



## Genetische Risikofaktoren für COVID-19

**Hannes Vietzen**

Infektionen mit dem SARS-CoV-2 Virus können sich klinisch höchst unterschiedlich manifestieren und von einem nahezu asymptomatischen Verlauf bis hin zu schweren, systematischen COVID-19 Verläufen führen. Seit dem Beginn der Pandemie stellen sich deshalb WissenschaftlerInnen die Frage, wieso einige PatientInnen schwer an COVID-19 erkranken, während andere PatientInnen einen eher unproblematischen Verlauf der Krankheit aufweisen. Bereits frühe Beobachtungsstudien zeigten dabei, dass vor allem Menschen in höherem Alter, Männer, sowie PatientInnen mit kardiovaskulären oder metabolischen Vorerkrankungen ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Erkrankungen besitzen. Neue Studienerkenntnisse deuten jedoch auf eine zusätzliche genetische Prädisposition für schwere COVID-19 Verläufe hin.

Die wohl erste große Studie, die sich mit der genetischen Prädisposition von COVID-19 beschäftigte, war eine genomweite Assoziationsstudie, die über 8,5 Millionen verschiedenen Varianten im humanen Genom mit der Schwere der COVID-19 Erkrankung korrelierte [1]. Die Studie zeigte erstmals, dass ein bestimmter Polymorphismus an einem einzelnen Nukleotid (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), rs9411378, einen genetischen Risikofaktor für schwere COVID-19 Verläufe darstellt. rs9411378 ist im nicht-kodierenden Teil des ABO Gens lokalisiert und ist an der Ausprägung der ABO Blutgruppen beteiligt. Es wurde gezeigt, dass PatientInnen die mit diesem SNP als Blutgruppe A definiert

werden, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2 Infektion, sowie möglicherweise auch für einen schweren COVID-19 Verlauf haben als TrägerInnen der Blutgruppe 0. Die Gründe für das erhöhte Risiko bei Blutgruppe A werden dabei in der Literatur kontrovers diskutiert, wobei eine Beteiligung von Isoagglutininen („natürlichen Antikörper“) oder ein verstärkender Einfluss von Typ A Antigenen auf die Infektion von Zellen im Raum stehen.

Interessanterweise identifizierte dieselbe Studie auch einen Bereich auf dem Chromosom 3p21.31, der die Gene SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 und XCR1 umspannt und an dem bestimmte SNPs ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19 Erkrankungen assoziiert sind. PatientInnen mit einer schweren COVID-19 Erkrankung hatten dabei eine erhöhte Expression von SLC6A20 und eine niedrigere Expression von CXCR6. Diese Ergebnisse erscheinen plausibel, da das Genprodukt SLC6A20 eng mit dem SARS-CoV-2 Rezeptor ACE-2 interagiert und möglicherweise eine wichtige Rolle für dessen Funktion spielt. Der Chemokinrezeptor CXCR6 wird hingegen vor allem auf aktivierten T-Lymphozyten exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle in der Einwanderung von gewebespezifischen CD8+ T-Gedächtniszellen in den Respirationstrakt.

In einem weiteren Ansatz untersuchten ImmungenetikerInnen die Verteilung und funktionalen Konsequenzen von hoch polymorphen MHC Genen, die für das Humane Leukozyten Antigen (HLA) kodieren, zwischen PatientInnen mit einem leichten und schweren COVID-19 Verlauf. Das menschliche Genom kodiert jeweils drei bis sechs verschiedene HLA Allele, die nicht nur eine beträchtliche regionale Verteilung aufweisen, sondern auch die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 signifikant beeinflussen können. Eine bereits im Jahr 2020 publizierte Studie italienischer KollegInnen fand beispielsweise heraus, dass TrägerInnen des HLA-DRB1\*08 Allels überproportional häufig von einer schweren COVID-19 Erkrankung betroffen waren und eine signifikant erhöhte Mortalität in Folge der Erkrankung aufwiesen. Zwar ist die Frequenz des HLA-DRB1\*08 Allels mit etwa 5% in Österreich eher niedrig, jedoch ist diese Studie dennoch von besonderer Bedeutung, da die AutorInnen in in silico Experimenten beweisen konnten, dass

HLA-DRB1\*08 kaum an SARS-CoV-2 Peptide mit hoher Affinität binden kann und die Aktivierung der SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellantwort somit stark eingeschränkt ist [2]. In einer weiteren epidemiologischen Studie konnte ein US-amerikanisches/japanisches Forschungsteam mit HLA-C\*05 ein weiteres Risikoallel identifizieren, welches ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Mortalität in COVID-19 PatientInnen assoziiert war. Die Autoren fanden heraus, dass ein 1% Anstieg in der HLA-C\*05 Allelfrequenz mit einem Anstieg von 44 COVID-19 assoziierten Toten pro einer Million EinwohnerInnen assoziiert ist [3]. Die AutorInnen lieferten somit eine plausible (Teil-)Erklärung über regional unterschiedliche COVID-19 assoziierten Mortalitätsraten. HLA-C bindet an den Rezeptor KIR2DS4fl, der nahezu ausschließlich auf Natürlichen Killer (NK) Zellen exprimiert ist.

NK Zellen sind Teil des angeborenen Immunsystems und erzeugen durch ihre hohe Zytotoxizität eine frühe SARS-CoV-2-spezifische Immunantwort. Am Zentrum für Virologie befassen wir uns schon seit einigen Jahren mit antiviralen NK-Zell Antworten, und konnten zeigen, dass auch das Risiko einer schweren COVID-19 Erkrankung signifikant von der Expression eines aktivierenden NK Zellrezeptors, dem NKG2C, abhängt [4]. Das KLRC2 Gen, das für den NKG2C Rezeptor kodiert, ist natürlicherweise in bis zu 40% der österreichischen Bevölkerung teilweise oder vollständig deletiert, was mit einer verringerten oder sogar fehlenden Expression des NKG2C Rezeptors einhergeht. Dementsprechend waren PatientInnen, die aufgrund eines schweren COVID-19 Verlaufs hospitalisiert wurden, signifikant häufiger TrägerInnen dieser heterozygoten oder homozygoten KLRC2 Gendeletion. Bei PatientInnen mit einem leichten Krankheitsverlauf dominierte hingegen das Wildtyp KLRC2 Allel, das eine hohe Expression des NKG2C Rezeptors auf NK Zellen bewirkt. Diese Erkenntnisse zeigen eindrücklich, dass eine eingeschränkte NK-Zellantwort, wie hier durch einen fehlenden aktivierenden NK-Zellrezeptor, ein erhöhtes Risiko für schwere COVID-19 Verläufe darstellt.

In der aktuellen Forschung besteht ein großes Interesse an genetischen Risikofaktoren für schwere COVID-19 Verläufe, da damit die Hoffnung

verbunden ist, mögliche RisikopatientInnen zu identifizieren. Allerdings kann noch nicht eingeschätzt werden, welchen Anteil die genetische Prädisposition, neben Vorerkrankungen und weiteren Risikofaktoren, wie Alter oder Geschlecht, dabei haben. Weitere, prospektive Studien sind daher notwendig, um unter Einbeziehung möglichst vieler potentieller genetischer Risikofaktoren ein individuelles Risikoprofil für schwere COVID-19 Erkrankungen zu definieren.

1. Ellinghaus, D., et al., Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, 2020.
2. Amoroso, A., et al., HLA and ABO Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation*, 2021. 105(1): p. 193-200.
3. Sakuraba, A., H. Haider, and T. Sato, Population Difference in Allele Frequency of HLA-C\*05 and Its Correlation with COVID-19 Mortality. *Viruses*, 2020. 12(11).
4. Vietzen, H., et al., Deletion of the NKG2C receptor encoding KLRC2 gene and HLA-E variants are risk factors for severe COVID-19. *Genet Med*, 2021: p. 1-5.