

Humane genetica van Covid-19

Oproep tot deelname aan COVID Human Genetic Effort

Andr s Spaan

Met het verspreiden van SARS-CoV-2 over de wereld, het gebrek aan een bewezen effectieve behandeling, en het lange traject tot de ontwikkeling van een effectief vaccin is een urgente behoefte ontstaan de pathofysiologie van Covid-19 te doorgronden. Hierbij is het van maatschappelijk belang zoveel mogelijk te leren van iedere individuele patiënt. In dit artikel zal ik

- toelichten waarom inzicht in de humane genetica van infectieziekten bijzonder relevant is in de context van Covid-19;
- u oproepen bij te dragen, om zo uiteindelijk de kennis te vergroten.

Hoewel demografische factoren van invloed zijn op de ziektelast, wordt geschat dat minder dan 5 procent van de bevestigde Covid-19-gevallen een levensbedreigend beloop kent [1]. De totale mortaliteit ligt rond 1,5 procent, maar is logischerwijs hoger binnen de groep IC-behoeftege patiënten. Voor zover nu bekend heeft slechts 58 procent van de levensbedreigend zieke patiënten een onderliggende aandoening [2]. Terwijl levensbedreigende infecties relatief vaak voorkomen bij ouderen, treedt 49 procent van deze infecties op bij personen jonger dan 65 jaar en 18 procent bij personen van jonger dan 49 jaar [2]. Samenvattend treft dus een aanmerkelijk deel van levensbedreigende Covid-19-infecties voorheen gezonde individuen van relatief jonge leeftijd.

Monogenetische deficiënties van het immuunsysteem

Levensbedreigende infecties bij anderszins gezonde mensen kunnen worden veroorzaakt door aangeboren monogenetische (*monogenic*) deficiënties van het immuunsysteem. De algemene theorie van humane genetica van infectieziekten voorspelt dat humaan-genetische variaties de interindividuele variabiliteit verklaren in het beloop

van een infectie [3,4]. Voor levensbedreigende influenzavirusinfecties bijvoorbeeld is inderdaad een aantal aan elkaar gerelateerde genetische etiologieën beschreven (humane *IRF7*-, *IRF9*-, en *TLR3*-deficiëntie) [5-7]. Een *minor allele* voor *IFITM3* (onderdeel van een functioneel gerelateerd regulatorisch systeem) was oververtegenwoordigd in een cohort gehospitaliseerde patiënten met H1N1/09-influenzavirusinfecties [8].

In tegenstelling tot wat geldt voor veel andere pathogenen is de wereldbevolking nooit eerder als geheel blootgesteld aan SARS-CoV-2. Levensbedreigende Covid-19 kan daarom, ten minste bij sommige individuen zonder onderliggende comorbiditeit, het gevolg zijn van aangeboren monogenetische ziekten van het immuunsysteem. Zonder inzicht in de humane genetica van Covid-19 zullen we nooit begrijpen waarom de ene patiënt op de IC belandt, terwijl de andere schijnbaar asymptomatisch is. Daarnaast is fundamenteel begrip van ernstige ziekte essentieel om een rationele behandelstrategie te kunnen ontwikkelen. Pathofysiologische kennis vergaard uit onderzoek naar de genetische predispositie tot levensbedreigende Covid-19 zal immers kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van een routekaart naar een dergelijke strategie.

Science for the benefit of humanity

COVID Human Genetic Effort (www.covidhge.com) is een internationaal consortium, opgericht om oorzakelijke humane genetische variaties, zeldzaam of veelvoorkomend, te bestuderen.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, The Rockefeller University, New York, USA, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, dr. A.N. Spaan, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: a.n.spaan@umcutrecht.nl.

Essentieel hierbij is dat het niet alleen gaat om het leggen van verbanden (zoals bij onderzoek van genetische associaties), maar ook en vooral om het diepgaand analyseren van de moleculaire, cellulaire, en immunologische mechanismen die bepalend zijn voor de predispositie tot levensbedreigende ziekte. Het consortium beschikt over een ongeëvenaarde infrastructuur en pijplijn die het mogelijk maken op zeer korte termijn tot tastbare resultaten te komen.

In de afgelopen weken hebben we helaas allemaal gezien dat ook in Nederland voorheen gezonde, relatief jonge mensen levensbedreigend worden getroffen door Covid-19. Omdat het UMC Utrecht ernaar streeft van elke Covid-19-patiënt te leren, om de behandeling van deze ziekte te verbeteren, zal het UMC Utrecht deelnemen aan COVID Human Genetic Effort. Nadrukkelijk zijn ook andere Nederlandse centra buitengewoon welkom zich aan te sluiten. Ieder mens telt, en iedere patiënt telt: *science for the benefit of humanity*. De coördinatie vanuit Nederland voor COVID Human Genetic Effort vindt plaats vanuit het UMC Utrecht. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met ondergetekende:

Dr. A.N. Spaan, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Afdeling Medische Microbiologie en The Rockefeller University, New York, USA, St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases. Correspondentieadres: a.n.spaan@umcutrecht.nl.

Referenties

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.

2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Casanova JL. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(51):E7118-27.
4. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(51):E7128-37.
5. Ciancanelli MJ, Huang SXL, Luthra P, et al. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015;348(6233):448-53.
6. Hernandez N, Melki I, Jing H, et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med*. 2018;215(10):2567-85.
7. Lim HK, Huang SXL, Chen J, et al. Severe influenza pneumonitis in children with inherited TLR3 deficiency. *J Exp Med*. 2019;216(9):2038-56.
8. Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature*. 2012;484(7395):519-23.

