

## Γενετική προδιάθεση για σοβαρή νόσο COVID-19

Η νόσος COVID-19 έχει προσβάλλει εκατομμύρια άτομα και πλέον είναι κατανοητό ότι μπορεί να εκδηλωθεί με ένα ευρύ φάσμα κλινικής σοβαρότητας, από πλήρως ασυμπτωματική μέχρι ήπια, σοβαρή ή και θανατηφόρο νόσο. Οι μηχανισμοί πίσω από αυτή την κλινική ποικιλομορφία μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων δεν είναι κατανοητή, φαίνεται όμως ότι πέρα από του κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, γενετικοί παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με μια «προδιάθεση» για σοβαρή νόσο. Μέχρι σήμερα όμως, λίγα είναι γνωστά για τη γενετική ευαισθησία στην λοίμωξη με SARS-CoV-2 και εκδήλωσαν σοβαρής μορφής COVID-19.

Ο υποδοχέας TLR7 αποτελεί τμήμα του «έμφυτου» ανοσοποιητικού συστήματος το οποίο παρέχει την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των ιών. Κατά τη μόλυνση των κυττάρων της αναπνευστικής οδού από τον SARS-CoV-2, ο TLR7 αναγνωρίζει τη δομή RNA του SARS-CoV-2, η οποία οδηγεί στην πρόκληση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και ιντερφερόνης. Στα περισσότερα άτομα, αυτή η ανοσολογική απόκριση είναι επαρκής για να «καθαρίσει» τον ιό και να αποτρέψει την ανάπτυξη σοβαρής νόσου. Σε ορισμένα άτομα, ωστόσο, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν καθαρίζει τον ιό, επιτρέποντας την αντιγραφή και την εξάπλωση του ενώ σε άλλα άτομα, ένα υπερ-αντιδραστικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ελέγξει την αντιγραφή του ιού, αλλά να οδηγήσει σε παράπλευρες βλάβες. Και στα δύο σενάρια, ο ανεπαρκής έλεγχος της αντιγραφής του ιού ή η υπερβολική ανοσολογική απόκριση, μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή αναπνευστική νόσο, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και θάνατο. Εάν ο ανεπαρκής έλεγχος της αντιγραφής του ιού οδηγεί σε σοβαρή νόσο, τότε οι θεραπείες που ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. ιντερφερόνες) μπορεί να είναι επωφελείς για την εκκαθάριση του ιού SARS-CoV-2, ιδιαίτερα νωρίς κατά τη μόλυνση. Εάν μια υπερβολική ανοσολογική απόκριση είναι η αιτία της σοβαρής νόσου, τότε οι θεραπείες που «κατευνάζουν» την ανοσολογική απόκριση (π.χ. η δεξαμεθαζόνη) μπορεί να είναι ευεργετικές.

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο ιατρικό περιοδικό JAMA, Ολλανδοί ερευνητές περιγράφουν 2 ανεξάρτητες οικογένειες με σπάνιες γενετικές παραλλαγές σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αποτελεί «ανιχνευτή» του ανοσοποιητικού, τον υποδοχέα TLR7 (Toll-Like Receptor-7). Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της δημοσίευσης. Αυτή η παραλλαγή φαίνεται ότι έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρή νόσο COVID-19 σε άνδρες που κληρονομούν το μεταλλαγμένο γονίδιο. Επειδή το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο χρωμόσωμα X, οι άνδρες κληρονομούν ένα μόνο αντίγραφο (το «παθολογικό»). Αντίθετα οι γυναίκες έχουν δυο αντίγραφα (ένα σε κάθε X χρωμόσωμα), οπότε αν το ένα είναι «φυσιολογικό», τότε αναπληρώνει την δραστηριότητα του παθολογικού σε σημαντικό βαθμό. Η μελέτη αυτή πέρα από την αναγνώριση αυτής της γενετικής παραλλαγής, επίσης αναδεικνύει τον υποδοχέα TLR7 ως ένα κρίσιμο κόμβο στην αναγνώριση του SARS-CoV-2 και στην έναρξη μιας πρώιμης ανοσολογικής απόκρισης για την εκκαθάριση του ιού και την πρόληψη της εξέλιξης της COVID-19. Στη μελέτη προκύπτει ότι υπήρχε ανεπαρκής έλεγχος της αντιγραφής του ιού λόγω ανεπαρκούς «ανίχνευσης» από τον υποδοχέα TLR7, με αποτέλεσμα ανεπαρκή «έμφυτη» ανοσολογική απόκριση. Οι ερευνητές ανέλυσαν το DNA σε 4 προηγουμένως υγιείς νεαρούς άνδρες (ηλικίας από 21 έως 32 ετών) από 2 ανεξάρτητες οικογένειες (δυο αδέρφια από κάθε οικογένεια) οι οποίοι εκδήλωσαν σοβαρή COVID-19, εκ των οποίων ο ένας κατέληξε. Από την γενετική ανάλυση διαπίστωσαν ότι σε κάθε μια από τις δυο οικογένειες τα αδέρφια έφεραν

μια μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα TLR7 που οδηγούσε σε απώλεια της λειτουργικότητας του (διαφορετικές σε κάθε οικογένεια). Στην πρώτη οικογένεια την μετάλλαξη αυτή έφερε η μητέρα τους (σε ετεροζυγωτία , καθώς είχε δυο χρωμοσώματα X) αλλά όχι ο πατέρας τους. Στη δεύτερη οικογένεια τα δυο αδέρφια επίσης έφεραν την ίδια μετάλλαξη. Η μεταλλάξεις αυτές είναι εξαιρετικά σπάνιες στο γενικό πληθυσμό. Λειτουργικές μελέτες που χρησιμοποίησαν τα μονοκύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος απέδειξαν ότι πραγματικά οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητας του υποδοχέα.

Οι μεταλλάξεις του TLR7 που βρέθηκαν σε αυτές τις 2 οικογένειες είναι εξαιρετικά σπάνιες και με βάση δεδομένα από μεγάλες βάσεις δεδομένων σε πληθυσμιακή κλίμακα, αυτές οι σπάνιες μεταλλάξεις στο TLR7 είναι απίθανο να δίνουν από μόνες τους μια ικανοποιητική εξήγηση για την σοβαρή COVID-19 στον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι πιο κοινές παραλλαγές του TLR7 μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής COVID-19. Οι μελέτες συσχέτισης μεγάλης κλίμακας σε πλήρη γονιδιώματα που πραγματοποιούνται σε άλλους ασθενείς με λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, θα διερευνήσουν κοινές και σπάνιες παραλλαγές στον TLR7 αλλά και σε άλλα γονίδια του «έμφυτου» ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές οι παραλλαγές μπορεί επίσης να έχουν σημασία και για το θεραπευτικό αποτέλεσμα των διαφόρων παρεμβάσεων (π.χ αντιικών φαρμάκων, εμβολίων). Επίσης μπορεί να αναγνωριστούν παραλλαγές που σχετίζονται αντίθετα με υπερβολική ανοσολογική απόκριση, και στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς να ωφελούνται περισσότερο από μια ανοσοκατασταλτική αγωγή.