



## GENOMEWIDE ASSOCIATION STUDY OF SEVERE COVID-19 WITH RESPIRATORY FAILURE

### SOLUNUM YETMEZLİĞİ İLE SEYREDEN ŞİDDETLİ COVID-19 VE TÜM GENOM İLİŞKİSİ ÇALIŞMASI

**ALINTI:** doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>

**YAZARLAR:** The Severe Covid-19 GWAS Group

**ÖZETLEYEN:** Dr. Levent HAYAT

#### GİRİŞ

COVID-19 değişik belirti ve bulgularla seyreden bir hastalıktır. Olguların büyük çoğunluğu asemptomatiktir veya hafif semptomlarla seyretmektedir. Hastalığın mortalitesi büyük oranda her iki akciğeri de tutan interstisyel pnömoni gelişimi ve akut solunum sıkıntısı sendromu varlığı ile ortaya çıkmaktadır. Şiddetli COVID-19 gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır; bununla birlikte mortalitenin ileri yaş ve erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu görülmektedir. Lenfositik endotel enflamasyonu ile büyük ve küçük damarlardaki yaygın tromboembolik olaylar ile ilgili gözlemsel veriler COVID-19'un sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Yazarlar, 2020 başlarında İtalya ve İspanya'daki salgının zirve dönemlerinde, solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli COVID-19 gelişimine katkıda bulunan konak genetik etmenlerinin belirlenmesi amacıyla tüm genom birliktelik çalışması başlattıklarını ifade etmektedirler.

#### GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya İtalya ve İspanya'daki hastanelerde solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli COVID-19 hastaları alınmıştır. Kontrol grubunun İtalya ve İspanya'dan kan bağışçıları ve gastroenteroloji servisinin ayaktan hastalarından oluştuğu belirtilmiştir. Microarray yöntemi ile genotipleme yapılarak tek nükleotid polimorfizmi incelenmiş ve veriler GRCh38 insan referans genomu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya İtalya'dan 835 hasta ve 1255 kontrol, İspanya'dan 775 hasta ve 950 kontrol alınmıştır.

## SONUÇ-TARTIŞMA

Çalışma sonucunda solunum yetmezliği ile seyreden COVID-19 ile ilişkili iki gen lokusu saptanmıştır. Bunlardan birisi 3p21.31 lokusunda, rs11385942'de insersiyon-delesyonla ortaya çıkan GA veya G varyantıdır ( $p:1.155 \times 10^{-10}$ , GA aleli için odds oranı 1.77, %95 CI:1.48-2.11). Diğeri ise 9q34.2 lokusunda A veya C alellerinde rs657152'de ortaya çıkan tek nükleotid polimorfizmidir ( $p:4.95 \times 10^{-8}$ , A aleli için odds oranı 1.32, %95 CI:1.20-1.47). Hem İtalyan hem de İspanyol hastalarda bu lokuslarla ağır hastalık gelişimi birlikteliğinin benzer olduğu görülmüştür.

3p21.31 (rs11385942) varyantının en önemli riskli alelinin mekanik ventilasyon gereken hastalarda yalnızca oksijen desteği gerekenlere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır ( $p:3.30 \times 10^{-4}$ , odds oranı 1.70, %95 CI:1.27-2.26).

Ağır seyirli COVID-19 ile ilişkili olan 9q34.2 lokusundan alınan sinyalin ABO kan grubu lokusu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha fazla solunum yetmezliği gelişen hastaların kan gruplarında fark görülmüştür. A kan grubuna sahip hastaların yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş meta-analizleri sonucunda solunum yetmezliği gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (odds oranı: 1.45; 95% CI, 1.20 - 1.75; P:  $1.48 \times 10^{-4}$ ). Bunun aksine O kan grubunun diğer kan gruplarıyla karşılaştırıldığında koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (odds oranı:0.65; 95% CI, 0.53 - 0.79; P:  $1.06 \times 10^{-5}$ ). Çalışmada HLA lokusu ile COVID-19 gelişmesi ve şiddeti arasında herhangi bir birliktelik saptanmamıştır.

Yazarlar ABO kan grupları ile COVID-19 ve SARS Cov1 enfeksiyonuna yatkınlıkla ilgili önceden yapılan genetik dışı çalışmaların da benzer bir ilişkiyi gösterdiğini belirtmişlerdir. A kan grubunda görülen şiddetli hastalık yatkınlığının ve O kan grubunda görülen koruyucu etkinin biyolojik temelinde ise proteine bağlı N-glikanlara karşı oluşan nötralizan antikorlar veya von Willebrand faktör stabilizasyonu gibi kan grupları ile ilişkili faktörlerin rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

## ŞEKİL VE TABLOLAR:

Tablo: Solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli COVID-19 olguları ile ilişkili lokuslar.

**Table 1. Overview of Patients Included in the Final Analysis.\***

Characteristic	Italian Hospitals			Spanish Hospitals			
	A (N=503)	B (N=140)	C (N=192)	A (N=45)	B (N=228)	C (N=201)	D (N=301)
Median age (IQR) — yr	64 (54–76)	67 (57–75)	66 (56–74)	69 (59–75)	65 (56–72)	69 (60–79)	67 (57–75)
Female sex — no. (%)	159 (32)	39 (28)	51 (27)	13 (29)	78 (34)	50 (25)	124 (41)
Respiratory support — no. (%)							
Supplemental oxygen only	0	70 (50)	67 (35)	7 (16)	105 (46)	106 (53)	255 (85)
Noninvasive ventilation	399 (79)	25 (18)	89 (46)	6 (13)	7 (3)	16 (8)	0
Ventilator	104 (21)	45 (32)	33 (17)	31 (69)	116 (51)	77 (38)	46 (15)
ECMO	0	0	3 (2)	1 (2)	0	2 (1)	0
Hypertension — no./total no. (%)	166/503 (33)	71/140 (51)	109/192 (57)	26/45 (58)	113/228 (50)	112/199 (56)	114/301 (38)
Coronary artery disease — no./total no. (%)	21/503 (4)	25/140 (18)	25/192 (13)	4/45 (9)	14/228 (6)	35/199 (18)	15/301 (5)
Diabetes — no./total no. (%)	63/503 (13)	18/140 (13)	34/192 (18)	10/45 (22)	50/228 (22)	57/199 (29)	65/301 (22)

\* In Italy, hospital A was Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; hospital B Humanitas Clinical and Research Center, IRCCS, Milan; and hospital C UNIMIB School of Medicine, San Gerardo Hospital, Monza. In Spain, hospital A was Hospital Clinic and IDIBAPS, Barcelona; hospital B Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; hospital C Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; and hospital D Donostia University Hospital, San Sebastian. The predominance of men among the patients and the advanced age (median, >63 years) were consistent across all the centers. The sample numbers provided are after quality control was conducted for the genomewide association study (Table S1C in Supplementary Appendix 1). Allele distributions for detected risk variants at loci 3p21.31 and 9q34.2 in clinical subsets are shown in Table S2. ECMO denotes extracorporeal membrane oxygenation, and IQR interquartile range.

