

# 透過基因醫學研究找尋重症新型冠狀病毒疾病的易感者

文 / 鄭博仁 陳志榮\* 林奕延\*

長庚醫療財團法人 基因醫學中心 兒童感染科\*

## 前言

2019新型冠狀病毒疾病 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) 疫情全球肆虐，科學家對這個新型冠狀病毒的特性從起初的捉摸不定，莫衷一是；到現在的愈趨了解，輪廓清晰。

某些族群，老年人、慢性病病人罹患新冠肺炎後，死亡率偏高<sup>(1,2)</sup>；但，亦有年輕健康個案，罹病後卻仍慘遭不幸<sup>(3,4)</sup>；相對的，有些人卻百毒不侵似的，感染COVID-19後不表現出些微症狀，並成為「無症狀的超級傳播者」(asymptomatic carriers)<sup>(5)</sup>。醫學界認為新冠病毒對宿主產生的疾病嚴重度差異，除了年齡、併發症外，感染者所接受的病毒量（如重覆曝露的醫護人員），和感染者本身的基因易感性 (genetic susceptibility) 更息息相關<sup>(6,7)</sup>。

## 人體宿命基因對新冠病毒之天敵

人類成為病毒入侵後的宿主，人體基因可決定病毒感染後疾病嚴重度的現象，其實早有先例可循。中樞神經細胞的TLR3 (toll-like receptor 3) 受體基因發生變異的兒童，感染單純疱疹病毒 (herpes simple virus) 後，容易導致嚴重的單純疱疹腦炎 (herpes simplex encephalitis)<sup>(8)</sup>。相反的，人體內的細胞CCR5 (chemokine receptor 5) 受體基因發生突變，則較不易受到HIV (human immunodeficiency virus) 病毒的侵犯<sup>(9)</sup>。

據此，科學界也積極地想找到可以導致新冠病毒更容易讓人致病，或讓人更有抵抗力的變異基因。目前的線索包括：

1. 尋找影響新冠病毒進入人體細胞的第2型血管收縮素轉化酶ACE2 (angiotensin converting enzyme-2) 基因變異。芬蘭赫爾辛基大學分子醫學中心Andrea Ganna教授啟動了一個國際「COVID-19宿主基因研究」合作計劃，將針對全球不同程度感染的新冠肺炎病人進行基因分析。
2. 尋找影響人體對新冠病毒免疫反應的人類白血球抗原HLA (human leukocyte antigen) 基因的變異，這也是COVID-19宿主基因研究計劃之一。美國史坦福大學團隊利用英國的生物銀行(UK Biobank) 基因庫，將進一步找出人類對新冠肺炎的保護基因。迄今，全球已經有超過90個基因研究核心實驗室投入此一測序分析領域。
3. 常見的基因表現型 (phenotype) 研究：中國南方科技大學研究發現，帶O型血型者對新冠肺炎的抵抗力最強，相對的，A血型者感染新冠肺炎的風險較大，而且容易成為重症病人<sup>(10)</sup>。史坦福大學的研究也證實此一事實。

## 基因變異標註新冠肺炎易染者

義大利研究團隊已找到幾個可以預測干擾ACE2蛋白裂解和穩定性的基因變異點，p.Asn720Asp、p.Lys26Arg、p.Gly211Arg和阻擋新冠病毒凸起蛋白和ACE2結合的基因變異點p.Trp69Cys。

最近，全球最頂尖的小兒感染症遺傳學家，美國洛克菲勒大學霍華德·休斯醫學研究所的Jean-Laurent Casanova教授也開始投入

COVID-19重症病人免疫缺陷的基因研究。他的研究團隊在以往已經發現了幾種可能導致重度感染症的先天性免疫缺失（inborn errors of immunity）；包括IRF7(interferon regulatory factor 7)基因缺陷者容易罹患重度流感(influenza)<sup>(11)</sup>，IL-17(interleukin 17)免疫基因缺陷者與罕見的慢性黏膜皮膚念珠球菌感染(chronic mucocutaneous candidiasis)相關<sup>(12)</sup>，TLR3基因變異導致兒童及單純疱疹腦炎，以及CARD9基因變異導致侵入性的黴菌感染症<sup>(13)</sup>。

致病原-疾病-宿主基因研究，除了找到了人體內的重度感染症預測基因(predictive gene)外，同時，也提供了預防病原入侵及治療重症疾病的對策。Casanova教授研究團隊發現了第一個導致兒童結核病重症個案的IFN- $\gamma$  (interferon gamma)單基因免疫缺失，此一發現進一步定義了宿主防禦基因在人類賴以生存和受到自然選擇的大自然生態系統中的功能；而尋找到人體免疫防禦系統的單基因缺口也具有更深遠的臨床意義。面對傳染病大流行或罕見的重度感染症，這為全球許多家庭及個案提供分子診斷和遺傳諮詢服務的基礎，以及恢復其先天免疫缺陷的治療機會。例如，IFN- $\gamma$ 免疫缺失的兒童結核病重症病人可以從IFN- $\gamma$ 的治療藥物研發而受益。

基因易感性研究除了提供COVID-19感染後疾病嚴重度的預測外，對新冠病毒疫苗的研發及應用也有重大意義。許多研究已經發現疫苗有效性與接種者的基因易感性有明確相關。最明顯的例子就是輪狀病原腸炎(rotavirus enteritis)與組織血型抗原(histo-blood group antigen, HBGA)的關聯性。長庚醫院兒童感染科的研究發現台灣兒童帶HBGA分泌基因型(secretor genotype)者較帶HBGA弱分泌基因型(weak-secretor genotype)者罹患輪狀病毒腸炎風險高達28.6倍；而帶Lewis陽性基因型(Lewis-positive genotype)者的罹病風險為帶Lewis陰性基因型(Lewis-negative genotype)者的16.8倍<sup>(14)</sup>。HBGA基因型也是造成非洲兒童接種輪狀病毒疫苗(rotavirus vaccine)後效果不佳的原因之一<sup>(15)</sup>。

## AI大數據將為新冠病揭秘

雖然，尋找COVID-19重症易感基因是一項漫長艱辛、深賦意義而值得期待的工程，然而面對嚴峻的疫情卻顯得緩不濟急。在導致人體內的COVID-19免疫系統漏洞的單基因缺陷尚未完全被揭露之前；基因大數據分析似乎可以先用來預測那些人較有可能成為重症COVID-19的易染者。

全球規模最大的個人化基因分析公司23andMe，於2020年4月6日宣佈將運用將近一千萬筆的基因數據庫，從人類基因體(genome)中的60萬個多態性單核苷酸(single nucleotide polymorphism, SNP)中找尋出COVID-19的易染基因位點。冰島的DeCODE基因公司亦在冰島政府的許可下將運用已掌握的364000筆冰島居民的基因數據庫進行COVID-19相關的人類基因體分析。此外，德國的Hannover醫學院也結合Rascale、Amazon Web Service (AWS)、Bionano Genomics、Genoox等基因數據公司進行COVID-19的人體基因解密研究。夏威夷大學癌症中心分子流行病學研究團隊也和當地的基因檢測公司SelfDecode合作，針對當地的多族裔的ACE2基因變異進行COVID-19相關的致病性基因研究。

迄今已經有幾個和ACE2相關的疾病預測SNP被找到了，這些SNP包括：rs4646127、rs1996225、rs2158082、rs4830974、rs5936011、rs6629110、rs4830983和rs5936029等<sup>(16)</sup>。

## 人類感染新冠病毒的風險評估

人類的ACE2基因位於X染色體上的Xp22.2的位置，共有41116個鹼基（15561033-15602148）。研究顯示與ACE2活性及COVID-19疾病嚴重度相關的SNP有一定的規則可循：帶有較罕見寡核苷酸（A、C、T、G）者，對COVID-19較具抵抗力，也比較傾向不會成為重症病人。由於女性帶有兩個X染色體（男性則是帶一個X，一個Y染色體），碰到罕見保留的機率較高；這也可以用來說明這一波COVID-19疫情，重症女性病人遠遠少於重症男性病人的原

因。

現有的全球基因數據庫，已揭開的人類基因體SNP和COVID-19致病相關性如下：

**ACE2 rs4646127**：此一SNP位點為「G」代表一般的等位基因(allele)，其ACE2正常表現；SNP為「A」代表較罕見的等位基因，ACE2的活性降低，可能是較耐COVID-19的候選SNP。全世界約有四分之一的人擁有至少一個「A」等位基因拷貝。但是，35.2%的女性至少擁有一份，而只有16%的男性擁有。「A」等位基因在歐洲血統(44.1%)的人中更為普遍，而在東亞(1%)血統的人中則甚少。

**ACE2 rs1996225**：此一SNP位點為「T」代表一般的等位基因，其ACE2的表現正常；SNP為「C」代表較罕見的等位基因，ACE2的活性降低，可能是較耐COVID-19的候選SNP。全球超過一半的人至少擁有一份「C」等位基因。但是，89%的女性至少擁有一份，但只有26%的男性擁有。「C」等位基因在歐洲血統的人(71%)中更為普遍，而在東亞血統的人(39%)中則較少。

**ACE2 rs2158082**：此一SNP位點為「A」代表一般的等位基因，其ACE2的正常表現；SNP為「G」代表較罕見的等位基因，ACE2的活性降低，可能是較耐COVID-19的候選SNP。全世界將近四分之一的人至少有一個「G」等位基因拷貝。32%的女性至少擁有一份，但只有16%的男性擁有。「G」等位基因在歐洲血統(59%)人種中更為普遍，而在東亞(1%)或非洲(4%)人種甚少。

**ACE2 rs4830974**：此一SNP位點為「A」代表一般的等位基因，ACE2的活性正常；SNP為「G」代表較罕見的等位基因。ACE2活性降低，可能是較耐COVID-19的候選SNP。全世界約36%的人至少擁有一份「G」等位基因。47%的女性至少擁有一份拷貝，但只有25%的男性擁有。「G」等位基因在歐洲血統(59%)人種較普遍，而在東亞血統(10%)人種則較少。

## 結語

COVID-19疫情仍在全球繼續蔓延，似乎尚

未能看到盡頭。台灣面對此一波新興感染症疫情，在行政院中央疫情指揮中心的領導下，完封了病毒入侵台灣社區，成為全世界的防疫典範及標竿。同時，在中央政府跨部會協調合作下，台灣也提出了積極發展後新冠肺炎時代的生醫科技產業策略，包括：病毒血清學檢測、病毒抗體檢測、快篩試劑、疫苗、藥物；而宿主基因體研究可望能讓台灣的後新冠生醫科技研發產業鏈更加完整。

## 參考資料

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-1062.
2. Dietz W, Santos-Burgoa C: Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity* (Silver Spring). 2020/4/1.
3. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, et al.: Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14:125-128.
4. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al.: Persons evaluated for 2019 novel coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166-170.
5. Bai Y, Yao L, Wei T, et al.: Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 21:e202565.
6. Yousefzadegan S, Rezaei N.: Case report: Death due to novel coronavirus disease (COVID-19) in three brothers. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102:1203-1204.
7. Hussain M, Jabeen N, Raza F, et al.: Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol* 2020; 24: 221-225.
8. Sironi M, Peri AM, Cagliani R, et al.: TLR3 mutations in adult patients with herpes simplex virus and varicella-zoster virus encephalitis. *J Infect Dis* 2017 ;215:1430-1434.
9. Mueller A, Strange PG: The chemokine receptor,

- CCR5. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 35-38.
10. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility; preprints from medRxiv and bioRxiv: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2>. accessed 2020/4/15.
  11. Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P, et al.: Infectious disease, life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science* 2015; 348:448-453.
  12. Li J, Casanova JL, Puel A: Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 581-589.
  13. Corvilain E, Casanova JL, Puel A: Inherited CARD9 deficiency: Invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. *J Clin Immunol* 2018; 38: 656-693.
  14. Yang TA, Hou JY, Huang YC, et al.: Genetic susceptibility to rotavirus gastroenteritis and vaccine effectiveness in Taiwanese children. *Sci Rep* 2017; 7: 6412.
  15. Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, et al.: Both Lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1567-1573.
  16. Cao Y, Li L, Feng Z, et al.: Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11.