



6. Bölüm

COVID-19 ENFEKSİYONUNA KARŞI İMMÜN SİSTEM CEVABINI ETKİLEYEN GENETİK FAKTÖRLER

Rahşan İLİKÇİ SAĞKAN¹

GİRİŞ

Mevsimsel koronavirüs enfeksiyonları genellikle hafif olmakla birlikte, yenidoğanlarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde daha ciddi hastalıklara neden olabilir. Mevsimsel koronavirüsler arasında, 2003'ten beri üç koronavirüs (SARS-CoV-1: şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü; MERS-CoV: Orta Doğu solunum sendromu [MERS] koronavirüsü; ve SARS-CoV-2: COVID-19'un etkeni) insan patojenleri olarak ortaya çıkmıştır ve her biri ciddi enfeksiyonla ilişkilidir¹. SARS-CoV-2, başlangıçta COVID-19 olarak adlandırılan bir solunum yolu hastalığı ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte, COVID-19 teşhisi konan bireyler arasında hafif solunum yolu enfeksiyonundan, akut solunum yolu hastalığı ve ölüme sonuçlanabilen geniş bir yelpazede klinik sonuçlar gözlenmiştir². Konak genetiği ve viral varyasyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 şiddeti üzerindeki etkisinin ve immün sistem cevabının altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. *ACE2*, *TMPRSS2*, *HLA*, *CD147*, *MIF*, *IFNG*, *IL6* gibi genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) hastalığa yatkınlık, hastalığın şiddeti ve koruyucu immün cevapta rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{1,3}. Bu tip genetik varyantlar, hastalığa duyarlılığı etkileyebildiği gibi hastalık şiddetini artırabilir veya azalta-

bilir. Aynı zamanda semptomların çeşitliliğini değiştirebilir ve SARS-CoV-2'ye karşı immün cevabın doğasını etkileyebilir. SARS-CoV-2'nin genetik varyantları, konak genetik varyasyonuna ek olarak biyolojik aktivitede farklılıklar gösterebilir. Spike glikoproteinindeki tek amino asit mutasyonları, ACE2 bağlanmasını modüle edebilir veya B hücresi epitoplarının immün sistemden kaçışını teşvik etmek veya monoklonal antikorları etkisiz hale getirmek için değiştirebilir. Yapısal olmayan proteinlerdeki mutasyonlar antivirallere karşı direnç gelişimini teşvik edebildiği gibi T hücre epitoplarını da değiştirerek hücre aracılı bağışıklığı bozabilir^{1,4,5}.

Hem aday gen hem de genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), birçok bulaşıcı hastalığın genetik temeli hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Bu çalışmalar, enfeksiyonlara karşı genetik yatkınlığı belirleyen genetik lokusları ve allelik polimorfizmleri kısmen belirlemektedir. Viral ve konak genetiği çalışmaları, SARS-CoV-2'nin patofizyolojisini anlamak, COVID-19'un neden bireyler arasında farklı şekilde ortaya çıktığını aydınlatmak ve yeni aşilar ile antiviral terapötiklerin tasarımına yardımcı olmak için kritik öneme sahiptir. Bu tür çalışmalar, ortaya çıkan viral suşların daha ciddi klinik sonuçlarla bağlantılı olup olmadığını veya belirli allelleri taşıyan bireylerin hastalığa az ya da çok duyarlı olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir.

¹ Prof. Dr. Rahşan İLİKÇİ SAĞKAN, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., rahsan.ilikci@usak.edu.tr

sağlıyor. Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerinde yaygın olarak yer alan, kodlanmayan mikro RNA (miRNA) gibi bağışıklıkla ilgili çeşitli genler ve düzenleyici unsurlar, X kromozomunda bulunur; bulaşıcı hastalıkların genom çapında ve aday ilişkilendirme çalışmalarına dahil edilmesi bu açıdan önemlidir. Bununla birlikte, cinsiyet hormonlarının ve sosyoekonomik ve davranışsal faktörlerin etkisinden ayrı olarak, X kromozomu, X'e bağlı genler ve X kromozomu inaktivasyon mekanizmaları, cinsel dimorfizme katkıda bulunur. Başka bir deyişle, erkekler annelerinden aldıkları X kromozomu için haploiddir ve bu nedenle X kromozomu üzerindeki genlerdeki herhangi bir anormalliğin fenotipik olarak ifade edilmesi ve daha belirgin immünolojik sonuçları olması daha olasıdır. Buna karşılık, dişilerin hem anne hem de baba X kromozomu taşıması ve dolayısıyla esas olarak X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle X'e bağlı genler için işlevsel mozaikler taşıması, muhtemelen COVID-19 dahil olmak üzere birçok enfeksiyonda dişiler için immünolojik bir avantaj sağlayabilir. Dişiler daha yüksek antikor yanıtlarına sahip olma eğilimindedir. Testosteron, interlökin-10 gibi anti-inflamatuar sitokinlerin upregülasyonu yoluyla bir immün baskılayıcı görevi görürken östrojen, TNF α gibi pro-inflamatuar sitokinleri artırarak bağışıklık sistemini güçlendirir³⁴.

SONUÇ

COVID-19 enfeksiyonuna karşı immün cevabı etkileyen faktörlerin tanımlanması ve COVID-19 duyarlılığının altında yatan genetik yatkınlığın aydınlatılması bu hastalığı hafifletmek için kritik öneme sahiptir. Mevcut kanıtlar, genetik varyasyonların insanlarda immün cevapta bireyler arası değişkenliğe katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu insan genetik faktörleri (genetik varyantlar), COVID-19 duyarlılığına karşı doğuştan gelen ve adaptif immün sistemi etkileyebilir. SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklığın kont-

rolünde genetik varyantların rolleri tam olarak saptanamamasına rağmen doğuştan gelen ve adaptif immün sisteme (hümorale ve hücresele) ait enfeksiyon şiddetini belirleyebilecek genetik risk faktörleri geliştirilebilir. Hem konakçı genetik farklılıkları hem de çevresel faktörler, patojenlere karşı immün cevaptaki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Bu nedenle, COVID-19'un seyri kısmen SARS-CoV-2-konak etkileşimi tarafından kontrol edilir. Bu kapsamda, *ACE2* ve *TMPRS2* gibi SARS-CoV-2'nin konağa girişinde rol alan genler; immün cevabın oluşmasında antijen sunumunda rol alan HLA, *ERAP1* ve *ERAP2* genleri; inflamasyon sürecine katılan sitokin ve kemokin genlerini içeren bir dizi varyasyonun COVID-19'a karşı immün cevapta önemli rolleri vardır. COVID-19 ve aday SARS-CoV-2 aşılara karşı immün yanıtta bireyler arası değişkenliğin anlaşılmasını sağlamak için immünogenetiği, genetik varyantların fonksiyonel analiziyle bütünleştiren popülasyona dayalı çalışmalar yapmak temel çalışmalar arasındadır. Sonuç olarak, SARS-CoV-2'deki bireyler arası varyasyonların hastalık duyarlılığı ve immün yanıtta etkileri gen polimorfizmleri ile belirlenmektedir. Bu tür kanıta dayalı risk değerlendirmeleri, kişiselleştirilmiş önleyici tedbirlere ve tedavi seçeneklerine yol açabilir. Böylece COVID-19'a karşı hayatta kalmamıza yardımcı olabilecek hassas ilaç stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev*. 2020;296(1):205-219. doi:10.1111/imr.12897
2. Ogimi C, Kim YJ, Martin ET, Huh HJ, Chiu C-H, Englund JA. What's New With the Old Coronaviruses? *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9(2):210-217. doi:10.1093/jpids/piaa037
3. Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020;92(9):1580-1586. doi:10.1002/jmv.25832
4. Tavasolian F, Rashidi M, Hatam GR, et al. HLA, Im-

- mune Response, and Susceptibility to COVID-19. *Front Immunol.* 2021;11:601886. doi:10.3389/fimmu.2020.601886
5. Brest P, Refae S, Mograbi B, Hofman P, Milano G. Host Polymorphisms May Impact SARS-CoV-2 Infectivity. *Trends Genet.* 2020;36(11):813-815. doi:10.1016/j.tig.2020.08.003
 6. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):325-339. doi:10.1038/nri.2017.143
 7. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):940-948. doi:10.1080/22221751.2020.1762515
 8. Shen L, Wang C, Zhao J, et al. Delayed specific IgM antibody responses observed among COVID-19 patients with severe progression. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1096-1101. doi:10.1080/22221751.2020.1766382
 9. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics.* 2020;14(1):40. doi:10.1186/s40246-020-00290-4
 10. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:622176. doi:10.3389/fimmu.2021.622176
 11. Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P. Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. *Ann Lab Med.* 2021;41(2):129-138. doi:10.3343/alm.2021.41.2.129
 12. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(11):1602-1614. doi:10.1038/s41431-020-0691-z
 13. Li Q, Cao Z, Rahman P. Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(8). doi:10.1002/mgg3.1344
 14. Russo R, Andolfo I, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic Analysis of the Coronavirus SARS-CoV-2 Host Protease TMPRSS2 in Different Populations. *Front Genet.* 2020;11:872. doi:10.3389/fgene.2020.00872
 15. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 Variants and Expression as Candidates to Sex and Country Differences in COVID-19 Severity in Italy. *Genetic and Genomic Medicine;* 2020. doi:10.1101/2020.03.30.20047878
 16. Warren RL, Birol I. HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid samples of five patients at the early stage of the wuhan seafood market COVID-19 outbreak. *ArXiv.* Published online April 15, 2020;arXiv:2004.07108v3.
 17. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Gallagher T, ed. *J Virol.* 2020;94(13). doi:10.1128/JVI.00510-20
 18. Lin M, Tseng H-K, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003;4(1):9. doi:10.1186/1471-2350-4-9
 19. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. The ABO Blood Group Locus and a Chromosome 3 Gene Cluster Associate with SARS-CoV-2 Respiratory Failure in an Italian-Spanish Genome-Wide Association Analysis. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020. doi:10.1101/2020.05.31.20114991
 20. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2020;8(4):684-694. doi:10.1002/iid3.358
 21. Yung Y, Cheng C, Chan H, et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV -2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. *HLA.* 2021;97(2):127-132. doi:10.1111/tan.14135
 22. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):352. doi:10.1186/s12967-020-02515-5
 23. Sakuraba A, Haider H, Sato T. Population Difference in Allele Frequency of HLA-C*05 and Its Correlation with COVID-19 Mortality. *Viruses.* 2020;12(11):1333. doi:10.3390/v12111333
 24. Pende D, Falco M, Vitale M, et al. Killer Ig-Like Receptors (KIRs): Their Role in NK Cell Modulation and Developments Leading to Their Clinical Exploitation. *Front Immunol.* 2019;10:1179. doi:10.3389/fimmu.2019.01179
 25. Amoroso A, Magistroni P, Vespasiano F, et al. HLA and ABO Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation.* 2021;105(1):193-200. doi:10.1097/TP.0000000000003507
 26. Saulle I, Vicentini C, Clerici M, Biasin M. Antigen presentation in SARS-CoV-2 infection: the role of class I HLA and ERAP polymorphisms. *Hum Immunol.* 2021;82(8):551-560. doi:10.1016/j.humimm.2021.05.003
 27. Stamatakis G, Samiotaki M, Mpakali A, Panayotou G, Stratikos E. Generation of SARS-CoV-2 S1 Spike Glycoprotein Putative Antigenic Epitopes in Vitro by Intracellular Aminopeptidases. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4398-4406. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00457
 28. Lu C, Gam R, Pandurangan AP, Gough J. Genetic Risk Factors for Death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank. *Epidemiology;* 2020. doi:10.1101/2020.07.01.20144592
 29. Kadkhoda K. COVID-19: an Immunopathological View. Rosenberg HF, ed. *mSphere.* 2020;5(2). doi:10.1128/mSphere.00344-20
 30. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus

- disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
 32. Ulhaq ZS, Soraya GV. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med Clínica.* 2020;155(12):548-556. doi:10.1016/j.medcli.2020.07.002
 33. Khalil BA, Elemam NM, Maghazachi AA. Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:976-988. doi:10.1016/j.csbj.2021.01.034
 34. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663. doi:10.1001/jama.2020.13719
 35. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virüs replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019;129(9):3625-3639. doi:10.1172/JCI126363
 36. Casanova J-L, Abel L. Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol.* 2018;36:1-12. doi:10.1016/j.smim.2017.12.008
 37. Exome Aggregation Consortium, Lek M, Karczewski KJ, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285-291. doi:10.1038/nature19057