



ANTI-A AND SARS-CoV-2: AN INTRIGUING ASSOCIATION

ANTI-A ve SARS-CoV-2: İLGI ÇEKİCİ BİR İLİŞKİ

Alıntı: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650690/>

Yazarlar: Valeria de Freitas Dutra, Carolina Bonet-Bub, Ana Paula H. Yokoyama, Ruth Achkar, Rafael Rahal Guaragna Machado, Murilo Assuncao, Gabriela Candelaria, Camila Pereira Soares, Roberta Maria Fachini, Rita Fontao-Wendel, Nelson Hamerschlak, Luiz Fernando Lima Reis, Danielle Bastos Araujo, Victor Nudelman, Joao R. R. Pinho, Luiz V. Rizzo, Araci M. Sakashita,1 Patricia Scuracchio, Edison Luiz Durigon, SilvanoWendel & Jose M. Kutner

Özetleyen: Dr. Şeyda YALÇINBAYIR

Giriş

Hangi bireysel özelliklerin COVID-19 hastalığına yatkınlığı ve şiddeti belirlediği henüz anlaşılammıştır. Ancak yaş, cinsiyet, etnik köken, hipertansiyon, vücut kitle endeksi ve D-dimer, trombositopeni, lenfopeni gibi hematolojik biyobelirteçler hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.

Kan grubu ve anti-A izohemaglutininin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yatkınlıkla ilişkili olduğu, A kan grubunun risk faktörü ve O grubunun dirençli olduğu ve bunun anti-A ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. 2003'deki Çin SARS-CoV salgınında, hücre bağlanma deneyi ile monoklonal veya insan kaynaklı anti-A'nın SARS-CoV S proteini ile ACE2 bağlanmasını inhibe ettiği gösterilmiş ve O kan grubunun bu enfeksiyona karşı koruyucu (OR:0.18 (0.04-0.81)) olduğu düşünülmüştür. Bu veriler hücresel düzeyde, O kan grubunun SARS-CoV'ye karşı koruyuculuğunun antijenden ziyade antikor kaynaklı olabileceğini desteklemektedir.

Bu çalışmada, anti-A varlığının (O ve B kan grubu) veya yokluğunun (A ve AB kan grubu) SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkisinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem

Çalışma, 268'i konvalesan plazma bağışçısı (CCPD) ve 168'i hospitalize (CIP) toplamda 430 COVID-19 tanılı kişilerle retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hasta ve bağışçıların COVID-19 tanısı RT-PCR ile konulmuştur.

Konvalesan plazma bağıışı, semptomların geçmesinden 14 gün sonra gerçekleştirilmiş, bağıış öncesi tekrar orofaringeal sürüntü veya periferik kandan COVID RT-PCR çalışılmış; negatif bulunanlardan plazma toplanmıştır. Ayrıca SARS-CoV-2 nükleoprotein antikoları (anti-NP-IgA, IgM ve IgG) ve nötralizan antikolar (nAbs) ölçülmüştür.

Hasta grubu (CIP) SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif ve hastane yatışı gerektirecek kadar orta ve ağır şiddette semptomlarla seyreden kişilerden oluşmuştur. Bu kişilerin kan grupları hastane elektronik sisteminde kayıtlı olup, hastaneye ilk başvurularında anti-NP ve nAbs testleri için numuneleri alınmıştır.

Kontrol grubu olarak İsrail Albert Einstein Hastanesi kan merkezi veri tabanından COVID-19 salgını öncesi Ağustos-Ekim 2019 ilk defa tam kan bağıışı yapan sağlıklı 2.212 kişi seçilmiştir. Kan grubu A ve AB olan kişilerden oluşan grup anti-A'sız grup (A/AB kan grubu), O ve B kan grubundan oluşan anti-A'lı (O/B kan grubu) grup olarak tanımlanmıştır. CCPD ve CIP grupları kontrol grubu karşısında COVID-19'lu bireyler olarak sınıflandırılmıştır.

Kan grubu testleri jel tekniğı ile Grifols ve BioRad otomatize sistemleri ile çalışılmıştır. Nötralizan Antikoları (nAbs) ve nükleokapsid (anti-NP) antikoları (IgA, IgM ve IgG) tespiti için sitopatik etkiye dayalı virus nötralizan testi (CPE-based VNT) kullanılmıştır.

Sonuçlar

Ortalama yaş, cinsiyet ve kan grubu dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Kan bağıışçıları arasında O kan grubu daha sık karşılaşılmamasına rağmen COVID-19 pozitif kişilerin daha çok A kan grubuna sahip olduğu görülmüştür fakat CCPD ve CIP grupları arasında kan grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yaş ve erkek cinsiyetin COVID-19 pozitifliğı ile doğrudan ilişkili olduğu (OR:1.06, $p<0.001$ ve OR: 1.27, $p:0.035$); serumdaki anti-A (O/B grup) varlığının da COVID-19 için koruyucu etkisi olduğu bulunmuş ve tablo 2'de gösterilmiştir.

Anti-A pozitifliğı ile COVID-19 hastalığı şiddeti arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi için CCPD ve CIP grubundaki kişiler ile CG karşılaştırılmış ve O/B kan grubu sadece CCPD grubu için koruyucu bir faktör olarak tanımlanmıştır. CIP grubu için bu tanımlama yapılamamıştır.

COVID-19 hastalığı şiddeti ile dolaşımdaki anti-A arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için, CCPD ve CIP grupları kontrol grubu (CG) ile karşılaştırılmıştır. Şekil 1' de görüldüğü gibi, O/B kan grubunun sadece CCPD grubu için koruyucu olduğu gösterilmiştir.

O kan grubu kişilerde anti-A titresi daha yüksek olduğundan, O kan grubunu B kan grubuna göre subanalizi de yapılmış ve tablo 3'de gösterilmiştir. Dolaşımdaki yüksek titrede anti-A'nın COVID-19 için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yine yaş faktörünün COVID-19 ile doğrudan ilişkili olduğu (OR:1.05, $p < 0.001$) fakat cinsiyetin ise tüm gruplarda COVID-19 ile bir ilişkisinin olmadığı (OR:0.66, $p: 0.026$) görülmüştür.

295 COVID-19 pozitif (148 O/B ve 147 A/AB) kişi üzerinden anti-A pozitifliği ile anti-NP birlikteliği de analiz edilmiştir. O/B kan grubundaki kişilerin anti-NP (IgM, IgG ve IgA) ortalama değerleri A/AB grubundaki kişilerden daha düşük bulunmuştur (Şekil 2).

Şekil 3'de kan gruplarına göre (O/B ve A/AB) nAb dağılımı analiz edilmiştir. nAb titresi < 320 ve ≥ 320 olarak ikiye bölünmüştür. O/B kan grubu hastalarda nAb değerleri daha düşük değerlerde ve $1/320$ 'den daha yüksek antikor titresinin de bu grupta daha az sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir.

Spearman's Korelasyon Testine göre de anti-NP (IgA, IgM ve IgG) ile nAb arasında doğrusal ilişki şekil 4 de gösterilmiştir. (Tüm p değerleri < 0.0001)

Tartışma

ABO kan grubu sistemi inflamatuvar cevap ile ilişkili olabilir. Yine thrombosis ve H.pylori enfeksiyonu gibi hastalıklarda predispozan faktör olabileceği gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin kan grubu ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda olası mekanizma, A ve B kan grubundaki H antijeni üzerindeki glikozillenmenin virüsler için reseptör görevi görmesi olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Kişilerin dolaşımdaki anti-A varlığı SARS-CoV-2'ye yatkınlık ile ilişkili olabilir fakat bunun daha ileri çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada anti-A'lı hastalar (O/B) ile anti-A'sız hastalar (A/AB) arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla beraber anti-A'ya sahip O kan grubunun, yine anti-A'ya sahip B kan grubuna göre COVID-19 için daha koruyucu olduğu gösterilmiş; bu sonuç yüksek titredeki anti-A'nın konak savunmasında koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın sonuçları daha önce yapılmış çalışmalarda benzer şekilde, infeksiyon açısından O kan grubunun non-O kan gruplarına göre daha az riskli olduğunu göstermiştir. Yine benzer çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da CCPD grubu ve CIP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Fakat Çin'de yapılan bir çalışmada, O kan grubu COVID-19 hastalarında hastalığın daha hafif seyrettiği ve bu hastalarda kardiovasküler problemlerin daha az görüldüğü bulunmuştur.

Bu çalışmanın sınırlayıcı tarafı, kontrol grubunun ilk defa kan bağışçısı olan kişilerden oluşması ve tek bir hastane verilerinin kullanılmasıdır. Bağışçıların ilk defa bağışçı olmaları, kan gruplarında tekrarı önlemiştir.

ABO kan grubu SARS-CoV'un S proteini ve SARS-CoV-2'nin konak hücrelere bağlanma mekanizmasına dahil olabilir. Bu konuda genetik çalışmalar yapılmaktadır. İtalyan ve İspanyol grubun yaptığı genetik çalışma COVID-19 da A antijeni pozitif kişilerin respiratuar stress açısından daha büyük risk altında olduğunu göstermiştir. Yine ilginç olarak, üretilen immünoglobulinler (anti-NP) IgM, IgG ve IgA sfesifik olarak karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmış ve bunların ortalama değerleri O/B kan grubunda daha düşük olarak bulunmuştur. Nötralizan antikorlar açısından da benzer sonuçlar görülmüştür.

Bu çalışma SARS-CoV-2'ye karşı oluşan humoral immün cevap ile ABO kan grupları arasında ilişki olup olmadığını inceleyen az sayıdaki çalışmalardan biridir. Fakat bu açıdan bakıldığında CCPD ve CIP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş olmasına rağmen; A/AB kan grubu kişilerde kafa karıştırıcı olarak artmış humoral immün cevap görülmüştür. Bu durum hastalığın klinik progresyonu ile ilişkili olabilir. Çalışmada anti-NP (IgM, IgG, IgA) ve nAb seviyeleri ve hastaların klinik durumları arasında karşılaştırma yapılmamıştır.

IgA, virus daha epitel hücrelerine ulaşmadan ve bağlanmadan onu nötralize eden bir bariyer görevi görmekte ve yakın zamanda önem kazanmıştır. IgM ve IgG düzeyleri ise COVID-19 hastalığının seyri ve prognozunu değerlendirilmesinde potansiyel bir role sahiptir. Hastalığı ağır seyreden 37 hastanın IgA ve IgG düzeyleri, kliniği daha hafif seyreden hastalarla kıyaslandığında, anlamlı yüksek ($p<0.001$) bulunmuş buna rağmen IgM düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. SARS-CoV'de IgG ve nAb titreleri arasında pozitif korelasyon gösteren bir çalışma

vardır. Fakat özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu için IgM ve IgA seviyelerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalar kan gruplarının, koruyucu antikoların oluşmasına etkilerinin olup olmadığını gösterebilir.

Anti-A izohemaglutininin SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki önemi ve anti-A'nın nötralizan antikolarla birlikteliği net değildir. Bu retrospektif çalışmada anti-A'nın kantitatif etkisi ölçülmemiştir. Gerek anti-A izohemaglutininin gerekse nötralizan antikoların titreleri ve bunların SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki rollerini açıklamak için başka çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç

Anti-A üreten O ve B kan gruplarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu etkileri vardır. Hastaneye yatışı olan COVID-19 hastaları ile COVID-19 konvalesan plazma bağışçıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş; bu durum kan grupları ile COVID-19 hastalığı şiddeti arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca O ve B kan grubu COVID-19'lu kişilerin nAB (nötralizan antikolarının) ve anti-NP (IgM, IgG, IgA) titrelerinin, A ve AB kan grubuna sahip COVID-19 kişilere göre daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Ortalama yaş, cinsiyet ve kan grubu dağılımı

Variable	Blood donors (CG) (N = 2212)	CCPD (N = 268)	CIP (N = 162)	P
Age ^a (years; Mean \pm SD)	37.5 \pm 12.0	36.8 \pm 8.1	69.3 \pm 15.7	<0.001
Gender, n (%) ^b				
Female	1004 (45.4)	103 (38.4)	59 (36.4)	0.012
Male	1208 (54.6)	165 (61.6)	103 (63.6)	
Blood group, n (%) ^b				
A	785 (35.5)	128 (47.8)	70 (43.2)	<0.001
AB	84 (3.8)	11 (4.1)	7 (4.3)	
O	1117 (50.5)	103 (38.4)	59 (36.4)	
B	226 (10.2)	26 (9.7)	26 (16.1)	

Tablo 2: COVID-19 bireyleri için çok değişkenli lojistik regresyon

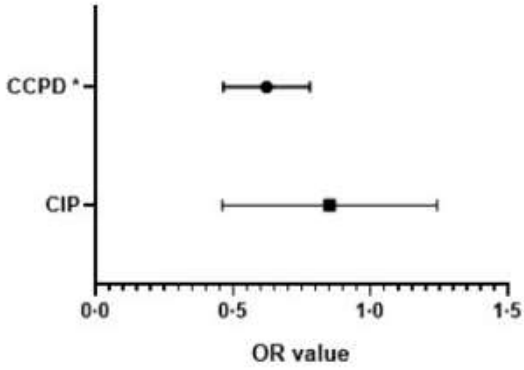
Variable	OR	95% CI		P
		Lower	Upper	
Age (years)	1.06	1.05	1.06	<0.001
Gender (male)	1.27	1.02	1.59	0.035
Anti-A (O/B)	0.62	0.50	0.78	<0.001

Tablo 3: O ve B kan grupları için COVID-19 hastalarını ve kan bağışçıları (CG) karşılaştıran çok değişkenli lojistik regresyon analizi

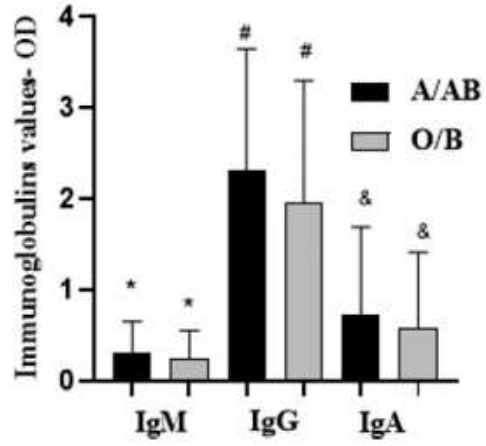
Variable	OR	95% CI		P
		Lower	Upper	
Age (years)	1.05	1.04	1.06	<0.001
Gender (male)	1.34	0.99	1.82	0.062
Anti-A (O/B)	0.66	0.46	0.95	0.026

Tablo 4: Antikor(nAb) titrelerini nötralize eden COVID-19 bireylerinin (n = 295) iki grupta dağılımı: <320 ve \geq 320.

ABO Group	nAb titres		χ^2	P	OR (95% CI)
	<320	\geq 320			
O/B	97 (65.5)	51 (34.5)	6.99	0.008	0.53 (0.33 - 0.85)*
A/AB	74 (50.3)	73 (49.7)			

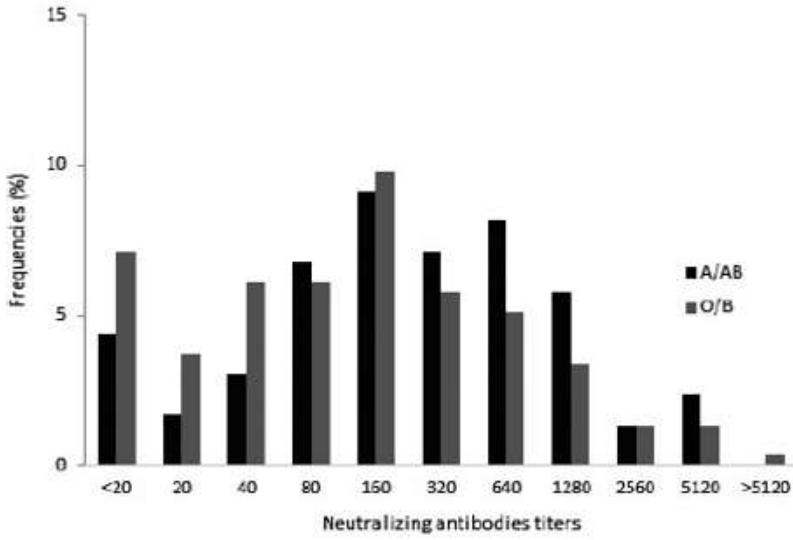


Şekil 1: O/B ve A/AB grupları dikkate alındığında, kan bağıışçılarına (CG) kıyasla CIP ve CCPD için olasılık oranı (OR).



Şekil 2: A/AB ve O/B grupları arasında COVID-19 bireylerin (n = 295) IgM, IgG ve IgA dağılımı.

Şekil 3: A/AB ve O/B grupları arasında antikorları nötralize eden COVID-19 bireylerinin (n = 295) sıklıklarının dağılımı.



Şekil 4:

