

Η πρωτοβουλία του Ηνωμένου Βασιλείου για την αλληλούχηση 35.000 γονιδιωμάτων ασθενών με COVID-19 προκειμένου να συσχετισθούν το γενετικό υποβαθρο των ασθενών με τη βαρύτητα της νόσου

Η κοινοπραξία Genomics England και η GenOMICC (Genetics of Mortality in Critical Care) προωθούν μια πρωτοβουλία για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας του γονιδιώματος δεκάδων χιλιάδων ασθενών με COVID-19 στο Ηνωμένο Βασίλειο. Η πρωτοβουλία αυτή στοχεύει στην κατανόηση της επίδρασης των γονιδίων ενός ασθενή στην αντίδραση στον ιό και κατ' επέκταση στην εξέλιξη της βαρύτητας της νόσου. Ειδικότερα, οι ερευνητές θα χρησιμοποιήσουν τα δεδομένα ώστε να κατανοήσουν τον ρόλο του γενετικού προφίλ στο εάν ένας ασθενής είναι πιθανό να εμφανίσει μόνο ήπια συμπτώματα ή αν κινδυνεύει να εμφανίσει σοβαρή νόσο COVID-19, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ανδρέας Σκορίλας**, **Ευστάθιος Καστρίτης**, **Ιωάννης Τρουγκάκος** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα δεδομένα.

Οι τεχνολογίες αλληλούχησης νέας γενιάς (Next-Generation Sequencing, NGS) έχουν αλλάξει δραματικά το πεδίο της μοριακής διαγνωστικής και γονιδιωματικής, επιτρέποντας τον ακριβή προσδιορισμό της αλληλουχίας γονιδιωμάτων και μεταγραφωμάτων οργανισμών με υψηλή ακρίβεια και με ταχύτητες που δεν είχαν υπάρξει στο παρελθόν. Τα τελευταία χρόνια, η βελτιστοποίηση των εργαστηριακών πρωτοκόλλων, η κατάλληλη κατάρτιση του εργαστηριακού προσωπικού και η ανάπτυξη βιοπληροφορικών εργαλείων για τη διαχείριση και την ερμηνεία των πολύπλοκων και τεράστιων δεδομένων που παράγονται, έχουν καταστήσει την τεχνολογία NGS το κυρίαρχο εργαλείο για τη μελέτη των γονιδιωμάτων.

Αναμφισβήτητα, η βασικότερη εφαρμογή της τεχνολογίας NGS είναι η αλληλούχηση ολόκληρων γονιδιωμάτων (Whole Genome Sequencing, WGS). Η εφαρμογή WGS έχει αλλάξει ριζικά την κατανόηση των σχέσεων μεταξύ της γονιδιωματικής ποικιλομορφίας και των φαινοτύπων, αλλά έχει συμβάλει και τα μέγιστα στην κλινική διάγνωση, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις των γενετικών ασθενειών. Το WGS παρέχει τη δυνατότητα για ταυτόχρονο και πλήρη διαγνωστικό έλεγχο πιθανών μονογονιδιακών παθήσεων, επιταχύνοντας, με τον τρόπο αυτό, την μοριακή διάγνωση και ελαχιστοποιώντας τη διάρκεια εφαρμογής εμπειρικής αγωγής. **Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως μια από τις πιο σημαντικές κλινικές**

εφαρμογές του WGS αποτελεί η αλληλούχηση παθογόνων στελεχών μικροοργανισμών, η μελέτη της επιδημιολογίας τους και η παρακολούθηση μολυσματικών ασθενειών σε επίπεδο πληθυσμού.

Επιπλέον, μια σύγχρονη και πολύ βασική εφαρμογή του NGS, η αλληλούχηση των εξωνίων του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing, WES), έχει εξελίξει τη βιοϊατρική έρευνα επεκτείνοντας τα αποτελέσματα και τις εφαρμογές στην κλινική διάγνωση και πρόγνωση. Με τη χρήση του WES είναι πλέον εφικτός ο προσδιορισμός των επιπέδων έκφρασης των ανθρώπινων γονιδίων σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις, με αποτέλεσμα την απόκτηση ενός αναλυτικού γονιδιακού προφίλ έκφρασης, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ομάδες επικινδυνότητας, όσο και για τη μελέτη φαρμακογενετικών παραλλαγών που μπορεί να επηρεάσουν την ανταπόκριση ενός ατόμου σε κάποιο φαρμακευτικό παράγοντα.

Όσον αφορά τη συγκεκριμένη μελέτη, θα ενταχθούν αρχικά 20.000 άτομα που νοσηλεύονται -ή νοσηλεύτηκαν- σε ΜΕΘ με σοβαρή νόσο COVID-19, καθώς και 15.000 άτομα που εμφάνισαν μόνο ήπια συμπτώματα της νόσου. Ο απώτερος στόχος είναι να αλληλουχηθεί το γονιδίωμα κάθε ασθενή με COVID-19 που βρίσκεται σε ΜΕΘ σε ολόκληρο το ΕΣΥ του Ηνωμένου Βασιλείου και να πραγματοποιηθεί μια συγκριτική γονιδωματική μελέτη (Genome-Wide Association Study, GWAS) που **θα επιτρέψει την σύγκριση των γονιδιωμάτων των ασθενών που εμφανίζουν ήπια συμπτώματα με εκείνους που εμφανίζουν πιο σοβαρά**. Παρόλο που δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί τι θα δείξουν τα δεδομένα, αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διαστρωμάτωση των ασθενών για μελλοντικές κλινικές δοκιμές νέων θεραπειών και εμβολίων έναντι του COVID-19. Επίσης η μελέτη αυτή θα μπορούσε να βοηθήσει στον προσδιορισμό του κατά πόσον ορισμένα φάρμακα μπορεί να έχουν περισσότερο ή λιγότερο όφελος σε ασθενείς με συγκεκριμένα γονιδιακά προφίλ. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα που θα αποκτηθούν από την αλληλούχηση των ασθενών θα μπορούσαν να αποδειχθούν ιδιαίτερα σημαντικά για την μελέτη της αλληλεπίδρασης του ιού SARS-CoV-2 με νευρικά κύτταρα του ανθρώπου και τις επιπτώσεις της δράσης του στον εγκέφαλο. Σύμφωνα με πρόσφατες επιστημονικές έρευνες, έχει διαπιστωθεί ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα με ποικίλους τρόπους, ενώ ένα ποσοστό σοβαρά νοσούντων εμφανίζει νευρολογικά προβλήματα. **Παράλληλα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένεται να έχουν τα αποτελέσματα της αλληλούχησης όσον αφορά τη μελέτη της μοριακής εξέλιξης του ιού στον αγγλικό**

πληθυσμό και τη συσχέτιση μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών με τη βαρύτητα της νόσου, εντοπίζοντας με αυτόν τον τρόπο τα στελέχη υψηλής παθογένειας.

Μακροπρόθεσμα, τα δεδομένα θα μπορούσαν επίσης να βοηθήσουν στον εξατομικευμένο σχεδιασμό εμβολίων, εάν π.χ. βρεθεί ότι το γονιδίωμα μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση σε ένα εμβόλιο. Η κοινοπραξία έχει ήδη συλλέξει δείγματα DNA από 2.000 ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ λόγω COVID-19. Θα πραγματοποιηθεί μια αρχική ανάλυση σε μικρό σχετικά αριθμό ασθενών και κατόπιν οι αναλύσεις θα επαναλαμβάνονται καθώς θα αυξάνονται οι αριθμοί των γονιδιωμάτων ασθενών που θα εντάσσονται στην μελέτη. Η μελέτη θα καθιερώσει ένα είδος «δημόσιου παρατηρητηρίου», όπου θα υπάρχει ευρεία πρόσβαση σε ερευνητές στα συνοπτικά δεδομένα. Επίσης, τα δεδομένα από την ανάλυση του γονιδιώματος ενός ατόμου θα συνδεθούν με δεδομένα από την ανάλυση του γονιδιώματος του ιού. Αυτά θα παρέχονται μέσω του προγράμματος αλληλούχησης του γονιδιώματος του ιού από την κοινοπραξία COVID-19 Genomics UK (COG-UK), που έχει ήδη αλληλουχήσει πάνω από 10.000 γονιδιώματα ιών από ασθενείς με COVID-19. Η σύνδεση αυτών των δεδομένων με τα δεδομένα του γονιδιώματος των ασθενών μπορεί να παρέχει μοναδικές πληροφορίες σχετικά με το πώς τα γονιδιώματα του ασθενούς και του ιού αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν την ανταπόκριση στη λοίμωξη. Η πρωτοβουλία αυτή στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι η μεγαλύτερη του είδους. Το έργο υποστηρίζεται με 28 εκατομμύρια λίρες από τη Genomics England και διάφορες Υπηρεσίες Έρευνας και Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου. Ένα ανάλογο παράδειγμα δημοσιεύθηκε πρόσφατα το ιατρικό περιοδικό *Journal of Virology* και αφορά στα αντιγόνα των λευκοκυττάρων HLA (Human Leucocyte Antigens). Τα HLA είναι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ένα διαφορετικό σύνολο ανθρώπινων γονιδίων στην περιοχή του μείζονος σύμπλεγματος ιστοσυμβατότητας. Οι περισσότεροι άνθρωποι φέρουν μεταξύ τριών και έξι διαφορετικών αλληλόμορφων HLA (δηλαδή παραλλαγών του ίδιου γονιδίου) με γεωγραφική και φυλετική κατανομή. Αυτές οι πρωτεΐνες του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας είναι σημαντικές τόσο για τον τρόπο με τον οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει ξένα αντιγόνα (π.χ. ιούς και μικρόβια) όσο και για το πώς ανταποκρίνεται και κινητοποιείται έναντι μολύνσεων από ιούς και μικρόβια. Τα μόρια HLA «παρουσιάζουν» σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού τα διάφορα αντιγόνα (π.χ. ιών ή βακτηρίων) ώστε να ξεκινήσει η ανοσολογική αντίδραση. Τα HLA έχουν επίσης τεράστια σημασία στις μεταμοσχεύσεις οργάνων και μυελού των οστών, καθώς απαιτείται

συμβατότητα σε αυτά (δηλαδή να είναι ίδια ή έστω παρόμοια μεταξύ δότη και λήπτη) ώστε να μην απορρίπτεται το μόσχευμα.

Ερευνητές από τις ΗΠΑ εξέτασαν πώς οι διάφορες παραλλαγές των HLA επηρεάζουν την κυτταρική ανοσολογική απόκριση σε πεπτίδια (κομμάτια πρωτεΐνης) από κορωναιϊούς που μολύνουν τον άνθρωπο. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το HLA-B*46:01 είχε τις λιγότερες προβλεπόμενες θέσεις σύνδεσης με τον SARS-CoV-2, ενώ το HLA-B*15:03 έδειξε τη μεγαλύτερη ικανότητα παρουσίασης των πεπτιδίων του SARS-CoV-2 σε κύτταρα του ανοσοποιητικού. **Η τυποποίηση των HLA (δηλαδή ο ακριβής προσδιορισμός του υποτύπου για κάθε διαφορετικό μόριο HLA σε κάθε άτομο) θα μπορούσε να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το πώς μπορεί να εκδηλωθεί η νόσος COVID-19 στο άτομο αυτό και να βοηθήσει στην ιεράρχηση των θεραπευτικών επιλογών, όπως π.χ. της πρώιμης έναρξης μιας πιο ειδικής θεραπείας εάν ο κίνδυνος είναι υψηλός, και πριν τα συμπτώματα γίνουν σοβαρά.**