

## Zmena expresie génov spojených s imunitnou odpoveďou u pacientov s COVID-19

Klaudia Babišová, Patrik Krumpolec, Michaela Hýblová, Gabriel Minárik  
MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., Nitra

COVID-19 je multiorgánové ochorenie, ktoré je od vypuknutia pandémie subjektom mnohých štúdií. Klinická manifestácia má široké spektrum príznakov od asymptomatického priebehu až po ťažký priebeh, s hlavnými rizikovými faktormi ako vyšší vek a komorbidita. Pochopenie interakcií medzi hosťiteľom a vírusom môže poskytnúť pohľad na nové potenciálne terapeutické ciele v prevencii a liečbe týchto infekcií. Transkriptomová analýza je účinný nástroj na identifikáciu imunitnej odpovede hosťiteľa po napadnutí vírusom SARS-CoV-2. Umožnila identifikovať zmeny v expresii génov a dysregulované dráhy zapojené do aktivácie imunitných buniek. Niekoľko štúdií identifikovalo miRNA a zmeny v ich expresii ako faktor ovplyvňujúci priebeh COVID-19. Rovnako aj defenzíny ako kľúčové komponenty vrodenej imunity majú zmenenú expresiu počas infekcie SARS-CoV-2. Niektoré zmeny v expresii genov sú však vekovo a pohlavne špecifické.

**Kľúčové slová:** SARS-CoV-2, expresia, cytokíny, miRNA, defenzíny

### Altered expression of genes associated with the immune response in patients with COVID-19

COVID-19 is a multi-organ disease that has been the subject of many studies since its outbreak. The clinical manifestation has a broad spectrum from asymptomatic to severe, with older age and comorbidity being the main risk factors. Understanding host-virus interactions may provide insight into new potential therapeutic targets in preventing and treating these infections. Transcriptome analysis is a powerful tool to identify the host's immune response after SARS-CoV-2 infection. Studies identified changes in gene expression and dysregulated pathways involved in immune cell activation. Several studies have identified miRNAs and changes in their expression as a factor affecting the course of COVID-19. Likewise, defensins, as crucial components of innate immunity, have differential expression during SARS-CoV-2 infection. However, some changes in gene expression during COVID-19 are age-specific and sex-specific.

**Keywords:** SARS-CoV-2, expression, cytokines, miRNA, defensins

NewsLab, 2023; roč. 14 (1): 45 – 48

### Úvod

Pandémia COVID-19 spôsobená vírusom SARS-CoV-2 spôsobila veľké preťaženie zdravotného systému po celom svete. Vírus SARS-CoV-2 je jednovláknový RNA vírus s pozitívnu polaritou RNA. Jeho genóm obsahuje minimálne 9 otvorených čítacích rámcov a 4 štruktúrne proteíny. Počiatočné kroky infekcie zahŕňajú väzbu povrchového proteínu S na bunkový receptor ACE-2 (angiotenzín konvertujúci enzým 2). Na samotné naviazanie S-proteínu na ACE-2 receptor je potrebná aktivácia S-proteínu hosťiteľskou bunkovou serín proteázou TMPRSS2. Uzavretá forma S proteínu sa stáva otvorenou a prístupnou pre ACE-2 receptor<sup>(1)</sup>. ACE-2 je lokalizovaný v mnohých bunkách a tkanivách, ako je srdce, obličky, črevný trakt, žľazník, semenníky a, čo je najdôležitejšie, v epiteli dýchacích ciest v nose, ústach a pľúcach. V pľúcach je silne exprimovaný v pneumocytoch v alveolách<sup>(2)</sup>. Infekcia SARS-CoV-2 má u pacientov rôzne druhy prejavu, od asymptomatického až po ťažký prejav spojený s hospitalizáciou. Symptómy sa líšia od pacienta k pacientovi a závisia od rôznych faktorov, ako je vek, pohlavie, krvná skupina a ďalšie komorbidity. Niekoľko znakov infekcie SARS-CoV-2 skomplikovalo efektívnu klinickú liečbu, napr. zmena dĺžky trvania inkubačnej lehoty zo 4-5 dní dokonca aj na 8 – 27 dní, vírusová

latencia v hosťiteľovi a taktiež prítomnosť SARS-CoV-2 u klinicky zotavených pacientov<sup>(3)</sup>. SARS-CoV-2 inhibíciou kľúčových hosťiteľských proteínov modifikuje bunkové procesy, ktoré majú za následok aktiváciu antivírusových dráh, ako aj zlepšenie transkripcie a translácie vlastných proteínov<sup>(4)</sup>. Pre lepšie pochopenie interakcií medzi hosťiteľom a vírusom počas infekcie SARS-CoV-2 hrá dôležitú úlohu zmena v transkripcii génov u hosťiteľa.

### Cytokíny a chemokíny

Cytokíny majú dôležitú úlohu v reakcii na infekciu koronavírusom. Pacienti s COVID-19 vykazovali vyššiu signalizáciu interferónu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) v porovnaní s pacientmi s pneumóniou bez COVID-19, čo poukazuje na IFN- $\gamma$  ako jeden z počiatočných signálov pri infekcii SARS-CoV-2<sup>(5)</sup>. Gény kódujúce prozápalové cytokíny (*IL12B*, *IL15*, *IL6*, *IL12A* a *IL1B*) a chemokíny (*CXCL9*, *CXCL11* a *CXCL10*) mali zníženú expresiu u COVID-19 pacientov. Nadmerná aktivácia prozápalových cytokínov a znížená expresia určitých génov stimulujujúcich interferón (*IFNA1*, *APOBEC3G*, *FADD*) môže byť asociovaná s ťažkým priebehom COVID-19<sup>(6)</sup>. Počas infekcie SARS-CoV-2 bola zaznamenaná zvýšená hladina prozápalových cytokínov, nazývaná aj „cytokínová búrka“. Cytokínová



mať za následok zvýšenú kolonizáciu dýchacích ciest baktériami vedúcu k zápalu pľúc.

### Rozdiely v transkripčnom profile u mužov a u žien

Epidemiologické štúdie z rôznych častí sveta naznačujú, že pravdepodobnosť nakazenia SARS-CoV-2 je takmer rovnaká pre mužov aj ženy, avšak poukazujú na vyššiu chorobnosť a úmrtnosť mužov<sup>(14)</sup>. Muži majú vyššiu expresiu ACE2 a TMPRSS2, čo pomáha zvýšenej náchylnosti na infekciu SARS-CoV-2. Orgánom s najvyššou expresiou ACE2 a TMPRSS2 sú obličky<sup>(15)</sup>. Ženy vykazujú vyššiu expresiu INF génov a génov komplementu C2, C3, C9 a CRP (obrázok 1), na rozdiel od mužov, ktorí majú zvýšenú expresiu génov pre prozápalový cytokín Th17 a vyššiu bazálnu expresiu chemokínov CXCL8, CXCL14, CXCL2 a cytokínov IL2, IL3 a IL22. Tieto výsledky korelujú aj so zistením, že pacienti s primárnou interferónovou odpoveďou majú lepšiu prognózu COVID-19 ako pacienti s masívnou aktiváciou cytokínov<sup>(16)</sup>.

### Rozdiely v transkripčnom profile založené na veku

Analýza vzoriek pacientov s COVID-19 mladších ako 40 rokov a starších ako 60 rokov poukázala na vekovo špecifické zmeny v expresii niektorých génov. Gény stimulované interferónom, IFIT1, IFIT2 a IFIT3 zodpovedné za inhibíciu virálnych procesov ako replikácia a translácia, boli upregulované vo vzorkách mladých pacientov s COVID-19. U starších pacientov s nízkou vírusovou záťažou bola expresia génov IFIT1 a IFIT2 znížená. Taktiež gén ADAP2, čo je gén stimulovaný interferónom, a proteín kódovaný týmto génom môže byť schopný blokovat vstup niektorých RNA vírusov; TRIM5, ktorý kóduje retrovírusový restričný faktor; a TRIM22 a TRIM38, kódujúce proteíny zapojené vo vrodenej imunite

proti DNA a RNA vírusom, boli významne downregulované vo vzorkách starších pacientov v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou rovnakého veku. Chemokíny, ktoré hrajú dôležitú úlohu vo funkcii imunitného systému, CXCL11, CCL4 a CCL4 a receptor CCR5 exprimovaný T-bunkami a makrofágmi boli takisto významne downregulované vo vzorkách starších pacientov v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou rovnakého veku. Znížená expresia týchto génov môže mať za následok nerozpoznanie vírusu hosťiteľskými bunkami, čo môže viesť k závažnejšiemu priebehu COVID-19 u starších pacientov. Naopak, u mladých pacientov boli tieto chemokíny a receptor upregulované<sup>(17)</sup>.

### Záver

Transkriptómová analýza sa stala jedným z kľúčových nástrojov na pochopenie interakcie hosťiteľa a vírusu SARS-CoV-2 a molekulárnych mechanizmov, ktoré stoja za patogenézou COVID-19. Počas ochorenia COVID-19 sú gény v bunkách rozdielne exprimované v porovnaní so zdravým stavom. Najčastejšie sú rozdielne exprimované gény imunitného systému a dráhy spojené s vrodenuou imunitnou odpoveďou. Rozdielne exprimované gény sú aj medzi pohlaviami a rôznymi vekovými kategóriami. Tieto zmeny v expresii môžu byť jedným z vysvetlení, prečo majú ženy a mladší ľudia lepšiu prognózu pri ochorení COVID-19.

### Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Závažné civilizačné choroby a COVID-19, ITMS: 313011AVH7, spolufinancovaný Európskym fondom regionálneho rozvoja.

### LITERATÚRA

1. Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 2020; 588(7837), 327-330. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>
2. Wang Y, Wang Y, Luo W, et al. A comprehensive investigation of the mrna and protein level of ace2, the putative receptor of sars-cov-2, in human tissues and blood cells. *International Journal of Medical Sciences* 2020; 17(11), 1522-1531. <https://doi.org/10.7150/ijms.46695>
3. Islam ABMMK, Khan MAAK, Ahmed R, et al. Transcriptome of nasopharyngeal samples from COVID-19 patients and a comparative analysis with other SARS-CoV-2 infection models reveal disparate host responses against SARS-CoV-2. *Journal of Translational Medicine* 2021; 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02695-0>
4. Cavalcante LTde F, da Fonseca GC, Amado Leon L A, et al. Buffy Coat Transcriptomic Analysis Reveals Alterations in Host Cell Protein Synthesis and Cell Cycle in Severe COVID-19 Patients. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(21). <https://doi.org/10.3390/ijms232113588>
5. Zhang H, Ai JW, Yang W, et al. Metatranscriptomic Characterization of Coronavirus Disease 2019 Identified a Host Transcriptional Classifier Associated with Immune Signaling. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(3), 376-385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa663>
6. Li S, Duan X, Li Y, et al. (2021). Differentially expressed immune response genes in COVID-19 patients based on disease severity \*Equal contribution 2021; 13(7). [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
7. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. In *Virology Journal* 2022; 19(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>

8. Alqutami F, Senok A, & Hachim M. (2021). COVID-19 Transcriptomic Atlas: A Comprehensive Analysis of COVID-19 Related Transcriptomics Datasets. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.755222>
9. Xu G, Qi F, Li H, et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Discovery* 2020; 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00225-2>
10. Wang Y, Zhu X, Jiang X-M, et al. (2021). ARTICLE Decreased inhibition of exosomal miRNAs on SARS-CoV-2 replication underlies poor outcomes in elderly people and diabetic patients. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00716-y>
11. Mitchell MI, Ben-Dov IZ, Liu C, et al. (2021). Extracellular Vesicle Capture by AnTibody of Choice and Enzymatic Release (EV-CATCHER): A customizable purification assay designed for small-RNA biomarker identification and evaluation of circulating small-EVs Masood Kamali-Moghaddam. <https://doi.org/10.1002/jev2.12110>
12. Idris MM, Banu S, Siva AB, & Nagaraj R. (n.d.). Downregulation of Defensin genes in SARS-CoV-2 infection. <https://doi.org/10.1101/2020.09.21.20195537>
13. Tran D, Tran P, Roberts K, et al. Microbicidal Properties and Cytocidal Selectivity of Rhesus Macaque Theta Defensins. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 2008; 52(3), 944-953. <https://doi.org/10.1128/AAC.01090-07>
14. Bwire GM. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020; 2, 874-876. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w/Published>
15. Sun M, Shankar R, Ko M, et al. Sex differences in viral entry protein expression and host transcript responses to SARS-CoV-2 Meng-

ying Sun Michigan State University 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100914/v2>

16. Liu T, Balzano-Nogueira L, Lleo A, & Conesa A. Transcriptional differences for covid-19 disease map genes between males and females indicate a different basal immunophenotype relevant to the disease. *Genes* 2020; 11(12): 1-14. <https://doi.org/10.3390/genes11121447>

17. Singh K, Chen Y C, Hassanzadeh S, et al. Network Analysis and Transcriptome Profiling Identify Autophagic and Mitochondrial Dysfunctions in SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Genetics* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.599261>

---

**Mgr. Klaudia Babišová**

**MEDIREX GROUP ACADEMY. n. o.**

Novozámocká 1/67, 949 05 Nitra

e-mail: [klaudia.babisova@medirexgroupacademy.sk](mailto:klaudia.babisova@medirexgroupacademy.sk)