

Γενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με σοβαρή COVID-19

Γιατί ορισμένα άτομα με κορωνοϊό δεν έχουν συμπτώματα και άλλα εμφανίζουν σοβαρή νόσο; Αυτός είναι ένας από τους δυσκολότερους γρίφους της πανδημίας.

Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature προσπάθησε να εντοπίσει γενετικούς παράγοντες στον ξενιστή (δηλαδή στους ασθενείς με COVID-19) και όχι στον ιό για να εξηγήσει αυτές τις διάφορες. Επιπλέον τα ευρήματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον εντοπισμό πιθανών στόχων για θεραπεία, δηλαδή παρεμβάσεων που θα μπορούσαν να διορθώσουν μηχανισμούς που δεν λειτουργούν ικανοποιητικά για την αντιμετώπιση του ιού. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Οι επιστήμονες εξέτασαν το DNA των 2244 ασθενών σε περισσότερες από 208 μονάδες εντατικής θεραπείας σε νοσοκομεία του Ηνωμένου Βασιλείου. Σάρωσαν τα γονίδια κάθε ατόμου, τα οποία περιέχουν τις οδηγίες για κάθε βιολογική διαδικασία - συμπεριλαμβανομένου του τρόπου καταπολέμησης ενός ιού. Στη συνέχεια, τα γονιδιώματά τους συγκρίθηκαν με το DNA υγιών ατόμων για να εντοπιστούν τυχόν γενετικές διαφορές. Τελικά προέκυψε ένας αριθμός από γονίδια, τα οποία φαίνεται ότι εμφανίζουν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ βαρέως πασχόντων και υγιών.

Η πρώτη σημαντική διαφορά αφορά σε ένα γονίδιο που ονομάζεται TYK2, και που έχει σημαντικό ρόλο στη ενεργοποίηση ορισμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Όμως, εάν το γονίδιο είναι «ελαττωματικό», αυτή η ανοσολογική απόκριση μπορεί να είναι υπερβολική, με αποτέλεσμα ανεξέλεγκτη φλεγμονή, όπως πχ παρατηρείται στους πνεύμονες των ασθενών με σοβαρή COVID-19. Αυτό που κάνει την ανακάλυψη αυτή ακόμα πιο σημαντική είναι ότι υπάρχει μια κατηγορία αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ήδη για νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, που στοχεύουν αυτόν τον βιολογικό μηχανισμό. Ένα τέτοιο φαρμάκου είναι το Baricitinib το οποίο πρόσφατα έλαβε έγκριση από τον FDA για χρήση σε συνδυασμό με remdesivir σε νοσηλεύομενους ασθενείς COVID. Φυσικά, θα πρέπει να γίνουν περισσότερες κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας για να μάθουμε αν αυτή η θεραπεία μπορεί πράγματι να βοηθήσει και ποιους ασθενείς.

Γενετικές διαφορές βρέθηκαν επίσης σε ένα γονίδιο που ονομάζεται DPP9, το οποίο παίζει ρόλο στη φλεγμονή. Γενετικές παραλλαγές σε αυτό το γονιδιακό τόπο σχετίζονται με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η DPP9 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με διάφορες ενδοκυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της διάσπασης του βασικού μεσολαβητή αντι-ιικής σηματοδότησης CXCL10, και παίζει σημαντικό ρόλο στην παρουσίαση αντιγόνου στο ανοσοποιητικό και την ενεργοποίηση ορισμένων διαδικασιών της φλεγμονής

Γενετικές παραλλαγές σε ένα γονίδιο που ονομάζεται IFNAR2 εντοπίστηκαν επίσης στους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID. Το IFNAR2 συνδέεται με ένα ισχυρό αντι-ιικό μόριο που ονομάζεται ιντερφερόνη, το οποίο βοηθά στην εκκίνηση του ανοσοποιητικού συστήματος μόλις εντοπιστεί μια λοίμωξη. Πιστεύεται ότι η πολύ χαμηλή παραγωγή ιντερφερόνης

μπορεί να δώσει στον ιό ένα πρώιμο πλεονέκτημα, επιτρέποντάς του να αναπαραχθεί γρήγορα, οδηγώντας σε πιο σοβαρή ασθένεια. Δύο άλλες πρόσφατες μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό Science έχουν επίσης εμπλέξει την ιντερφερόνη σε περιπτώσεις COVID, τόσο λόγω γενετικών μεταλλάξεων όσο και από μια αυτοάνοση διαταραχή που επηρεάζει την παραγωγή της. Η ιντερφερόνη μπορεί να χορηγηθεί ως θεραπεία, όμως μια κλινική δοκιμή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν βοήθησε τους σοβαρά ασθενείς. Ωστόσο, είναι πιθανόν ότι χορηγήθηκε αργά στη πορεία της νόσου και πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι εάν δοθεί στις πρώτες δύο-τρεις ημέρες της μόλυνσης, η ιντερφερόνη θα ήταν δραστική, γιατί ουσιαστικά θα παρείχε το μόριο που ο ασθενής δεν παράγει.

Γενετικές παραλλαγές στο γενετικό σύμπλεγμα που ονομάζεται OAS, το οποίο ενεργοποιείται από την ιντερφερόνη και βοηθά να σταματήσει ο ιός τη δημιουργία αντιγράφων του εαυτού του. Αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν ένζυμα που παίζουν ρόλο στην ενεργοποίηση άλλων ενζύμων που τελικά διασπούν το γενετικό υλικό ιών όπως οι κορωνοϊοί και εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό τους. Τα γονίδια OAS παρέχουν επίσης έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο καθώς υπάρχουν φάρμακα που μπορούν έμμεσα να αυξήσουν την αντιική δραστηριότητα που εξαρτάται από αυτά τα γονίδια.

Αλλά το γονιδίωμα διατηρεί ακόμα κάποια μυστήρια. Η μελέτη αυτή αλλά και άλλες αποκάλυψε γενετικές παραλλαγές σε μια ομάδα γονιδίων στο χρωμόσωμα 3 που συνδέεται στενά με σοβαρά συμπτώματα, όμως οι βιολογικοί μηχανισμοί, δεν είναι ακόμη κατανοητοί.

Τα ευρήματα ρίχνουν νέο φως σε μηχανισμούς του ανοσοποιητικού που φαίνεται να δυσλειτουργούν. Μάλιστα αυτά τα ευρήματα θα συνεχίσουν να είναι σημαντικά ακόμα και αν αναπτυχθούν αποτελεσματικά εμβόλια : Τα εμβόλια θα μειώσουν δραστικά τον αριθμό των περιπτώσεων COVID, αλλά είναι πιθανό οι γιατροί να εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν την ασθένεια με σοβαρή νόσος για αρκετά χρόνια σε όλο τον κόσμο, οπότε υπάρχει επείγουσα ανάγκη να βρεθούν νέες θεραπείες.