

پاسخ به درمان ضعیف و وابسته به جنسیت پلی مورفیسم TYK2 rs2304256 در درمان بیماران کووید-۱۹ با اینترفرون بتا-۱ آلفا

زینب چراغی^{۱*} (دانشجوی دکترای تخصصی)، سید علی ضیایی^۱ (دکترای تخصصی)، زهرا فاضلی^۲ (دکترای تخصصی)، عباس قیصوری^۳ (دکترای تخصصی)

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه بیماری های داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

زینب چراغی: dr.cheraqi91@gmail.com

چکیده

هدف: اینترفرون بتا-۱ آلفا، از داروهای حاضر در پروتکل درمانی کووید-۱۹ است که برای درمان علامتی بیماری مالتیپل اسکلروزیس نیز استفاده شده است. در بیماران MS، پلی مورفیسم های TYK2 rs2304256، HLA-DQA1 rs9272105 و rs1448673 با پاسخ به درمان با اینترفرون مرتبط بوده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی ارتباط این پلی مورفیسم ها و پاسخ درمانی به اینترفرون بتا-۱ آلفا در بیماران کُرد مبتلا به کووید-۱۹ است.

مواد و روش ها: ۱۲۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ خفیف در این مطالعه شرکت کردند. شدت علائم بیماران با سیستم امتیازدهی WHO، تعریف شد. بیمارانی که امتیاز آن ها بین ۰-۴ بود وارد مطالعه شدند. به آن ها ۳ دوز داروی رسیژن (44 mcg/vial) (سیناژن، ایران)، یک روز در میان تزریق شد. پاسخ به درمان با تزریق امتیاز قبل و بعد از درمان، محاسبه شد و بیمارانی که حاصل تفریق در آنها کمتر از صفر بود پاسخ دهنده (تعداد = ۷۴) و بیمارانی که بالاتر یا مساوی صفر بود غیر پاسخ دهنده (تعداد = ۵۰) محسوب شدند. ژنوتایپ پلی مورفیسم های rs2304256 و rs9272105 با روش PCR-RFLP و پلی مورفیسم rs1448673 به روش Tetra primer ARMS-PCR تعیین شدند.

یافته ها: ژنوتایپ AG rs9272105 با کاهش پاسخ به درمان همراه بود (مدل هم بارز، OR = 0.37، 95% CI 0.15-0.89، P = 0.027؛ مدل بیش بارز، OR = 0.33، 95% CI 0.14-0.7، P = 0.011). بعد از طبقه بندی نتایج با جنسیت، آقایان با ژنوتایپ CC و AA پلی مورفیسم rs2304256 در مدل بیش بارز، پاسخ بدتری به درمان دادند (OR = 0.16، 95% CI 0.04 - 0.55، P = 0.0094). هم چنین آقایان با ژنوتایپ CC پلی مورفیسم ذکر شده در مدل بارز، (OR = 0.14، 95% CI 0.04 - 0.51، P = 0.0071) پاسخ مشابهی دادند.

نتیجه گیری: پلی مورفیسم های rs2304256 و rs9272105 ممکن است در پاسخ به درمان با رسیژن در بیماران کووید-۱۹ موثر باشند.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، TYK2 rs2304256، HLA-DQA1 rs9272105، rs1448673، IFN β -1a



The Sex-specific effects of *TYK2* rs2304256 polymorphism on the poor response to interferon beta 1-alpha in the COVID-19 patients

Zeynab Cheraghi^{1*} (Ph.D. candidate), Seyed Ali Ziai¹ (Ph.D), Zahra Fazeli² (Ph.D), Abbas Gheisoori³ (Ph.D)

1- Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Zeynab Cheraghi: dr.cheraghi91@gmail.com

Introduction: Interferon beta-1 α , one of the drugs recommended by the World Health Organization in the COVID-19 treatment protocol in early 2020, has been used to manage symptoms in patients with multiple sclerosis (MS). In these patients, *TYK2* rs2304256, HLA-DQA1 rs9272105, and rs1448673 polymorphisms have been associated with treatment response to interferon. The present study evaluates the association of the above polymorphisms and therapeutic response to interferon beta 1-alpha in Kurdish patients affected by COVID-19.

Methods and Materials: 124 mild COVID-19 patients participated in this study. RecigGen® (44 mcg/vial) (CinnaGen Company, Iran) was injected every other day. For this study, individuals with a score between 0-4 before treatment were considered having mild symptoms and were included. Symptom severity was assessed using the WHO scoring system, and the effectiveness of treatment was measured by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. A difference of < 0 was considered a responder ($n = 74$), whereas a difference of ≥ 0 was defined as a non-responder ($n = 50$). Subsequently, the genotype of rs2304256 and rs9272105 was determined using the PCR-RFLP method. The rs1448673 polymorphism was also genotyped using the Tetra primer ARMS-PCR.

Results: The rs9272105 AG genotype decreased response to RecigGen (codominant model, OR = 0.37, 95% CI 0.15-0.89, $P = 0.027$; overdominant model, OR = 0.33, 95% CI 0.14-0.79, $P = 0.011$). After stratification by sex, male rs2304256 CC and AA patients responded less to treatment in the overdominant model (OR = 0.16, 95% CI 0.04 - 0.55, $P = 0.0094$). Also, in the dominant model, male rs2304256 CC patients responded poorly (OR = 0.14, 95% CI 0.04 - 0.51, $P = 0.0071$), and females with rs2304256 AC and AA genotypes were less responsive (OR = 0.24, 95% CI 0.07 - 0.76, $P = 0.0071$).

Conclusions: The rs2304256 and rs9272105 polymorphisms could be effective in response to IFN β -1a treatment in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, *TYK2* rs2304256, HLA-DQA1 rs9272105, rs1448673, IFN β -1a

