

## Progetti innovativi per le malattie rare

### **Mutazioni rare nel recettore Toll-like 7 causano COVID-19 grave nei maschi**

Chiara Fallerini<sup>1,2</sup>, Sergio Daga<sup>1,2</sup>, Stefania Mantovani<sup>3</sup>, Nicola Picchiotti<sup>4,5</sup>, Daniela Francisci<sup>6,7</sup>, Francesco Paciosi<sup>6,7</sup>, Elisabetta Schiaroli<sup>6</sup>, Margherita Baldassarri<sup>1,2</sup>, Francesca Fava<sup>1,2,8</sup>, Maria Palmieri<sup>1,2</sup>, Serena Ludovisi<sup>3,9</sup>, Francesco Castelli<sup>10</sup>, Eugenia Quiros-Roldan<sup>10</sup>, Massimo Vaghi<sup>11</sup>, Stefano Rusconi<sup>12,13</sup>, Matteo Siano<sup>13</sup>, Maria Bandini<sup>14</sup>, Ottavia Spiga<sup>15</sup>, Katia Capitani<sup>1,16</sup>, Simone Furini<sup>2</sup>, Francesca Mari<sup>1,2,8</sup>, GEN-COVID Multicenter Study, Alessandra Renieri<sup>1,2,8^</sup>, Mario U. Mondelli<sup>3,9</sup>, Elisa Frullanti<sup>1,2</sup>

1. Medical Genetics, University of Siena, Italy
2. Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Italy
3. Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medical Sciences and Infectious Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
4. Department of Mathematics, University of Pavia, Pavia, Italy
5. University of Siena, DIISM-SAILAB, Siena, Italy
6. Infectious Diseases Clinic, Department of Medicine 2, Azienda Ospedaliera di Perugia and University of Perugia, Santa Maria Hospital, Perugia, Italy
7. Infectious Diseases Clinic, "Santa Maria" Hospital, University of Perugia, Perugia, Italy
8. Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Italy
9. Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Italy
10. Department of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia and ASST Spedali Civili Hospital, Brescia, Italy
11. Chirurgia Vascolare, Ospedale Maggiore di Crema, Italy
12. III Infectious Diseases Unit, ASST-FBF-Sacco, Milan, Italy
13. Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, University of Milan, Milan, Italy
14. Department of Preventive Medicine, Azienda USL Toscana Sud Est, Italy
15. Department of Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena, Siena 53100, Italy
16. Molecular Mechanisms of Oncogenesis, ISPRO Core Research Laboratory (CRL), Firenze, Italy

### **Abstract**

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), una malattia sistemica potenzialmente grave causata dal coronavirus SARS-CoV-2, è caratterizzata da una presentazione fenotipica altamente eterogenea, con la grande maggioranza degli individui infetti che manifestano solo sintomi lievi o assenti. Tuttavia, i casi gravi possono evolvere rapidamente verso una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e un'insufficienza multiorgano che può rivelarsi fatale. Abbiamo recentemente dimostrato che mutazioni rare nel gene *TLR7* (recettore Toll-like 7) determinano una forma mendeliana di COVID-19 che colpisce solo i maschi (1,2). Il gene difettivo infatti si trova sul cromosoma X e le femmine, a cui capiti questo difetto, hanno il secondo cromosoma X con il gene attivo che compensa: le femmine in cui c'è questo difetto (esempio madri o sorelle degli affetti) stanno comunque bene se infette. In questo nostro studio, abbiamo confrontato soggetti maschi positivi al Sars-CoV-2 con fenotipo grave (casi) contro soggetti maschi asintomatici (controlli) selezionati dalla coorte italiana raccolta tramite il consorzio GEN-COVID (<https://sites.google.com/dbm.unisi.it/gen-covid>). L'applicazione del metodo di Machine Learning, chiamato analisi di regressione logistica LASSO, che abbiamo utilizzato ha permesso di mettere in evidenza il gene *TLR7* come uno dei geni più importanti associati a COVID-19 grave. Abbiamo trovato varianti deleterie di *TLR7* nel 2,1% dei maschi gravemente colpiti e in nessuno dei soggetti asintomatici. La proteina prodotta dal gene *TLR7* funziona da sensore dell'RNA virale e innesca l'immunità innata caratterizzata dalla produzione di interferoni. I maschi con questo sensore difettivo non riescono quindi ad attivare correttamente l'immunità innata e la conseguente produzione di interferoni. Il confronto tra l'analisi del



profilo di espressione genica sulle cellule mononucleate dei pazienti con mutazione in *TLR7* (casi) e individui non infetti (controlli), ha evidenziato una riduzione dell'espressione dei geni del pathway di *TLR7* nei casi rispetto ai controlli. Tale risultato dimostra una compromissione della produzione di interferone di tipo I e II nei pazienti mutati. In conclusione, varianti inattivanti del gene *TLR7* determinano una forma recessiva X-legata di COVID-19 e possono rappresentare la causa della forma di COVID-19 grave almeno nel 2% dei casi di maschi giovani gravemente colpiti. In questi casi è consigliabile come terapia aggiuntiva (insieme alla terapia tradizionale) l'interferone gamma.

**Referenze:**

- 1) Fallerini C, Daga S, Mantovani S, et al. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. *Elife*. 2021;10:e67569. Published 2021 Mar 2. doi:10.7554/eLife.67569
- 2) Mantovani S, Daga S, Fallerini C, et al. Rare variants in Toll-like receptor 7 results in functional impairment and downregulation of cytokine-mediated signaling in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2021 Dec 24]. *Genes Immun*. 2021;1-6. doi:10.1038/s41435-021-00157-1

**Finanziamenti:** bando FISR 2020; Istituto Buddista Italiano Soka Gakkai for project PAT-COVID; EU project H2020-SC1-FA-DTS-2018-2020 - INTERVENE - GA No. 101016775; Bando Ricerca COVID-19 Toscana' project to Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese.