify mechanistic targets for therapeutic development.<sup>3</sup> Here we report the results of the GenOMICC (Genetics Of Mortality In Critical Care) genome-wide association study (GWAS) in 2244 critically ill Covid-19 patients from 208 UK intensive care units (ICUs). We identify and replicate novel genome-wide significant associations, on chr12q24.13 (rs10735079,  $p=1.65 \times 10^{-8}$ ) in a gene cluster encoding antiviral restriction enzyme activators (*OAS1*



# *IFNAR2*

Повышенная экспрессия гена рецептора интерферона *IFNAR2* снижает вероятность тяжелой формы Covid-19 ( $p = 0,0043$ )<sup>1</sup>.

Редкие мутации в гене *IFNAR2* с потерей функции связаны с тяжелой формой Covid-19<sup>2</sup> и другими вирусными заболеваниями.

Интерфероны являются медиаторами передачи противовирусных сигналов и стимулируют высвобождение многих важных компонентов раннего ответа на вирусную инфекцию<sup>3</sup>

Введение интерферона может снизить вероятность критического заболевания при Covid-19, но не известно на каком этапе болезни такое лечение может быть эффективным.

Лечение экзогенным интерфероном не снижало смертность у госпитализированных пациентов<sup>4</sup>

1 Plenge, R.M. Molecular underpinnings of severe coronavirus disease 2019. JAMA (2020).  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.14015>

2. Zhang, Q., Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science (2020).  
<https://doi.org/10.1126/science.abd4570>

3 Sadler, A.J. & Williams, B.R.G. Interferon-inducible antiviral effectors. Nature reviews. Immunology 8, 559–68 (2008).

4 Consortium, Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020.10.15.20209817 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

# OAS3

Rs1073507 chr12q24.13 в кластере генов интерферониндуцируемой олигоаденилатсинтетазы (*OAS1*, *OAS2*, *OAS3*)

Роль *OAS1* в восприимчивости к SARS-CoV показана в исследованиях ассоциации генов-кандидатов во Вьетнаме<sup>1</sup> и Китае<sup>2</sup>

Эти гены кодируют ферменты, активирующие РНКазу L. РНКазы L разрушают двухцепочечную РНК, промежуточное соединение репликации коронавирусов<sup>3</sup>

Бета-коронавирус OC43 и респираторно-синцитиальный вирус человека продуцируют вирусные фосфодиэстеразы, которые расщепляют противовирусные препараты, но SARS-CoV-2 не обладает такой способностью<sup>4</sup>

Доступны терапевтические ингибиторы ФДЭ-12, которые усиливают противовирусную активность, опосредованную *OAS*<sup>5</sup>

1 Hamano, E., Biochemical and biophysical research communications 329, 1234–9 (2005).

2 He, J., BMC infectious diseases 6, 106 (2006).

3 Hagemeijer, M.C., Journal of virology 86, 5808–16 (2012).

5 Silverman, R.H. & Weiss, S.R Journal of Interferon & Cytokine Research 34, 455–463 (2014).

6 Wood, E.R., Journal of Biological Chemistry jbc. M115.653113 (2015). <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.653113>

## *DPP9*

Выявлена ассоциация с носительством интронного варианта в гене *DPP9* (19p13.3, rs2109069), кодирующем дипептидилпептидазу 9 с различными внутриклеточными функциями, включая расщепление ключевого антивирусного сигнального медиатора CXCL10<sup>1</sup>, играющего ведущую роль роли в презентации антигена<sup>2</sup> и активации инфламмосом.

Носительство ОНВ гена *DPP9* связано с идиопатическим фиброзом легких<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zhang, H., The FEBS journal 282, 3737–57 (2015).

<sup>2</sup> Geiss-Friedlander, R., The Journal of biological chemistry 284, 27211–9 (2009).

<sup>3</sup> Fingerlin, T.E., Nature genetics 45, 613–20 (2013).

# Гены, ассоциированные с воспалительным поражением органов

**ТYK2** – один из 4-х генов-мишеней ингибиторов JAK (барицитиниб)<sup>1</sup>, Ассоциация между экспрессией *ТYK2* и тяжелым течением заболевания

Систематический обзор и метаанализ экспериментальных данных о бета-коронавирусной инфекции обеспечивают умеренную биологическую поддержку *FYCO1*<sup>4,5</sup>

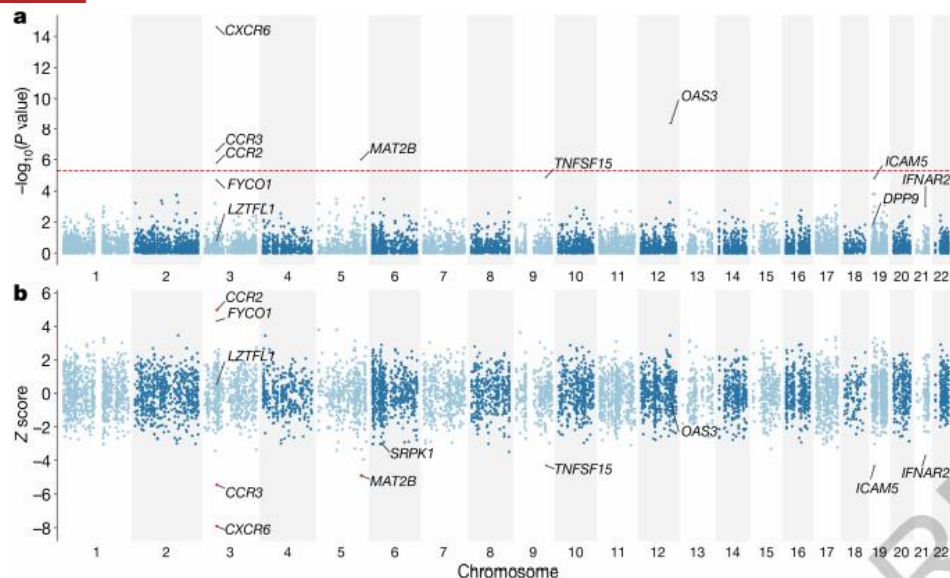
Значимые различия в прогнозируемой экспрессии генов *CXCR6*, *CCR2* и *CCR3* по всему геному, вероятно, что один, но не все эти гены является важным медиатором критического течения.

1 Nguyen, D.-T., The New England journal of medicine 318, 727–32 (1988).

2 Sørensen, T.I., The New England journal of medicine 318, 727–32 (1988).

3 Patarčić, Iscientific reports 5, 16119 (2015).

# Гены, ассоциированные с воспалительным поражением органов



a. Геном

b. Ткань легких

Связь с критическим заболеванием для гена CCR2 (СС-хемокиновый рецептор 2) выражена в ткани легких<sup>1</sup>.

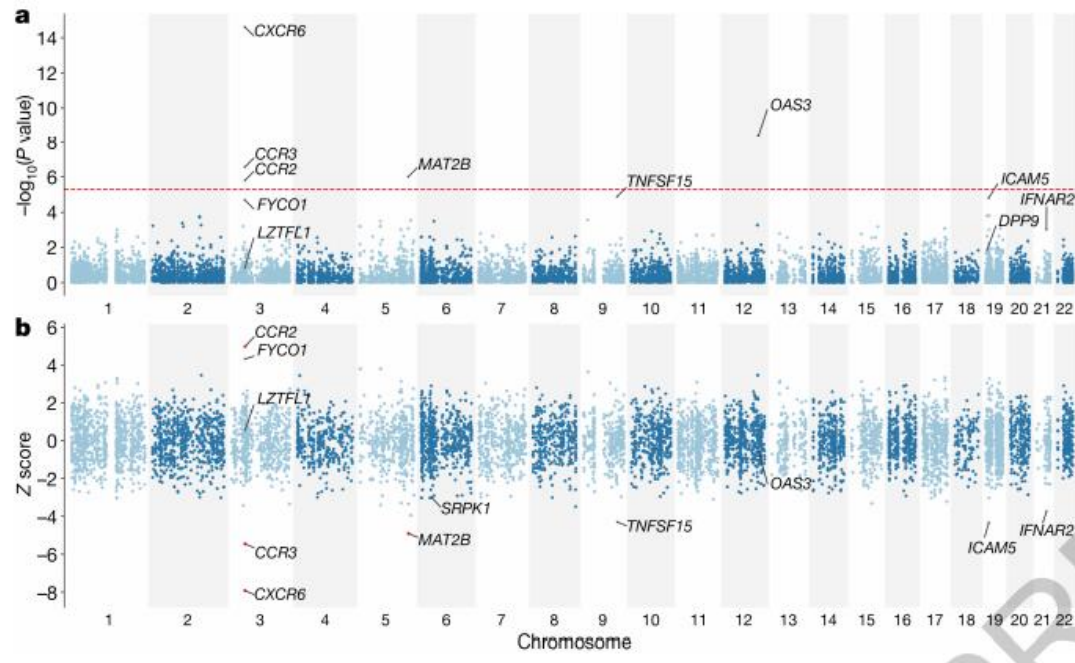
CCR2 способствует хемотаксису моноцитов / макрофагов к участкам воспаления.

Повышенная экспрессия моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP1) наблюдается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа из легких пациентов с Covid-19 при ИВЛ<sup>2</sup>.

Концентрация MCP-1 ассоциирована с более тяжелым течением Covid-19



# ABO



Локус ABO связанн с Covid-19<sup>1</sup>, но не значим для генома в когорте критических пациентов

Предполагается, что этот вариант может быть связан с восприимчивостью к Covid-19, но не с критическим течением заболевания.


# ABO

В других исследованиях также не выявлено статистически значимой связи между группой крови и риском интубации или смерти.

Hultström M, Crit Care. 2020;24:496. doi: 10.1186/s13054-020-03223-8.

Zietz M, Tatonetti NP. medRxiv. 2020; 10.1101/2020.04.08.20058073.

Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Pater R, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol. 2020;99:2113–2118. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]



Анализ 700 образцов транскриптома легких пациентов с COVID-19, с сопутствующими заболеваниями (гипертония, ХОБЛ, сахарный диабет) показал, что экспрессия рецептора ACE-2 выше у этих пациентов по сравнению с контрольной группой (17).

ACE-2 идентифицирован как рецептор входа в клетку для SARS-CoV, а также как SARS-CoV-2 (2).

Проникновение вируса, связанное с более высокой экспрессией ACE-2 одна из причин того, что сопутствующие заболевания способствуют развитию тяжелой формы COVID-19

Zhou P, Nature (2020) 579:270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

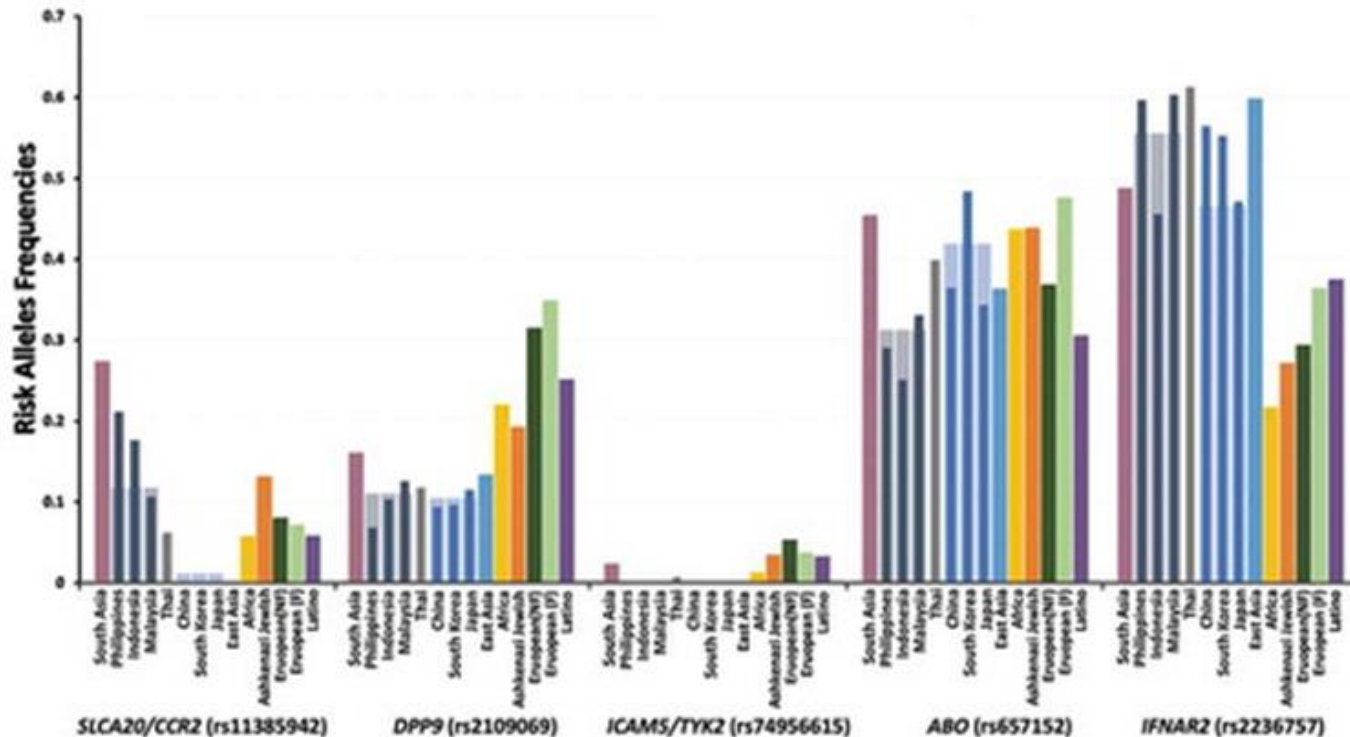
Pinto BGG, J Infect Dis (2020) 222:556–63. doi: 10.1093/infdis/jiaa332

Pairo-Castineira E, Nature (2020). doi: 10.1038/s41586-020-03065-y

## Genetic risks and association with severe COVID-19 among global populations

John Mauleekoonphairoj<sup>a</sup>, Sompong Vongpunsawad<sup>b</sup>, Apichai Khongphatthanayothin<sup>c</sup>,  
Koonlawee Nademanee<sup>d</sup> and Yong Poovorawan<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Center of Excellence in Arrhythmia Research Chulalongkorn University, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; <sup>b</sup>Center of Excellence in Clinical Virology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; <sup>c</sup>Division of Cardiology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; <sup>d</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand



Анализ частоты встречаемости рисков, связанных с восприимчивостью и тяжестью COVID-

- 19 в разных популяциях (gnomAD: Восточная Азия, Африка, Ашкенази, Израиль, Европа (кроме Финляндии), Финляндия), Латинская Америка; база данных GenomeAsia 100k: Южная Азия: Филиппины, Индонезия, Малайзия, Китай, Южная Корея и Япония, а также контрольная тайская популяция (n = 236) [5].

## 3p21.31

Хромосомный локус 3p21.31 показал сильную корреляцию с тяжелым течением заболевания у госпитализированных итальянских, испанских пациентов (rs11385942,  $p = 1,15 \times 10^{-10}$ )<sup>1</sup>, и в Великобритании (rs13078854;  $p = 1,6 \times 10^{-18}$ )<sup>2</sup>, в многоэтнической группе (rs73064425;  $p = 4,77 \times 10^{-30}$ )<sup>1</sup>.

Частота аллеля риска rs11385942 в этом локусе различается среди жителей Юго-Восточной Азии: 0,21 у филиппинского населения до 0,06 в тайской популяции, но было редко встречается у жителей Северо-Восточной Азии

1 European Centre for Disease Prevention and Control. Geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2020 November 21]. Severe Covid-19 GWAS Group, 2 Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. N Engl J Med 2020;383(16):1522–1534.

## rs11385942

Частота рисковых аллелей rs11385942 в этом локусе различается среди жителей Юго-Восточной Азии:

0,21 у филиппинского населения до 0,06 в тайской популяции, но редко встречается у жителей Северо-Восточной Азии

Частота аллелей риска 19p13.2 (rs74956615) и 19p13.3 (rs2109069) низкая среди выходцев из Северо-Восточной Азии по сравнению с другими этническими группами населения.

## rs657152

Частота рисковых аллелей по rs657152 на 9q34.2 (сцепленного с локусом группы крови ABO) варьирует от 0,25 у индонезийцев до 0,48 у южнокорейцев.

## Заключение

- Выявлено несколько генетических ассоциаций с критическим течением Covid-19.
- ❖ Генетическая восприимчивость к вирусным инфекциям и SARS-CoV-2 на ранних стадиях заболевания
- ❖ Генетическая склонность к развитию тяжелого воспаления легких.
- Некоторые из этих ассоциаций способствуют разработке потенциальных терапевтических подходов



# Благодарю Вас за внимание!

