

# Leiðir minnkað interferon ónæmissvar til alvarlegri veikinda vegna COVID-19?

Þann 24. október birtust í tímaritinu *Science* tvær greinar sem tengja minnkaða interferon (IFN) virkni við alvarleg veikindi af völdum sjúkdómsins COVID-19.<sup>1,2</sup> Í annarri rannsókninni voru mæld sjálfsmótefni gegn interferonum og í hinni erfðabreytileikar sem hafa áhrif á ónæmi gegnum IFN af típu I.

IFN af típu I eru frumuboðefni sem leggja til bæði ósértækt og frumubundið ónæmi gegn virusýkingum. Viðtakar þeirra eru tjáðir víða og setja af stað tjáningu svokallaðra IFN-örvaðra erfðavísa. Hlutleysandi mótefni gegn IFN af típu I finnast í sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með IFN- $\alpha$ 2 eða IFN- $\beta$ , í konum með rauða úlfa (*Systemic lupus erythematosus*) og í nær öllum sjúklingum með sjálfsofnæmis fjölinnkirtla-heilkenni af gerð 1 (*autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1, APS-1*).

Paul Bastard og félagar nefna þrjá alvarlega veika COVID-19 sjúklinga með sögu um APS-1 sem ástæðu til þess að skoða nánar IFN-ónæmi af típu I.<sup>1</sup> Þeir fundu sjálfsmótefni gegn IFN- $\alpha$ 2, eða IFN- $\omega$ , meðal 13,7% sjúklinga með alvarlega lungnabólgu af völdum COVID-19 en aldrei meðal einstaklinga smitaðra af SARS-CoV-2 með væg einkenni og aðeins meðal 0,33% ósmitaðra. Þá voru 10,2% af alvarlega veikum sjúklingum með mótefni gegn IFN- $\alpha$ 2, eða IFN- $\omega$ , með hlutleysandi sjálfsmótefni gegn þessum próteinum og gátu jafnvel hlutleyst veiruhemjandi virkni þeirra gegn SARS-CoV-2 í prófum í tilraunaglösom (*in vitro*). Margir þeirra voru líka með sjálfsmótefni gegn öðrum frumuboðefnum, þar með talið interferonum, en yfirleitt ekki hlutleysandi.

Hlutleysandi mótefni gegn IFN- $\alpha$ 2, eða IFN- $\omega$ , fundust mun oftast meðal karla (12,5%) en kvenna (2,7%) og oftast meðal sjúklinga eldri en 65 ára (13,0%) en yngri (8,5%). Höfundarnir segja að þessi niðurstaða geti að hluta útskýrt hvers vegna karlar og eldra fólk veikist frekar en konur og yngra fólk. Ekki er að finna í greininni yfirlit yfir aldur og kynjadreifingu lítið veikra eða ósmitaðra, sem verður að teljast galli – munur á aldurs – og kynjadreifingu gæti útskýrt eitthvað af muninum á milli sjúklinga og annarra.

Seinni rannsóknin skoðaði erfðabreytileika sem spáð er að eyði virkni erfðavísa (*loss-of-function variants*) sem hafa verið tengdir við TLR3- og IRF7-háð IFN típu I ónæmi gegn influensu.<sup>2</sup> Tíðni erfðabreytileika sem spáð er að eyði virkni þessara erfðavísa var síðan borin saman milli 659 sjúklinga með alvarlega COVID-19 lungnabólgu og 534 smitaðra einstaklinga með minni einkenni. Níu alvarlega veikir sjúklingar báru slíka erfðabreytileika en aðeins einn með minni einkenni ( $P$  með Fisher prófi = 0,028). Þessi niðurstaða er veik og hefði líklega ekki verið birt í virtu tímariti nema vegna þess hve vel hún rímar við niðurstöðu hinnar rannsóknarinnar. Á Íslandi er um það bil einn af hverjum 200 arfberi

erfðabreytileika sem spáð er að eyði virkni einhverra þessara erfðavísa (gögn Íslenskrar erfðagreiningar).

Lykilspurningin er hvort sjálfsmótefni gegn IFN-próteinum eru afleiðing eða orsök alvarlegra COVID-19 veikinda. Höfundarnir álykta að tengslin sem þeir sjái séu sennilega orsök veikinda, byggt meðal annars á eftirfarandi: Sjálfsmótefni gegn interferonum fundust í sýnum úr hluta sjúklinga sem tekin voru áður en þeir sýktust. APS-1 sjúklingarnir þrír sem fengu alvarlega COVID-19 lungnabólgu höfðu áður myndað sjálfsmótefni gegn IFN. Loks þýða tengsl við erfðagalla í IFN-tengdum erfðavísunum að slíkir gallar gera arfbera líklegri til að veikjast en aðra.

Stór alþjóðleg samgreining erfðafraðilegra tengslaggreininga hefur fundið tengsl við algenga erfðabreytileika hjá *IFNAR1-IFNAR2* og *TYK2*-erfðavísunum sem styðja þá kenningu að minnkað interferon-ónæmissvar auki alvarleika COVID-19 veikinda.<sup>3</sup> Minni rannsóknir höfðu áður komist að svipaðri niðurstöðu, og meðal annars sýnt að hjá alvarlega veikum COVID-19 sjúklingum einkenndist svör- en hvíttra blóðkorna af verulega skertri IFN típu I-myndun sem tengdist viðvarandi veirumagni í blóði og auknu IL-6- og TNF $\alpha$ -miðluðu bólgusvari.<sup>4</sup> Í annarri rannsókn virtist alvarleiki veikinda COVID-19 sjúklinga tengjast auknu magni af interferon af típu I og IFN af típu III (IFN- $\lambda$ ) í lungum, en ekki í efri öndunarvegi, og í músunum útsettum fyrir veiru-RNA mynduðu angafrumur í lungum IFN- $\lambda$  sem olli skemmdum á lungnaþekjunnunni.<sup>5</sup> Í heildina virðist minnkað IFN típu I svar auka hættu á alvarlegum veikindum af völdum COVID-19.

Þessar niðurstöður hafa klínískt gildi því þær benda á að lyfjagjöf með IFN- $\alpha$ 2 eða IFN- $\omega$  gæti minnkað alvarleg veikindi. Auk þess benda þær til að líta ætti á fólk með mælanlega minna magn interferon af típu I eða með erfðabreytileika sem veikja interferona af típu I ónæmissvar sem sérstakan áhættuhóp.

## Heimildir

1. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; eabd4585.
2. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; eabd4570.
3. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19 | medRxiv. medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.24.20200048v2 - október 2020.
4. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; 369: 718-24.
5. Broggi A, Ghosh S, Sposito B, et al. Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science* 2020; 369: 706-12.



## Daniel Guðbjartsson

tölfræðingur

[daniel.gudbjartsson@decode.is](mailto:daniel.gudbjartsson@decode.is)

**Stór alþjóðleg samgreining erfðafraðilegra tengslaggreininga hefur fundið tengsl við algenga erfðabreytileika hjá *IFNAR1-IFNAR2* og *TYK2* erfðavísunum sem styðja þá kenningu að minnkað interferon ónæmissvar auki alvarleika COVID-19 veikinda.**

**Does reduced interferon immunity lead to more serious COVID-10 symptoms?**

Daniel Guðbjartsson Ph.D. Statistics V.P. of Statistics, deCODE Genetics

doi 10.17992/ibl.2020.11.603