

## บทบรรณาธิการ

### HLA and COVID-19

ดวงตะวัน ธรรมมาณีพานนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

#### บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ 2019 หรือที่นิยมเรียกว่า COVID-19 เป็นโรคที่สามารถก่อให้เกิดอาการทางเดินหายใจแบบรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) นับตั้งแต่มีการระบาดครั้งแรกในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 จนถึงปัจจุบัน (19 มิถุนายน พ.ศ. 2564) มีรายงานจำนวนผู้ติดเชื้อทั่วโลกมากกว่า 177 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตมากกว่า 3.8 ล้านคน<sup>1</sup> การเกิดอาการและความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ประมาณร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยติดเชื้อมีอาการเพียงเล็กน้อย (ไม่มีอาการปอดอักเสบหรือปอดอักเสบเล็กน้อย)<sup>2</sup> ในขณะที่ผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 15-20 มีอาการของโรครุนแรง อาจเกิดการหายใจล้มเหลว ภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ (multi-organ failure) และพายุไซโตไคน์ (cytokine storm) ซึ่งเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง<sup>3</sup>

กลไกระดับโมเลกุลที่อธิบายความแตกต่างของการติดเชื้อและอาการแสดงในผู้ป่วยที่หลากหลายยังอยู่ในขั้นการศึกษาวิจัย ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน หนึ่งในปัจจัยที่อาจมีส่วนสำคัญคือพันธุกรรมของผู้ติดเชื้อ โดยกลุ่มยีน Human Leukocyte Antigen (HLA) เป็นกลุ่มยีนที่ได้รับความสนใจและมีหลายงานวิจัยศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA กับโรค COVID-19 เนื่องจากกลุ่มยีน HLA มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ เมื่อไวรัสเข้าไปในเซลล์จะเกิดการสร้างโปรตีนของไวรัส โปรตีนของไวรัสจะถูกตัดเป็นเปปไทด์สายสั้นๆ เพื่อจับกับโมเลกุล HLA และถูกนำเสนอบนผิวเซลล์เพื่อกระตุ้น CD8<sup>+</sup> T lymphocyte และเกิดการสร้าง CD8<sup>+</sup> T lymphocyte ที่จำเพาะต่อไวรัสขึ้น ดังนั้นโมเลกุล HLA จึงเป็นส่วนสำคัญในการสร้างภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อไวรัส SARS-CoV-2 นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า อัลลีล HLA มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคติดเชื้อในหลายโรค เช่น การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA กับอุบัติการณ์และความรุนแรงของโรค Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อโคโรนาไวรัสที่มีพันธุกรรมใกล้เคียงกับ SARS-CoV-2 พบว่า HLA-B\*07:03, B\*46:01, DRB1\*03:01 และ DRB1\*12:02 สัมพันธ์กับ susceptibility

ของโรค SARS<sup>4</sup> การศึกษาในกลุ่มผู้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV-1 พบว่า HLA-A2/68:02 supertype และ HLA-DRB1\*01 สัมพันธ์กับความเสียหายต่อการติดเชื้อ HIV-1<sup>5</sup> และ จากการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออกพบว่า HLA-A\*02:07 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคที่รุนแรงเมื่อผู้ป่วยติดเชื้อครั้งที่สอง (secondary infection) ในขณะที่ HLA-B44, B62, B76 และ B77 สัมพันธ์กับการป้องกันไม่ให้เกิดอาการทางคลินิกภายหลังจากการติดเชื้อครั้งที่สอง<sup>6</sup>

#### ความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA และ susceptibility ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA และการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เริ่มด้วยการศึกษาในโมเดลจำลอง (in silico analysis) ของการจับเปปไทด์ไวรัส SARS-CoV-2 และโมเลกุล HLA<sup>7</sup> พบว่า HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03 และ HLA-C\*12:03 เป็นอัลลีลที่นำเสนอ conserved peptide ได้มากที่สุด ผู้ที่มีอัลลีล HLA ในกลุ่มนี้จึงอาจจะมีภูมิคุ้มกันต้าน T cell ต่อไวรัส SARS-CoV-2 ได้ดี ในขณะที่ HLA-A\*25:01, B\*46:01, C\*01:02 เป็นอัลลีลที่นำเสนอเปปไทด์ของไวรัส SARS-CoV-2 ได้จำนวนน้อยที่สุด ซึ่งบ่งว่าผู้ที่มีอัลลีล HLA ที่นำเสนอเปปไทด์ไวรัสได้จำนวนน้อย อาจเป็นกลุ่มผู้ที่มีโอกาสเกิดโรค COVID-19 ได้มากกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาในโมเดลจำลอง ไม่ใช้การศึกษาในผู้ป่วยจริง

ต่อมา Correale และคณะ<sup>8</sup> ได้รายงานการศึกษาทางด้านระบาดวิทยา โดยศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 และอัลลีล HLA ในประเทศอิตาลี พบว่า HLA-B\*44 และ C\*01 มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของ COVID-19 เมื่อวิเคราะห์โดย multiple regression model อีกการศึกษาหนึ่งจากประเทศอิตาลีเช่นเดียวกัน ทำการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือรุนแรงอย่างมากจำนวน 99 ราย วิเคราะห์ความถี่อัลลีล HLA ในกลุ่มผู้ป่วยเปรียบเทียบกับความถี่ในกลุ่มประชากรที่มีสุขภาพดีจำนวน 1,017 คน พบว่า HLA-B\*15:01, DOB1\*06:02 และ B\*27:07 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค COVID-19 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>9</sup>

นอกจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรปแล้ว มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA และการติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยชาวเอเชีย Wang และคณะ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยชาวจีน<sup>10</sup> โดยเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล HLA ในกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 82 ราย กับความถี่ของอัลลีล HLA ในกลุ่มผู้บริจาคไขกระดูกจำนวน 3,548 ราย พบว่า HLA-B\*15:27 และ C\*07:29 มีความถี่สูงในกลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติค่า odd ratio (OR) 3.59 (95% confidence interval (CI) 1.72-7.50,  $p < 0.001$ ) และ odd ratio 130.20 (95%CI: 5.28-3,211,  $p < 0.001$ ) ตามลำดับ บ่งว่าผู้ที่มียัลลีล HLA ดังกล่าวอาจมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

Yung และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนจำนวน 190 ราย<sup>11</sup> เมื่อวิเคราะห์ความถี่ของอัลลีล HLA ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเทียบกับความถี่ของอัลลีล HLA ใน Hong Kong Chinese Cord Blood Registry (HKCCBR) พบว่าความถี่ของ HLA-B\*54:01, B\*56:01 และ B\*56:04 ในกลุ่มผู้ป่วยสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อนำกลุ่มอัลลีลที่อยู่ใน subtype เดียวกันมาวิเคราะห์ พบว่า HLA-B22 serotype มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (OR = 1.71, 95%CI: 1.23-2.38,  $p = 0.002$ ) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการวิเคราะห์โดยใช้ระบบคอมพิวเตอร์ทำนายความสามารถในการจับ (binding affinity) ของอัลลีล HLA กับเปปไทด์ของ SARS-CoV-2<sup>12</sup> โดยพบว่า HLA-B\*54:01, B\*55:01, B\*55:07, B\*55:12 และ B\*56:01 ซึ่งอยู่ใน B22 serotype เป็นอัลลีลในกลุ่มที่มีความสามารถในการจับกับเปปไทด์ของ SARS-CoV-2 น้อยที่สุด ข้อมูลจากสองการศึกษานี้บ่งว่า HLA-B22 serotype น่าจะเป็น susceptibility marker ในการเกิดโรค COVID-19

### ความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA และความรุนแรงของโรค

แม้ว่าจะมีหลายรายงานที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA และความรุนแรงของโรค แต่ผลการศึกษาไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน สาเหตุน่าจะเป็นจากการให้คำนิยามความรุนแรงของโรคที่ต่างกันในแต่ละการศึกษา จากการศึกษาในผู้ป่วย COVID-19 ในอิตาลี และสเปนจำนวน 1,980 ราย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA และความรุนแรงของโรค COVID-19<sup>13</sup> แต่ในการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนจำนวน 332 ราย และแบ่งตามความรุนแรงของโรคเป็น 5 ระดับคือ ไม่มีอาการ อาการเล็กน้อย อาการปานกลาง อาการรุนแรง และอาการวิกฤต คณะผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์ของพันธุกรรมทั้งหมด (whole genome sequencing)<sup>14</sup> พบว่า HLA-A\*11:01 (OR 2.33,  $p = 0.008$ ), B\*51:01 (OR

3.38,  $p = 0.007$ ) และ C\*14:02 (OR 4.75,  $p = 0.003$ ) สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคเนื่องจาก HLA-A\*11:01, B\*51:01 และ C\*14:02 มี linkage disequilibrium ต่อกันและกัน บ่งว่า haplotype A\*11:01-B\*51:01-C\*14:02 น่าจะเป็น haplotype ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ในส่วนของอัลลีล HLA class II นั้น พบว่า 3 อันดับแรกของอัลลีล HLA class II ที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคมามากที่สุดคือ HLA-DRB1\*14:04, DRB1\*01:01 และ DQA1\*01:01<sup>14</sup>

นอกจากการศึกษาความถี่ของอัลลีล HLA แล้ว มีรายงานที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการจับเปปไทด์ (binding affinity) ของอัลลีล HLA กับความรุนแรงของอาการผู้ป่วย จากการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ชาวสเปนที่มีอาการแตกต่างกันจำนวน 45 ราย แบ่งเป็น อาการเล็กน้อย อาการปานกลาง และอาการรุนแรง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยมีจำนวนเปปไทด์ไวรัส SARS-CoV-2 ซึ่งถูกนำเสนอโดยโมเลกุล HLA น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางและที่มีอาการรุนแรง<sup>15</sup> อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งคล้ายกัน เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเปปไทด์ไวรัส SARS-CoV-2 ที่ถูกนำเสนอโดยโมเลกุล HLA และการตายจากโรค COVID-19 ในผู้ป่วยชาวรัสเซียจำนวน 111 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่มี homozygous ของ HLA-A\*01:01 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยอายุน้อย ส่วนผู้ป่วยที่มี homozygous ของ HLA-A\*02:01 หรือ A\*03:01 มีความเสี่ยงต่ำในการเสียชีวิตอายุน้อยจากโรค COVID-19<sup>16</sup> ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาโดย Warren และคณะ<sup>17</sup> ซึ่งพบว่า ผู้ป่วย COVID-19 ที่มี homozygous ของ HLA-A\*02:01 หรือ A\*03:01 ไม่มีอาการรุนแรงและไม่ต้องการได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยหนัก (intensive care unit)

### สรุป

อัลลีล HLA บางอัลลีลมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 และการเกิดความรุนแรงที่แตกต่างของโรค การศึกษาในเชื้อชาติซึ่งแตกต่างกันส่งผลให้ได้รับผลการศึกษาที่แตกต่างกันได้ เนื่องจากความถี่ของอัลลีล HLA มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ นอกจากนี้ สายพันธุ์ต่างๆ ของไวรัส SARS-CoV-2 มีตำแหน่ง mutation ที่แตกต่างกัน ส่งผลต่อความสามารถในการนำเสนอเปปไทด์ไวรัสที่แตกต่าง เป็นหนึ่งในสาเหตุที่อธิบายผลการศึกษาที่แตกต่างกัน ข้อมูลใหม่ๆ ของความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA กับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 จะยังมีการตีพิมพ์เผยแพร่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และจะเป็นข้อมูลสำคัญต่อการรักษาและการออกแบบวัคซีนต่อไปในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization [Internet]. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2021. [Cited 2021 June 19] Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Health*. 2021;8:582932. doi: 10.3389/fpubh.2020.582932.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.
4. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*. 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.
5. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 2000;181:1581-9.
6. Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. *Tissue Antigens*. 2002;60:309-18.
7. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94:e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
8. Correale P, Mutti L, Pentimalli F, Baglio G, Saladino RE, Sileri P, et al. HLA-B\*44 and C\*01 prevalence correlates with Covid19 spreading across Italy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5205. doi: 10.3390/ijms21155205.
9. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID-19 in a group of 99 Italian patients. *HLA*. 2020;96:610-4.
10. Wang W, Zhang W, Zhang J, He J, Zhu F. Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *HLA*. 2020;96:194-6.
11. Yung YL, Cheng CK, Chan HY, Xia JT, Lau KM, Wong RSM, et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. *HLA*. 2021;97:127-32.
12. Barquera R, Collen E, Di D, Buhler S, Teixeira J, Llamas B, et al. Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. *HLA*. 2020;96:277-98.
13. Severe Covid GG, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1522-34.
14. Wang F, Huang S, Gao R, Zhou Y, Lai C, Li Z, et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. *Cell Discov*. 2020;6:83. doi: 10.1038/s41421-020-00231-4.
15. Iturrieta-Zuazo I, Rita CG, Garcia-Soidan A, de Malet Pintos-Fonseca A, Alonso-Alarcon N, Pariente-Rodriguez R, et al. Possible role of HLA class-I genotype in SARS-CoV-2 infection and progression: A pilot study in a cohort of Covid-19 Spanish patients. *Clin Immunol*. 2020;219:108572. doi: 10.1016/j.clim.2020.108572.
16. Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T, Galatenko A, Gordeev I, Vechorko V, et al. Association of HLA Class I genotypes with severity of Coronavirus disease-19. *Front Immunol*. 2021;12:641900. doi: 10.3389/fimmu.2021.641900.
17. Warren RL, Birol I. Retrospective in silico HLA predictions from COVID-19 patients reveal alleles associated with disease prognosis. *medRxiv*. 2020;2020.10.27.20220863. doi: 10.1101/2020.10.27.20220863.

