Аксельрод Э.В., Миронов К.О.

**Генетические факторы, определяющие особенности клинического течения заболевания коронавирусной инфекции, вызванной вирусом** SARS-CoV-2.

**Мое прим.** Роль генетических ~~маркеров~~ факторов человека в течении заболевания коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

ФБУН«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора, 111123, Москва, Россия

**Введение.** Известно, что около 90% заболеваний человека, вызванных инфекционными агентами **могут быть связаны с *немодифицируемыми факторами риска (генетической предрасположенностью).*** Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, может клинически проявляться с разной степенью тяжести - от бессимптомного до крайне тяжелого состояния, причиной которого могут быть как ряд хронических болезней, так и генетическая предрасположенность самого человека. В связи с этим важно идентифицировать гены-мишени, которые могут стать высокочувствительными диагностическими и прогностическими маркерами тяжести и исхода болезни при борьбе с пандемией, и, кроме того, могут стать факторами, определяющими эффективность и безопасность терапии данного заболевания. С помощью современных биотехнологических методов, (полногеномный скрининг ассоциаций (GWAS), полногеномное секвенирование экзонов и другие), было показано, что на трансмиссивность и тяжесть инфекции COVID-19 могут влиять ряд мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP или ОНП), связанных с восприимчивостью к инфицированию, с тяжестью протекания болезни и с отдельными аспектами заболевания, такими как развитие дыхательной недостаточности и пневмонии. Было показано, что гены, связанные с инфекцией COVID-19, вовлечены в ключевые патофизиологические процессы в организме человека, включая вирусное проникновение в клетки, иммунитет и воспалительные реакции.

**Цель** данного обзора заключается в анализе генетических факторов восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и тяжелых форм заболевания COVID-19.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, SNP или ОНП, локус 3p21.31, АПФ2, TMPRSS2, OAS, ApoE, HLA, GWAS.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Обзор**

**Введение**

В конце ноября 2019 г. в Китае была зарегистрирована вспышка респираторного заболевания COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила пандемию коронавирусной инфекции, которая послужила причиной заболевания сотни миллионов людей, летальность от которого составила порядка 1,3 %. Пандемия COVID-19 стала причиной серьезных [социально-экономических последствий](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D1%8D%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D0%B8_COVID-19) и нанесла колоссальный экономический урон по всему миру.

В большинстве случаев заболевание коронавирусом SARS-CoV-2 переносится в бессимптомной или легкой форме, однако у 5% больных развиваются тяжелые осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, острые сердечная и почечная недостаточности, септический шок и полиорганная дисфункция, которые часто приводят к летальному исходу. Известно, что такие факторы как возраст (особенно люди старше 65 лет), а также сопутствующие хронические заболевания и патологии (ожирение, сахарный диабет и другие) располагают к тяжелому течению заболевания. Кроме того, риск заражения коронавирусом и тяжесть вызванного им заболевания могут быть связаны с генетической предрасположенностью. Таким образом, связь определенного аллельного варианта гена со степенью проявления заболевания может иметь важное прогностическое значение проявления болезни, правильного выбора фармакотерапии, а также определения стратегии вакцинопрофилактики.

Известно, что на сегодняшний день существует несколько вариантов коронавируса SARS-CoV-2: циркуляция 4 штаммов (Альфа, Бета, Гамма и Дельта) характеризовалась высокой трансмиссивностью и летальностью, в то время как Омикрон-штамм, отличающийся самым высоким уровнем распространения, в тоже время характеризуется самым низким уровнем смертности. Таким образом, предрасположенность человека к инфицированию и тяжелому течению заболевания COVID-19 может быть связана не только с его генетической предрасположенностью, но и с вариантом циркулирующего вируса SARS-CoV-2.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ген | rs | Аллель риска | Эффект | Популяция (случай и контроль) | ОШ, 95% ДИ | Ссылка |
| LZTFL1, SLC6A20 | увеличение вирусной нагрузки SARS-Co-V-2, увеличение активации комплементов C5a и SC5b-9 | Италия: 832 и 1255 | ОШ=1.74  95% ДИ: 1,27-2,38 | [15] |  |  |
| Испания:775 и 950 | ОШ =1,85  95% ДИ: 1,5-2,28 |  |  |
| LZTFL1 | rs17713054 | A | увеличения эффективности заражения вирусом SARS-CoV-2 | - | - | [2] |
| АПФ 2 | rs2285666 | A | увеличение риска заражения SARS-CoV 2 и риск развития тяжелой формы заболевания | 253 и 200 | ОШ =1.91  95% ДИ: 1.13–3.24 | [26] |
| rs4646116 | C | повышение активности связывания рецептора АПФ 2 с S-белком вируса SARS-CoV 2, что приводит к повышенной вирусной нагрузке. | 256 и 200 | ОШ =1.79  95% ДИ: 0.89–3.57 | [48] |
| rs41303171 | G | увеличение проникновения вируса SARS-CoV 2 в клетку человека | - | - | [49] |
| TMPRSS2 | rs383510 | T | увеличение экспрессии белка TMPRSS2, что повышает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 | 253 и 478 | ОШ =0.91  95% ДИ: 0.53-1.57 | [50] |
| rs2070788 | G | 253 и 478 | ОШ =1.06  95% ДИ: 0.61-1.82 | [50] |
| rs469390 | A | - | - | [31] |
| rs464397 | T | - | - | [31] |
| rs12329760 | T | снижение каталитической  активности TMPRSS2 | 2244 и 11220 | ОШ =0.87  95% ДИ: 0.79–0.97 | [40] |
| OAS1 | rs10774671 | G | экспрессия длинной формы белка OAS1 и снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 | 12,888 и 1,295,966 | ОШ =0,89  95% ДИ: 0,86-0,93 | [43] |
| ApoE | rs429358 | С  ε4ε4 | удвоение риска развития тяжелой формы COVID-19 | [45] |  |  |
| rs7412 | С             ε4ε4 |  |  |
| HLA |  | HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03 и HLA-C\*12:03  А\*02 и А\*26 | снижают риск развития заболевания COVID-19 | 138 и 1456 | [46] |  |
|  | A\*25:01, B\*46:01, C\*01:02  HLA-А\*29 | предрасполагают к развитию заболевания COVID-19 |  |

**Факторы риска**

**Локус 3p21.31**

 В последнее время были выявлены генетические детерминанты тяжелого течения COVID-19, связанные с несколькими генами. Так в известной работе D. Ellinghaus et al. авторы проанализировали более 8 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов у 1610 пациентов из Италии и Испании с тяжелой формой COVID-19. В контрольную группу вошли 2205 участников. В результате исследования были выявлены генетические детерминанты тяжелого течения заболевания, связанные с локусом 3p21.31, расположенным в 3 хромосоме и включающим в себя шесть генов LZTFL1, SLC6A20, CCR9, FYCO1, CXCR6 и XCR1. (15)

В исследованиях было показано, что наличие аллеля rs11385942-GA в локусе 3p21.31 приводит к повышенной экспрессии белков LZTFL1 и SLC6A20 и пониженной экспрессии белка CXCR6.

Ген LZTFL1 кодирует белок, регулирующий транспортировку цилиарных белков к мембране ресничек (цилий) дыхательных путей и легких и экспрессирующийся в легочных эпителиальных клетках, включая мерцательные эпителиальные клетки, идентифицированые как одни из основных клеточных мишеней для заражения SARS-CoV-2.

Ген SLC6A20 кодирует белок-транспортер, который является переносчиком иминокислот и эта функция белка регулируется уровнями ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), представляющий собой клеточный рецептор, с помощью которого вирус SARS-CoV-2 проникает внутрь клетки  (6,7,8).  Таким образом, повышенная экспрессия белка может привезти повышенной вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и соответственно к более тяжелому протеканию заболевания.

Ген CXCR6 кодирует хемокиновый рецептор C-X-C типа 6, который рекрутирует резидентные CD8 Т-клетки памяти в дыхательных путях для борьбы с респираторными патогенами. С помощью анализа локусов количественных признаков белка (pQTL) и исследований ассоциации транскриптомов (TWAS) в 3p21.31 у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное снижение экспрессии CXCR6 в периферической крови по сравнению со здоровой контрольной группой.

В [работе L.Valenti](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valenti%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=33453462) et al. исследователи показали, что генотип rs11385942-GA также действует и на активацию компонентов системы комплемента C5a и SC5b-9, что приводит к увеличению их циркуляции и как следствие вызывает сильное воспаление, приводящее к тяжелому повреждению легочной ткани. (1)

В другом исследовании D.J. Downes et. al. показали, что генотип rs17713054-А связан с повышенной экспрессией белка LZTFL1 (1). Повышенная активация LZTFL1 подавляет острый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭПМ), который при вирусной инфекции SARS-CoV-2 приводит к снижению двух клеточных рецепторов АПФ2 и трансмембранной протеазе серин 2 (TMPRSS2) (5), что способствует снижению вирусной нагрузки. Кроме того, ЭМП способствует быстрому размножению эпителиальных клеток, заменяя дефектные клетки и предотвращая тем самым тяжелое заболевание.

Ген FYCO1, кодирует белок, участвующий в образовании везикул и в процессе аутофагии. Во многих работах по исследованию вируса SARS-CoV-2 было показано, что существует взаимодействие между вирусом и процессом образования аутофагосом (32, 33). В работе Xiong et al. авторы сообщили об усилении путей клеточной гибели, то есть путей апоптоза, аутофагии и р53 пути в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2(31). В других исследованиях было показано, что патогенные мутации в FYCO1 могут влиять на внутриклеточный транспорт аутофагоцитарных везикул, а резкое снижение белка FYCO1 блокирует распространение аутофагосом. Таким образом у пациентов с пониженной экспрессией белка FYCO1 может наблюдаться устойчивость к внутриклеточному распространению вируса SARS-CoV-2 в связи с нарушением процесса аутофагии. (12)

**Ангиотензинпревращающий фермент 2** **(АПФ2) и трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2)**

Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) и трансмембранная сериновая протеаза II типа (TMPRSS2) являются двумя самыми важными белками для внедрения вируса в организм человека. Поверхностный S-белок вируса SARS-CoV-2 связывается с клеточным рецептором АПФ2, который в свою очередь активирован ферментом TMPRSS2.

Фермент АПФ2 является одним из основных компонентов ренин- ангиотензиновой системы (РААС) и играет критическую роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 может подавлять регуляцию АПФ2, что вызывает острый респираторный дистресс-синдром, отек легких и миокардит (22, 23, 24).

С помощью GWAS у пациентов, больных COVID-19, в последовательности АПФ2 был найден клинически значимый полиморфизм rs2285666 (G8790A). В исследованиях было показано, что аллель rs2285666-А был связан с двухкратным увеличением риска заражения SARS-CoV-2 и с трехкратным увеличением риска развития серьезного заболевания или летального исхода от COVID-19 (см. таб 1). Однако роль полиморфизма в этом случае может быть связана не напрямую с коронавирусной инфекцией, а с тем, что наличие генотипа rs2285666-А, который является потенциальным фактором риска диабета 2 типа, гипертонии и заболевания коронарных артерий, (26) может стать причиной более серьезных осложнений у больных COVID-19.

В работе Fahd Al-Mulla et al. авторы показали, что наличие аллеля rs4646116-С (K26R) в гене АПФ2 повышает активность связывания рецептора АПФ2 с рецептор-связывающим доменом S-белка вируса SARS-CoV-2, а другой аллель в этом гене rs41303171-G (N720D) усиливает активность протеазы TMPRSS2, способствуя увеличению проникновения вируса в клетку человека (27, 28).

В работах M.Hoffmann et al.  и [K.Schönfelder](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%26%23x000f6%3Bnfelder%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=33968142) et al. авторы показали, что наличие аллеля rs383510-С вызывало увеличение экспрессии гена TMPRSS2 в клетках легочной ткани, что приводит к облегчению входа вируса в клетку (29, 30).

В другой работе L. M. Irham et. al авторы отмечают аллели rs464397-T, rs383510-T, rs469390-A, rs2070788-G в гене TMPRSS2, которые связаны с высокой экспрессией белка в тканях легких. Распространенность генетических полиморфизмов различается по популяциям. Так частоты вариантных аллелей rs464397, rs469390, rs2070788 и rs383510, оказались ниже среди населения Восточной Азии по сравнению с населением Европы, Африки и Америки (31).

Группа исследователей из Томского НИИ медицинской генетики  проанализировала 1836 образцов ДНК из 76 популяций в разных регионах (Восточная Европа, Кавказ, Центральная Азия, Сибирь, Северо-Восточная Азия) с помощью баз данных GnomAD и CNV Control Database и с базой данных частот аллелей в популяции России и нашли клинически значимый аллель rs12329760-T, который ассоциирован с увеличением рака простаты и как, полагают ученые, может влиять на снижение каталитической активности белка TMPRSS2, уменьшая эффект разрезания S-белка. Однонуклеотидный полиморфизм rs12329760-Т встречается значительно чаще у азиатского населения, чем у европейского -  36-41% и 22-24%, соответственно. Генотип rs12329760-Т достигает высокой частоты в Сибири и Центральной Азии (около 35%), а его минимальная частота отмечается на Северном Кавказе (19%). (35)

В другой работе [A.David](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452318622000010#!) et. al авторы продемонстрировали in vitro, что генотип rs12329760-T, снижает каталитическую активности TMPRSS2, уменьшая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки (40).

**Ген  OAS1**

В работе [A.Wickenhagen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Wickenhagen+A&cauthor_id=34581622) et al. (42) авторы показали значимость белка OAS1, в протекании заболевания COVID-19. Белок OAS1 существует у человека в виде двух изоформ: длинной (p46) и короткой (p42), экспрессия которых определяется генетическими факторами. Наличие длинной формы р46 способствует активации рибонуклеазы L, которая разрезает вирусную РНК и приводит к ограничению распространения SARS-CoV-2. Было показано, что именно наличие генотипа rs10774671-G в интронной области гена OAS1 определяет экспрессию белка р46, в то время как генотип rs10774671-А приводит к кодированию преимущественно р42 (41).

В работе [J.Huffman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huffman%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=33791713) et al. (43) авторы также отмечают, что аллель rs10774671-G менее распространен в европейской популяции (35%), в сравнении с распространением данного аллеля у лиц африканского происхождения (66%).

**Ген ApoE**

 Существует три изоформы белка ApoE (АpoE2, -E3 и -E4), которые кодируются тремя разными аллелями гена (ε2, ε3, ε4), которые определяются сочетанием двух однонуклеотидных полиморфизмов rs429358 (C>T) и rs7412 (C>T).

В работе Kuo et al. авторы проанализировали информацию из британского Биобанка (45) и выявили, что люди с аллелем ε4ε4 в гене ApoE (АроЕ4), который определяется сочетанием аллелей rs429358-С и rs7412-С, с большей вероятностью имели положительный результат теста на COVID-19 и более тяжело переносили заболевание, по сравнению с пациентами с алелем ε3ε3.

В работе [S](https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-021-01302-7#auth-Samu_N_-Kurki).N. Kurki et al. (44) нашли связь между аллелем ε4ε4, распространенным в Финляндии, и мозговыми микрокровоизлияниями. Авторы указали, что примерно треть населения страны являются носителями аллеля ε4ε4( белок AроE4), генетического варианта, который предрасполагает носителей к болезни Альцгеймера. Согласно результатам, у носителей данного аллеля удваивался риск развития тяжелой формы COVID-19 и, как следствтие, у них было обнаружено большое количество микроскопических кровоизлияний в мозге в сравнении с носителями других аллелей.

**гены HLA**

Гены HLA (Human Leukocyte Antigen) обеспечивают презентацию различных возбудителей инфекционных заболеваний. В нескольких работах российских исследователей было показано, что аллели HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03 и HLA-C\*12:03 наиболее активно презентируют консервативные пептиды SARS CoV 2, тогда как аллели A\*25:01, B\*46:01, C\*01:02 были наименее эффективными для презентации. HLA-аллели А\*02 и А\*26 обладают защитным эффектом в отношении развития заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, среди жителей Северо-Запада России, в то время как группа аллелей HLA-А\*29 является предрасполагающим иммуногенетическим фактором в отношении данного заболевания(46).

**Обсуждение.**

Изучение генетических детерминант восприимчивости человека к коронавирусу SARS-CoV-2 показало несколько важных аллелей риска, наличие которых может повлиять на тяжесть протекания заболевания COVID-19. Большое количество GWAS исследований выявили однонуклеотидные полиморфизмы в локусе 3p21.31, которые оказали значительное действие на развитие дыхательной недостаточности при заболевании. В двух основных генах АПФ 2 и TMPRSS2, отвечающих за проникновение вируса SARS-CoV-2 внутрь клетки, найденные полиморфизмы были связаны как с повышением, так и со снижением их экспрессии. В генах ApoE, HLA, OAS1 детектируемые ОНП были связаны с различной восприимчивостью к COVID-19.

Проведенные исследования предполагают разработки генетических тестов и проведение с их помощью исследований и анализов для определения аллелей риска у людей, для того чтобы спрогнозировать риск возникновения заболевания, степень тяжести его протекания, осуществить подбор соответствующих лекарственных средств, для осуществления успешной терапии COVID-19. Так, на сегодняшний день в Бельгии разработан, на основе петлевой изотермической ПЦР, и выпущен набор реагентов 'Lamp human SARS-CoV-2 SNPS Detection kit (rs11385942 & rs657152)' для детекции rs11385942 в локусе 3p21.31 и rs657152 в локусе 9q34.2. Однако необходимость детекции rs657152 не ясна для прогноза заболевания, потому что множество работ, посвященных генам системы ABO и их связи с течением заболевания COVID-19, представляют совершено противоречивые результаты. Также не до конца понятна картина с исследованиями HLA-аллелей. Многочисленные исследования HLA генов, проведенные за последние два года по всему миру, дали сильно различающиеся результаты с противоречивыми ассоциациями даже в крупных исследованиях. Таким образом подбор у человека генетических детерминант, связанных с заболеванием COVID-19 и разработка тест-систем для их детектирования являются важными и приоритетными задачами для эффективной борьбы с тяжелыми последствиями заболевания.