



نقشه برداری از معماری ژنتیک انسانی در رابطه با بیماری COVID-19

چکیده

ساختار ژنتیکی یک فرد به حساسیت و پاسخ به عفونت ویروسی کمک می‌کند. اگرچه عوامل محیطی، بالینی و اجتماعی در شانس قرار گرفتن در معرض SARS-CoV-2 نقش دارند و ژنتیک میزبان COVID-19 نیز ممکن است مهم باشد. شناسایی عوامل ژنتیکی اختصاصی میزبان ممکن است مکانیسم‌های بیولوژیکی مربوط به درمان را آشکار کند و روابط علت و معلولی عوامل خطر محیطی قابل تغییر برای عفونت SARS-CoV-2 و پیامدها را روشن کند. ما یک شبکه جهانی از محققان را برای بررسی نقش ژنتیک انسانی در عفونت SARS-CoV-2 و شدت COVID-19 تشکیل دادیم. در اینجا ما نتایج سه متآنالیز ارتباط گسترده ژنوم را توصیف می‌کنیم که شامل حداکثر ۴۹۵۶۲ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ از ۴۶ مطالعه در ۱۹ کشور است. ما ۱۳ جایگاه مهم در سراسر ژنوم را گزارش می‌کنیم که با عفونت SARS-CoV-2 یا تظاهرات شدید COVID-19 مرتبط هستند. چندین مورد از این جایگاه‌ها با ارتباط مستند قبلی با بیماری‌های ریوی یا خودایمنی و التهابی مطابقت دارند. آنها همچنین مکانیسم‌های بالقوه قابل عمل در پاسخ به عفونت را نشان می‌دهند. تحلیل‌های تصادفی‌سازی مندلی از نقش علی برای سیگار کشیدن و شاخص توده بدنی برای COVID-19 شدید پشتیبانی می‌کنند. شناسایی فاکتورهای ژنتیکی جدید میزبان مرتبط با کووید-۱۹ توسط جامعه محققان ژنتیک انسانی گرد هم آمدند تا به اشتراک گذاری داده‌ها، نتایج، منابع و چارچوب‌های تحلیلی را در اولویت قرار دهند. این مدل کاری از همکاری بین‌المللی بر آنچه برای اکتشافات ژنتیکی آینده در همه‌گیری‌های در حال ظهور یا در واقع برای



غزل قجری^۱

۱- کارشناسی ارشد سلولی مولکولی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



مشترک در COVID-19 را بررسی می کنند، با قوی ترین و قوی ترین یافته ها، از دخالت چندین مکان ژنومی مرتبط با شدت و حساسیت COVID-19 پشتیبانی قوی ارائه کرده اند. برای شدت در جایگاه p21.313. با این حال، در مورد اساس ژنتیکی استعداد ابتلا به SARS-CoV-2 و شدت COVID-19 چیزهای زیادی ناشناخته باقی مانده است.

ابتکار ژنتیک میزبان COVID-19 (COVID-19 HGI) یک همکاری بین المللی و علمی باز برای به اشتراک گذاشتن روش ها و منابع علمی با گروه های تحقیقاتی در سراسر جهان با هدف نقشه برداری قوی از عوامل ژنتیکی میزبان عفونت SARS-CoV-2 است. در اینجا، آخرین نتایج متاآنالیز ۴۶ مطالعه از ۱۹ کشور (شکل ۱) را برای اثرات ژنتیکی میزبان COVID-19 گزارش می کنیم.

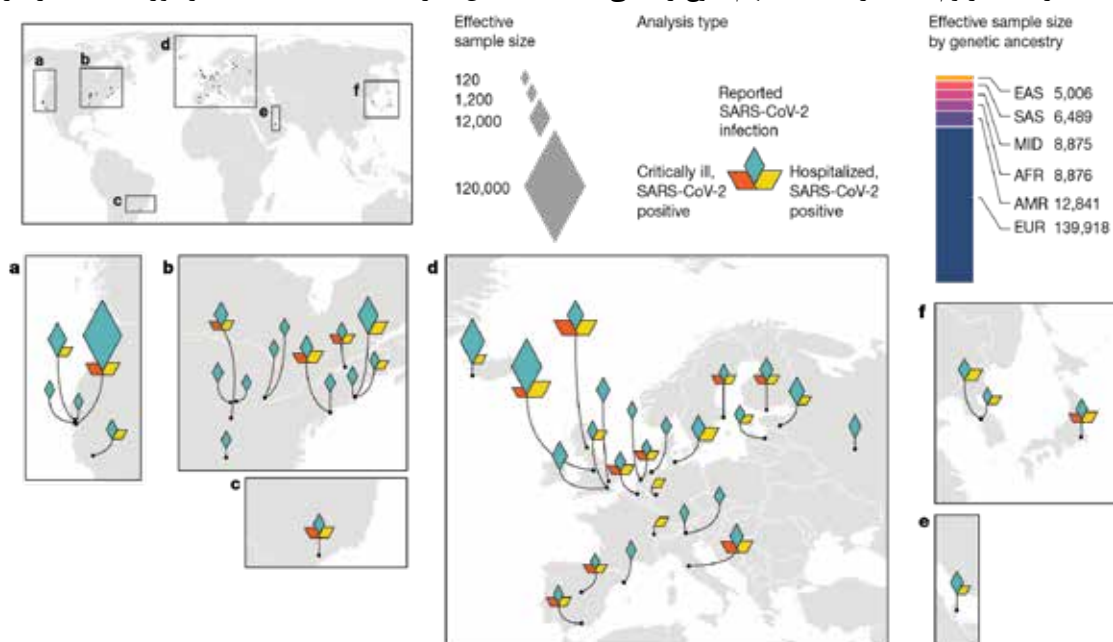
متاآنالیز COVID-19

به طور کلی، COVID-19 HGI داده های ژنتیکی ۴۹۵۶۲ مورد و ۲ میلیون کنترل را در ۴۶ مطالعه مجزا ترکیب کرد (شکل ۱). داده ها شامل مطالعات جمعیت های اجداد ژنتیکی مختلف، از جمله اروپایی، آمریکایی، آفریقایی، خاورمیانه، آسیای جنوبی و آسیای شرقی بود. یک نمای کلی از طرح مطالعه در داده های توسعه یافته شکل ۱ ارائه شده است. ما متاآنالیز مورد-شاهدی را در

هر بیماری پیچیده انسانی ممکن است، تأکید می کند.

اصلی

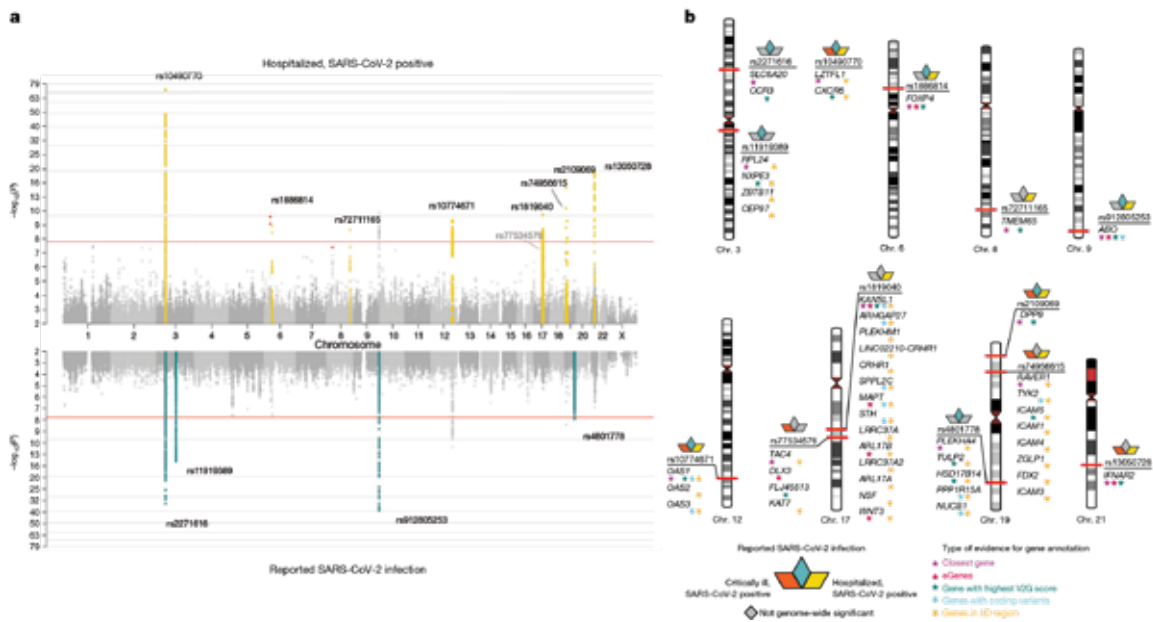
همه گیری COVID-19، ناشی از عفونت با SARS-CoV-2، منجر به بار سلامتی و اقتصادی عظیمی در سراسر جهان شده است. یکی از قابل توجه ترین ویژگی های عفونت SARS-CoV-2، تنوع در پیامدها است که از پنومونی ویروسی بدون علامت تا تهدید کننده زندگی و سندرم دیسترس تنفسی حاد متغیر است. اگرچه عوامل میزبان ثابت شده با شدت بیماری ارتباط دارد (به عنوان مثال، افزایش سن، مرد بودن و داشتن شاخص توده بدنی بالاتر ۱)، این عوامل خطر به تنهایی همه تنوع در شدت بیماری مشاهده شده در بین افراد را توضیح نمی دهند. عوامل ژنتیکی موثر در حساسیت و شدت COVID-19 ممکن است بینش های بیولوژیکی جدیدی را در مورد پاتوژن بیماری و شناسایی اهداف مکانیکی برای توسعه درمانی یا استفاده مجدد از دارو ارائه دهد، زیرا درمان این بیماری با وجود توسعه اخیر واکسن ها همچنان یک هدف بسیار مهم است. علاوه بر حمایت بیشتر از این خط تحقیق، انواع نادر از دست دادن عملکرد در ژن های دخیل در پاسخ اینترفرون نوع I ممکن است در اشکال شدید کووید-۱۹ دخیل باشند. در عین حال، چندین مطالعه مرتبط با ژنوم گسترده که سهم تنوع ژنتیکی



شکل ۱: بررسی اجمالی جغرافیایی مطالعات کمک کننده به COVID-19 HGI و ترکیب توسط گروه های اصلی اجداد. جمعیت ها به صورت آفریقایی (AFR)، آمیخته آمریکایی (AMR)، آسیای شرقی (EAS)، اروپایی (EUR)، خاورمیانه (MID) و آسیای جنوبی (SAS) تعریف می شوند.

مجاورت بسیار نزدیک در ناحیه p21.313 قرار دارند که قبلاً به عنوان یک لوکوس منفرد مرتبط با شدت کووید-۱۹ گزارش شده بود (داده‌های توسعه یافته شکل ۳). به طور کلی، با استفاده از داده‌های ۶۱۷۹ مورد و ۱۴۸۳۷۸۰ کنترل از ۱۶ مطالعه، شش ارتباط مهم ژنومی برای بیماری‌های بحرانی ناشی از COVID-19 پیدا کردیم (داده‌های توسعه یافته شکل ۴). از آنالیز ۱۳,۶۴۱ مورد کووید-۱۹ و ۲,۰۷۰,۷۰۹ کنترل در ۲۹ مطالعه، ۹ لوکوس مهم در سراسر ژنوم برای COVID-19 متوسط تا شدید بستری در بیمارستان (شامل پنج مکان از شش لوکوس بیماری بحرانی) شناسایی شد (شکل ۲a، بالا). در نهایت، هفت لوکوس در آنالیز با استفاده از داده‌های مربوط به همه ۴۹۵۶۲ مورد گزارش شده عفونت SARS-CoV-2 و ۱۷۷۰۲۰۶ کنترل، با استفاده از داده‌های مجموعاً ۴۴ مطالعه، به اهمیت ژنومی رسیدند (شکل ۲a، پایین). نسبت موارد با اصل و نسب ژنتیکی غیر اروپایی برای هر یک از سه آنالیز ۲۳٪، ۲۹٪ و ۲۲٪ بود. ما توجه کردیم که دو وکوس، که با وریته‌های اصلی rs72711165 و rs1886814 برچسب‌گذاری شده‌اند،

سه دسته اصلی بیماری کووید-۱۹ بر اساس معیارهای فنوتیپی از پیش تعریف شده و تا حدی همپوشانی انجام دادیم. این موارد شامل (۱) موارد بدخیم کووید-۱۹، به عنوان افرادی که نیاز به حمایت تنفسی در بیمارستان داشتند یا به دلیل بیماری فوت کردند، تعریف می‌شوند. (۲) موارد کووید-۱۹ متوسط یا شدید، به عنوان آن دسته از شرکت کنندگانی تعریف می‌شود که به دلیل علائم مرتبط با عفونت در بیمارستان بستری شده‌اند. و (۳) همه موارد با عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده بدون توجه به علائم. اگر این اطلاعات در دسترس بود، کنترل‌ها برای هر سه آنالیز به عنوان نمونه‌های همسان ژنتیکی بدون عفونت شناخته شده SARS-CoV-2 انتخاب شدند. میانگین سنی شرکت کنندگان مبتلا به کووید-۱۹ در مطالعات ۵۵ سال بود. ما در سه آنالیز خود مجموعاً ۱۳ لوکوس مهم ژنومی مستقل مرتبط با COVID-19 را گزارش کردیم (آستانه $P < 1.67 \times 10^{-8}$ برای آزمایش چند صفت تنظیم شده است) که اکثر آنها بین دو یا چند مورد مشترک بودند. فنوتیپ‌های COVID-19 دو مورد از این لوکوس‌ها در



شکل ۲: نتایج ارتباط ژنومی برای COVID-19

a، بالا، نتایج یک مطالعه ارتباط ژنومی در مورد موارد بستری شده در بیمارستان (n = ۱۳,۶۴۱ COVID-19 مورد و n = ۲,۰۷۰,۷۰۹ کنترل). در پایین، نتایج عفونت‌های SARS-CoV-2 گزارش شده (۴۹۵۶۲ مورد و ۱۷۷۰۲۰۶ نفر شاهد). لوکوس‌های مشخص شده با رنگ زرد (بالا) مناطق مرتبط با شدت تظاهرات COVID-19 را نشان می‌دهد - یعنی افزایش احتمال ابتلا به فنوتیپ‌های شدیدتر COVID-19. مکان‌هایی که با رنگ سبز (پایین) مشخص شده‌اند، مناطقی هستند که با حساسیت به عفونت SARS-CoV-2 مرتبط هستند - یعنی تأثیر آن در فنوتیپ‌های خفیف و شدید COVID-19 یکسان است. ما واریانت‌های مهم ژنوم قرمز را برجسته می‌کنیم که دارای هتروژنوسیتی بالایی در مطالعات مشارکت‌کننده بودند و بنابراین از فهرست لوکوس‌های یافت شده حذف شدند. b، نتایج اولویت‌بندی ژن با استفاده از معیارهای شواهد مختلف تفسیر ژن. ژن‌های ناحیه LD، ژن‌های دارای واریانت‌های کدکننده و (نقشه‌بندی دقیق واریانت > ۰.۱ cis-eQTL PIP در GTEx Lung) اگر در LD با یک وریته مهم COVID-19 (r2 > 0.6) تفسیر می‌شوند. V2G، بالاترین ژن اولویت‌بندی شده توسط امتیاز V2G ژنتیک هدف باز.



داد (OR 1.79×10^{-34} ; $P = 95\%$) فاصله اطمینان $(1.13-1.18)$ (CI) = 1.15 نسبت به بستری شدن $(P = 1.05 \times 10^{-10})$ (OR 95% CI = 1.12 (1.06-1.19)). برای این منبع - که حاوی سیگنال‌های مستقل اضافی است - الگوی ارتباط-عدم تعادل (LD) با انتظارات P-value ناسازگار است (داده‌های توسعه‌یافته شکل ۶)، که به یک واریانت علی گمشده کلیدی یا یک گونه چند آلی یا واریانت ساختاری بالقوه کشف نشده در این لوکوس اشاره می‌کند.

در مقابل، ۹ مورد از ۱۳ لوکوس با افزایش خطر علائم شدید همراه با نسبت شانس به طور قابل توجهی بزرگ‌تر برای کووید-۱۹ بستری در بیمارستان در مقایسه با خفیف‌ترین فنوتیپ عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده (هشت جایگاه زیر آستانه $P <$ بود) مرتبط بودند. 0.004 (تست تفاوت اندازه اثر) و علاوه بر این، واریانت مهم rs10774671 علیرغم عدم عبور از این آستانه، افزایش واضحی در نسبت شانس داشت. ما بیشتر نسبت‌های شانس را برای این ۹ لوکوس برای بیماری بحرانی ناشی از COVID-19 در مقابل بستری شدن در بیمارستان به دلیل COVID-19 مقایسه کردیم و دریافتیم که این لوکوس‌ها افزایش کلی در خطر ابتلا به بیماری بحرانی را نشان می‌دهند (روش‌ها، داده‌های توسعه‌یافته شکل ۷a)، اما قدرت کمتر برای آنالیز ارتباط کووید-۱۹ بدحال به این معنی است که این نتایج باید به عنوان پیشنهاد در نظر گرفته شوند. به طور کلی، این نتایج نشان داد که این ۹ لوکوس بیشتر با پیشرفت بیماری و پیامد بدتر عفونت SARS-CoV-2 در مقایسه با استعداد ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 مرتبط هستند.

برای برخی از این تحلیل‌ها، کنترل‌ها صرفاً کنترل‌های جمعیت موجود بدون اطلاع از عفونت SARS-CoV-2 یا وضعیت COVID-19 بودند، که ممکن است بر تخمین اندازه تأثیر بگذارد زیرا برخی از این افراد ممکن است به SARS-CoV-2 آلوده شده باشند. یا COVID-19 را توسعه داده است. ما چندین تجزیه و تحلیل حساسیت را انجام می‌دهیم (داده‌های توسعه‌یافته شکل 7b)، که در آنها نشان می‌دهیم که استفاده از کنترل‌های جمعیت می‌تواند یک استراتژی معتبر و قدرتمند برای کشف ژنتیکی میزان بیماری‌های عفونی، و به‌ویژه آنهایی باشد که گسترده و با پیامدهای شدید نادر هستند.

دارای فراوانی آلی بالاتری در آسیای جنوب شرقی بودند (rs1886814: 15%) و اصل و نسب ژنتیکی آسیای شرقی (rs72711165: 8%)، در حالی که فراوانی آلل جزئی در جمعیت‌های اروپایی کمتر از 3% بود. این امر ارزش گنجاندن داده‌های جمعیت‌های مختلف را برای کشف ژنتیکی برجسته می‌کند.

اثرات متغیر بر شدت و حساسیت

ما هیچ اثر جنسی قابل توجهی در کل ژنوم در ۱۳ لوکوس پیدا نکردیم. با این حال، ما اثرات هتروژنوس قابل توجهی ($P < 0.004$) را در بین مطالعات برای ۳ از ۱۳ لوکوس شناسایی کردیم، که احتمالاً نشان دهنده تشخیص افتراقی نمونه‌ها است. تعداد کمی از نمونه‌های همپوشانی (8380 نفر از اجداد اروپایی؛ 745 نفر از اجداد آسیای شرقی) بین گروه‌های کنترل از مطالعات genOMICC و Biobank بریتانیا وجود داشت، اما آنالیز حساسیت یک‌باره هیچ گونه سوگیری را در اثر مربوطه نشان نداد. اندازه‌ها یا مقادیر P (داده‌های توسعه‌یافته شکل ۵). سپس می‌خواستیم بهتر بفهمیم که آیا ۱۳ لوکوس مهم از طریق مکانیسم‌هایی عمل می‌کنند که حساسیت به عفونت را افزایش می‌دهند یا بر پیشرفت علائم به سمت بیماری شدیدتر تأثیر می‌گذارند. برای همه ۱۳ لوکوس، نسبت شانس (ORs) واریانت سرب (قویترین ارتباط P ارزش) را برای آلل افزایش دهنده خطر در تعاریف مختلف فنوتیپ COVID-19 مقایسه کردیم.

با تمرکز بر دو آنالیز قوی‌تر: همه موارد با عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده و همه موارد بستری در بیمارستان به دلیل COVID-19، متوجه می‌شویم که چهار لوکوس از نسبت شانس مشابهی بین این دو تجزیه و تحلیل دارند (روش‌ها و جدول تکمیلی ۲). چنین سازگاری ارتباط قوی‌تری با حساسیت به عفونت SARS-CoV-2 به جای ایجاد کووید-۱۹ شدید نشان می‌دهد. قوی‌ترین سیگنال حساسیت منبع ABO قبلاً گزارش شده بود (rs912805253). قابل توجه، و در توافق با مطالعه‌ای که قبلاً گزارش شده بود، ما همچنین منبعی را در ناحیه p21.313 گزارش می‌کنیم که قوی‌تر با استعداد ابتلا به SARS-CoV-2 نسبت به پیشرفت به فنوتیپ‌های شدیدتر COVID-19 مرتبط بود. rs2271616 ارتباط قوی‌تری با عفونت گزارش شده SARS-CoV-2 نشان

اولویت بندی ژن و ارتباط با سایر صفات

برای درک بهتر مکانیسم بیولوژیکی بالقوه هر لوکوس، ما چندین رویکرد را برای اولویت بندی ژن های علت کاندید و بررسی ارتباط های اضافی با بیماری ها و صفات دیگر اعمال کردیم. از ۱۳ جایگاه مهم در سطح ژنوم، ما دریافتیم که ۹ جایگاه ژن های قابل قبول بیولوژیکی را دخیل می کنند (جدول تکمیلی ۲ و ۵). واریانت های تغییردهنده پروتئین در LD با واریانت های مهم، ژن ها را در شش لوکوس دخیل کردند، از جمله TYK2 (کروموزوم و نوار سیتوژنتیک ((19p13.2) (chr. و chr.) PPP1R15A در واریانت مهم کووید rs74956615T>A (19q13.33). TYK2، که خطر ابتلا به بیماری بحرانی در COVID-19 (OR (95% CI) = 1.43 (1.29-1.59)، (P = 9.71 × 10⁻¹²) و بستری شدن در بیمارستان به دلیل COVID-19 (OR) ایجاد می کند. (P = 1.27 (1.18-1.36)، (95% CI) = 5.05 × 10⁻¹⁰) با واریانت اشتباه rs34536443:G>C همبستگی دارد. این با نقص ایمنی اولیه توصیف شده با از دست دادن کامل عملکرد TYK2 مطابقت دارد زیرا این واریانت برای کاهش عملکرد شناخته شده است. در مقابل، این واریانت نادرست قبلاً گزارش شده بود که در برابر بیماری های خود ایمنی محافظت می کند (داده های توسعه یافته شکل ۸)، از جمله آرتریت روماتوئید (OR = 0.74، P = 3.0 × 10⁻⁸؛ UK Biobank SAIGE) و کم کاری تیروئید (OR = 0.84، P = 1.8 × 10⁻¹⁰؛ UK Biobank). در لوکوس 19q13.33، واریانت مهم rs4801778، که به طور قابل توجهی با عفونت گزارش شده SARS-CoV-2 (OR (95% CI) = 0.95 (0.93-0.96)، P = 2.1 × 10⁻⁸) مرتبط بود، در LD (r² = 0.93) با یک واریانت اشتباه

PPP1R15A. در rs11541192:G>A (p.Gly312Ser) لوکوس های ویژه ای کمی بیان cis ویژه ریه از GTEx v.8 و کنسرسیون Lung eQTL پشتیبانی بیشتری برای زیر مجموعه ای از لوکوس ها، از جمله FOXP4 و IFNAR2/IL10RB و ABO، OAS1/OAS3/OAS2، که در آن COVID-19 انواع مرتبط بیان ژن در ریه دارند. علاوه بر این، آنالیز مطالعه ارتباط گسترده ما سه لوکوس اضافی مرتبط با عملکرد ریه، با شواهد متوسط eQTL ریه را دخیل دانست - یعنی، واریانت مهم به

خوبی نقشه برداری نشده بود، اما به طور قابل توجهی مرتبط بود. یک واریانت درونی rs2109069:G>A در DPP9، که به طور مثبت با بیماری مرتبط است، قبلاً گزارش شده بود که برای بیماری بینایی ریه خطر آفرین است. واریانت مهم rs1886814:A>C در COVID-19 جایگاه FOXP4 با یک واریانت مهم در آدنوکارسینوم ریه و به طور مشابه با یک واریانت مهم گزارش شده برای بیماری بینایی ریه تحت بالینی مرتبط است. در COVID-19 شدید، سرطان ریه و بیماری بینایی ریه، آلل جزئی و افزایش دهنده بیان با افزایش خطر مرتبط است. ما همچنین دریافتیم که واریانت های اینترونیک و rs1819040:T>A در KANSL1، مرتبط با محافظت در برابر بستری شدن در بیمارستان به دلیل COVID-19، قبلاً برای کاهش عملکرد ریه گزارش شده بود. قابل ذکر است، لوکوس 17q21.31 یک منبع شناخته شده برای واریانت های ساختاری است که حاوی پلی مورفیسم وارونگی مگاباس و تغییرات پیچیده تعداد کپی است، که در آن اشکال H2 معکوس به طور مثبت در افراد اروپایی انتخاب شده است.

در نهایت، دو لوکوس در ناحیه p21.313 با ژن های متفاوتی وجود دارد که با روش های مختلف برای سیگنال های مستقل مختلف اولویت بندی شده اند. برای واریانت اصلی CXCR6، rs10490770:T>C، Variant2Gene اولویت بندی کردیم، اگرچه LZTFL1 نزدیک ترین ژن است. CXCR6 در سیگنال دهی کمو کاین نقش دارد و LZTFL1 در سرطان ریه نقش دارد. rs2271616:G>T، که با حساسیت مرتبط است، یک لوکوس پیچیده شامل چندین سیگنال مستقل را علامت گذاری می کند که همگی در بدنه ژنی SLC6A20 قرار دارند، که پروتئینی را کد می کند که به طور عملکردی با گیرنده SARS-CoV-2 ACE2 تعامل دارد. با این حال، هیچ یک از واریانت های در ناحیه p21.313 قبلاً با سایر صفات یا بیماری ها در آنالیز PheWAS ما مرتبط نبوده است. اگرچه این نتایج شواهد سیلیکونی را برای اولویت بندی ژن علی کاندید ارائه می کنند، توصیف عملکردی بیشتر مورد نیاز است.



ساختار

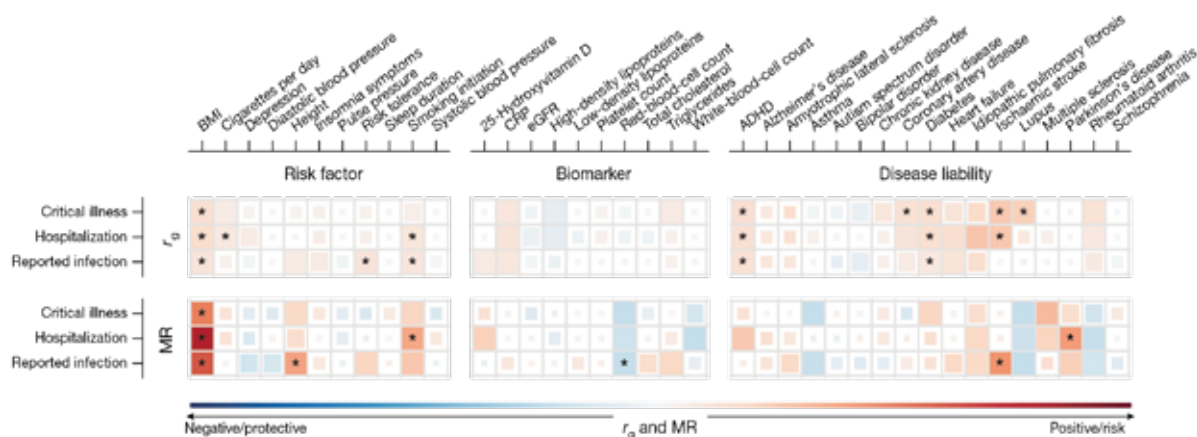
چند ژنی COVID-19

برای بررسی بیشتر ساختار ژنتیکی COVID-19، ما از نتایج متاآنالیزها از جمله نمونه‌هایی از اجداد اروپایی برای تخمین وراثت‌پذیری توضیح داده شده توسط پلی‌مورفیسم‌های رایج تک نوکلئوتیدی استفاده کردیم - یعنی نسبت تنوع در دو فنوتیپ که به آن نسبت داده می‌شود. واریانت‌های ژنتیکی رایج - و تعیین اینکه آیا وراثت‌پذیری فنوتیپ‌های COVID-19 در ژن‌هایی که به‌طور خاص در بافت‌های خاصی از مجموعه داده‌های GTEx بیان می‌شوند، غنی شده است یا خیر. ما وراثت‌پذیری کم، اما قابل توجه را در هر سه آنالیز شناسایی کردیم. این مقادیر در مقایسه با مطالعات قبلی منتشر شده پایین است، اما ممکن است با تفاوت در مقیاس برآورد گزارش شده، روش خاص مورد استفاده، تخمین شیوع بیماری، تفاوت فنوتیپی بین گروه‌های بیمار یا تعیین کنترل توضیح داده شود. علی‌رغم مقادیر کم گزارش شده، ما دریافتیم که وراثت‌پذیری عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده به‌طور قابل توجهی در ژن‌هایی که به‌طور خاص در ریه بیان می‌شوند غنی شده است. این یافته‌ها، همراه با مکان‌های مهم ژنومی که در متاآنالیزها شناسایی شده‌اند، نشان می‌دهند که یک معماری چند ژنی قابل توجهی وجود دارد که می‌تواند با اندازه‌های نمونه بزرگ‌تر در آینده بهتر مورد استفاده قرار گیرد.

همبستگی ژنتیکی و تصادفی سازی مندلی

همبستگی ژنتیکی (rg) بین سه فنوتیپ COVID-19 بالا بود، اگرچه همبستگی کمتری بین COVID-19 بستری در بیمارستان و عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده مشاهده شد. برای درک بهتر اینکه کدام صفات از نظر ژنتیکی همبستگی و یا به طور بالقوه با بستری شدن در بیمارستان کووید-۱۹، بیماری بحرانی و عفونت گزارش شده SARS-CoV-2 مرتبط هستند، مجموعه ای از ۳۸ فنوتیپ بیماری، سلامت و عصب روانپزشکی را به عنوان عوامل خطر بالقوه COVID-19 بر اساس همبستگی بالینی آنها با حساسیت، شدت یا مرگ و میر بیماری انتخاب کردیم.

ما شواهدی (نرخ کشف کاذب $(FDR) < 0.05$) از همبستگی ژنتیکی قابل توجه بین نه صفت و بستری شدن در بیمارستان COVID-19 و عفونت گزارش شده SARS-CoV-2 یافتیم (شکل ۳). قابل ذکر است، مسئولیت ژنتیکی در برابر سکتة مغزی ایسکمیک فقط با بیماری بحرانی یا بستری شدن در بیمارستان به دلیل COVID-19 ارتباط مثبت معنی‌داری داشت، اما با احتمال بالاتری با عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده ارتباط مثبت نداشت (rg عفونت = 0.019 در مقابل بستری $P = 0.006$ ، $z = 2.7$ ، $rg = 0.41$ ؛ عفونت rg = 0.019 در مقابل بیماری بحرانی $P = 0.013$ ، $z = 2.49$ ، $rg = 0.40$). سپس از تصادفی سازی مندلی دو نمونه‌ای برای استنتاج



شکل ۳: همبستگی‌های ژنتیکی و تصادفی سازی مندلی تخمین علی بین ۳۸ صفت و بیماری بحرانی COVID-19، بستری شدن در بیمارستان و عفونت گزارش شده SARS-CoV-2.

مرجع‌های بزرگتر با مقادیر P با اهمیت بالاتر مطابقت دارد، با همبستگی‌های ژنتیکی (rg) یا تصادفی سازی مندلی (MR) تخمین‌های علی به طور قابل توجهی متفاوت از صفر است. اندازه هر مربع رنگی نشان‌دهنده بزرگی مقدار P است، با $P < 0.05$ به عنوان یک مربع با اندازه کامل، $P = 0.05-0.1$ به عنوان یک مربع بزرگ، $P = 0.1-0.5$ به عنوان یک مربع متوسط و $P > 0.5$ به عنوان عنوان یک مربع کوچک نشان داده شده است. یک مربع کوچک همبستگی‌های ژنتیکی یا تخمین‌های علی که به طور قابل توجهی با صفر در $FDR \leq 5\%$ متفاوت هستند، با ستاره مشخص می‌شوند. مقادیر P دو طرفه با استفاده از LDSC برای همبستگی ژنتیکی و آنالیز وزنی معکوس واریانس برای تصادفی سازی مندلی محاسبه شد. ADHD، اختلال کم توجهی بیش فعالی؛ BMI، شاخص توده بدنی؛ CRP، پروتئین واکنشی C؛ eGFR، نرخ فیلتراسیون گلوبرولی تخمین زده شده است.

این منبع به جای شدت، با حساسیت به COVID-19 مرتبط بود. منبع روی SLC6A20 همپوشانی دارد، که یک انتقال دهنده اسید آمینه را رمزگذاری می کند که با ACE2 تعامل دارد. با این وجود، ما هشدار می دهیم که برای حل ماهیت رابطه بین تنوع ژنتیکی و COVID-19 در این لوکوس به داده های بیشتری نیاز است، به ویژه زیرا نزدیکی فیزیکی، ساختار LD و الگوهای ارتباط نشان می دهد که تنوع ژنتیکی بدون برچسب می تواند سیگنال ارتباط را در این ناحیه هدایت کند. یافته های ما از این ایده حمایت می کند که برخی از واریانتهای ژنتیکی، به ویژه در لوکوسهای ABO و PPP1R15A و SLC6A20، می توانند حساسیت به عفونت را تحت تأثیر قرار دهند تا پس از آلوده شدن به کووید-۱۹ شدید پیشرفت کنند.

چندین لوکوس گزارش شده در اینجا با واریانتهای ژنتیکی شناخته شده ای که ارتباط ژنتیکی ایجاد کرده اند، تلاقی می کنند. نمونه هایی از این موارد شامل انواع DPP9 و FOXP4 است که شواهد قبلی از افزایش خطر ابتلا به بیماری بینایی ریه را نشان می دهند و واریانت نادرست در TYK2 که اثر محافظتی بر چندین بیماری مرتبط با خود ایمنی نشان می دهند. این نتایج همراه با غنی سازی وراثت پذیری مشاهده شده در ژن های بیان شده در بافت های ریه، دخالت مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با ریه را در ایجاد COVID-19 شدید نشان می دهد. چندین لوکوس دیگر، علیرغم وجود ژن های کاندید مهم و جذاب برای COVID-19 (به عنوان مثال، لوکوسهای CXCR6، LZTFL1، IFNAR2 و OAS1/OAS2/OAS3)، هیچ ارتباط قابل توجهی را که قبلاً در سطح ژنوم ثبت شده بود، نشان نمی دهند. ارتباط های گزارش شده قبلی برای قوی ترین ارتباط برای شدت کووید-۱۹ در تعداد لوکوس و مونوسیت p21.313 احتمالاً به دلیل نزدیکی و نه یک هم محلی سازی واقعی است.

افزایش بازنمایی جهانی در مطالعات ژنتیکی، توانایی تشخیص ارتباطات جدید را افزایش می دهد. دو مورد از لوکوسهایی که بر شدت بیماری تأثیر می گذارند، تنها با گنجاندن چهار مطالعه روی افراد با اصل و نسب آسیای شرقی کشف شدند. یکی از این لوکوسها - نزدیک به FOXP4 - به ویژه در شرکت کنندگان آسیای شرقی

روابط علی بالقوه بین این صفات استفاده کردیم. پس از تصحیح آزمایش های چندگانه ($FDR < 0.05$)، هشت جفت صفت مواجهه COVID-19 شواهدی مبنی بر ارتباط علی را نشان دادند (شکل ۳). پنج مورد از این ارتباط ها در برابر نقض احتمالی مفروضات اساسی تصادفی سازی مندلی مقاوم بودند. با تأیید نتایج همبستگی ژنتیکی و شواهد حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک، شاخص توده بدنی بالاتر پیش بینی شده ژنتیکی و سیگار کشیدن با افزایش خطر بستری شدن در بیمارستان COVID-19 همراه بود و شاخص توده بدن نیز با افزایش خطر عفونت SARS-CoV-2 مرتبط بود. افزایش قد پیش بینی شده ژنتیکی با افزایش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده مرتبط بود، در حالی که پیش بینی ژنتیکی بیشتر تعداد گلبول های قرمز خون با کاهش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده مرتبط بود. علیرغم شواهدی مبنی بر همبستگی ژنتیکی بین دیابت نوع II و پیامدهای COVID-19، هیچ شواهدی مبنی بر ارتباط علت و معلولی در آنالیز تصادفی مندلی وجود نداشت، که نشان می دهد همبستگی های ژنتیکی مشاهده شده به دلیل اثرات پلیوتروپیک بین شاخص توده بدن و دیابت نوع ۲ است.

بحث

COVID-19 HGI محققان را از سراسر جهان گرد هم آورده است تا کشف ژنتیکی عفونت SARS-CoV-2 و بیماری شدید COVID-19 را پیش ببرند. ما ۱۳ لوکوس مهم در سراسر ژنوم را گزارش می کنیم که با برخی از جنبه های عفونت SARS-CoV-2 یا COVID-19 مرتبط هستند. بسیاری از این جایگاه ها با ارتباط های گزارش شده قبلی با فنوتیپ های مرتبط با ریه یا بیماری های خودایمنی یا التهابی همپوشانی دارند، اما برخی از جایگاه ها ژن کاندید واضحی ندارند. چهار مورد از سیزده لوکوس مهم ژنومی، اثرات مشابهی را در آنالیز عفونت SARS-CoV-2 گزارش شده (نمایشی برای حساسیت به بیماری) و COVID-19 در بیمارستان بستری شده (نمایشی برای شدت بیماری) نشان دادند. از این میان، یک مکان در مجاورت سیگنال ژنتیکی اصلی برای شدت COVID-19 در جایگاه p21.313 و در عین حال مستقل از آن قرار داشت. قابل ذکر است،



اجداد و طرح‌های مطالعاتی متنوع است. برای تسریع تحقیقات پایین دستی و اکتشافات درمانی، COVID-19 HGI به طور منظم نتایج متاآنالیز حاصل از انجماد داده‌های دوره ای را در وب سایت <https://www.covid19hg.org/> منتشر می کند و یک کاوشگر تعاملی ارائه می دهد که از طریق آن محققان می توانند نتایج و نتایج را مرور کنند. لوکوس‌های ژنومی با جزئیات بیشتر کارهای آینده برای درک بهتر ارزش بیولوژیکی و بالینی این یافته‌ها مورد نیاز خواهد بود. تلاش‌های مستمر برای جمع‌آوری نمونه‌های بیشتر و داده‌های فنوتیپی دقیق باید در سطح جهانی تأیید شود، تا امکان بررسی دقیق‌تر علائم متغیر و ارثی را فراهم کند، به‌ویژه با توجه به سویه‌های تازه در حال ظهور SARS-CoV-2، که ممکن است پاسخ‌های میزبان متفاوتی را تحریک کند که منجر به بیماری شود.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03767-x>

(۳۲٪) و همچنین شرکت کنندگان آمریکایی مختلط در قاره آمریکا (۲۰٪) و شرکت کنندگان خاورمیانه (۷٪) رایج است، اما در اکثر اروپایی‌ها فراوانی پایینی دارد. اگرچه ما نمی توانیم از مکانیسم عمل مطمئن باشیم، ارتباط FOXP4 یک هدف بیولوژیکی جذاب است، زیرا در اپیتلیوم مجاری هوایی پروگزیمال و دیستال بیان می شود و نشان داده شده است که نقشی در کنترل سرنوشت سلول‌های اپیتلیال در طول رشد ریه دارد. COVID-19 HGI به دنبال گسترش مجموعه داده‌های موجود در آنالیزهای کنسرسیون به جمعیت‌هایی از جمعیت‌های کمتر در انتشار داده‌های آینده است. ما قصد داریم زمانی که اندازه‌های نمونه امکان یک متاآنالیز قوی را فراهم کند، نتایج مربوط به نسب را به طور کامل منتشر کنیم.

هنگام تفسیر نتایج حاصل از یک متاآنالیز به دلیل چالش‌هایی که در تشخیص مورد و کنترل و سوگیری برخورددهنده وجود دارد، باید دقت شود. ترسیم یک نقشه جامع و قابل تکرار از عوامل ژنتیکی میزبان مرتبط با شدت COVID-19 و SARS-CoV-2 نیازمند تلاش بین‌المللی پایدار برای گنجاندن

