SARS-CoV-2 muutlikkus - jätkuv väljakutse ühiskonnale, meditsiinile, vaktsiinide ja ravimite arendajatele

Andres Merits

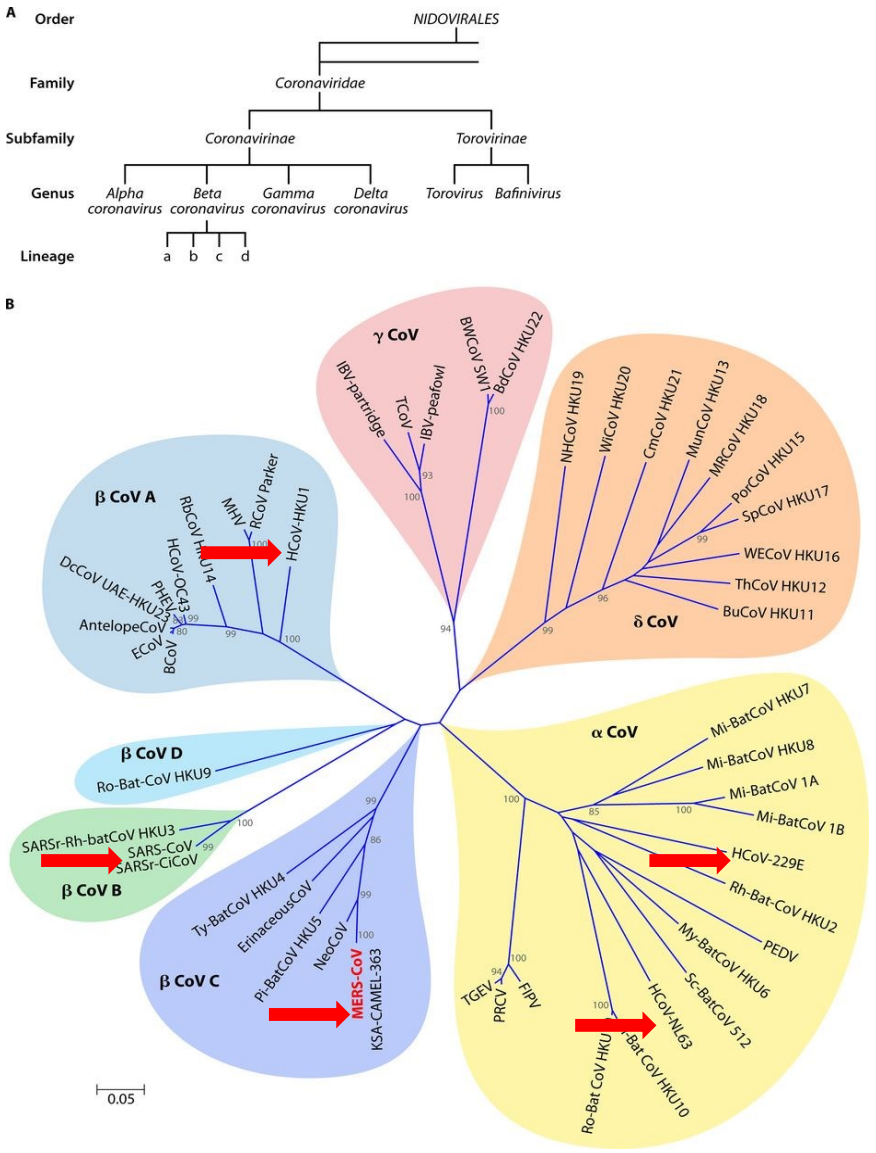
TI
Tehnoloogiainstituut

26 august 2022

Koroonaviirused

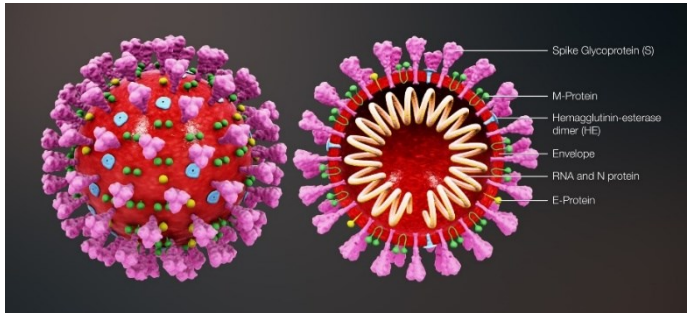
Ametlik süstemaatika:
Valdkond *Riboviria*
Riik: *Orthornavirae*
Hõimkond: *Pisuviricota*
Klass *Pisoniviricetes*
Selts: *Nidovirales*
Alamselts: *Cornidovirineae*
Sugukond: *Coronaviridae*

Sugukonnas on 2 alamsugukonda, 5 perekonda, 26 alamperekonda ja ***46 tunnustatud viiruste liiki.***
Inimest nakatavad 5 koroonaviiruste liiki



Jasper F. W. Chan et al. Clin. Microbiol. Rev. 2015; doi:10.1128/CMR.00102-14

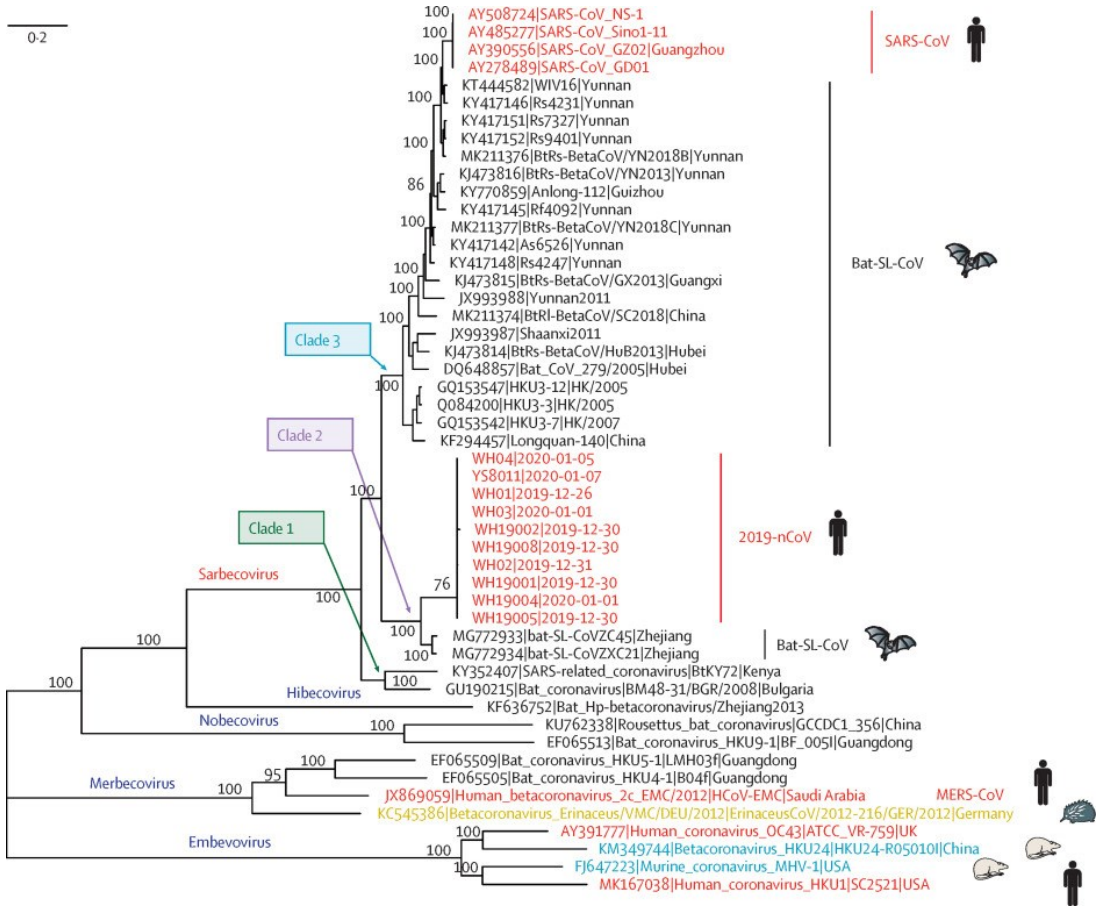
SARS-CoV-2



https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus#/media/File:3D_medical_animation_coronavirus_structure.jpg

https://en.wikipedia.org/wiki/Horseshoe_bat

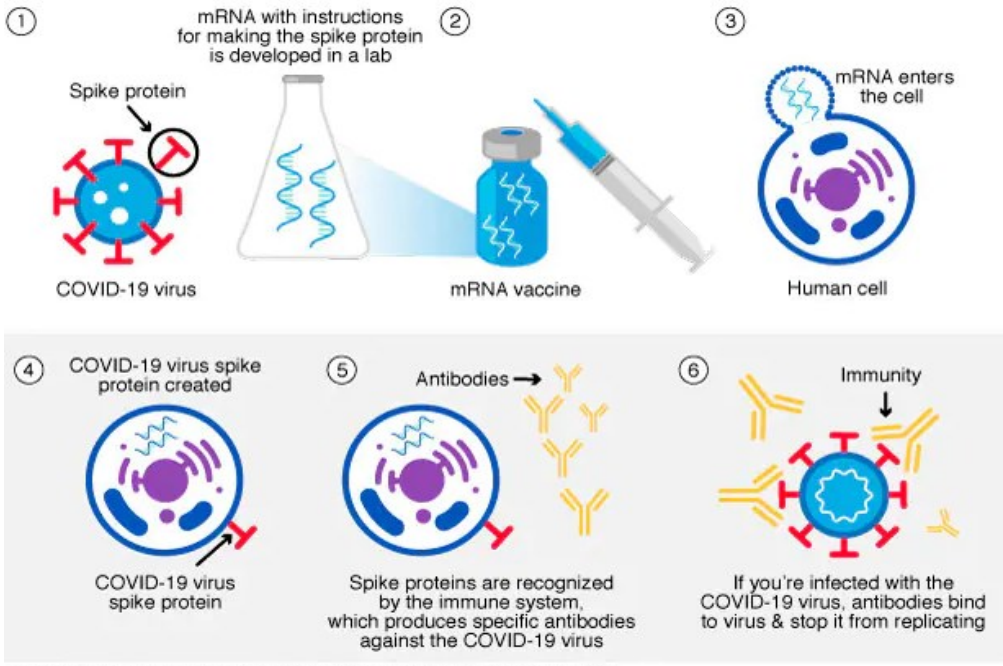
https://www.bbc.com/news/science-environment-52048195



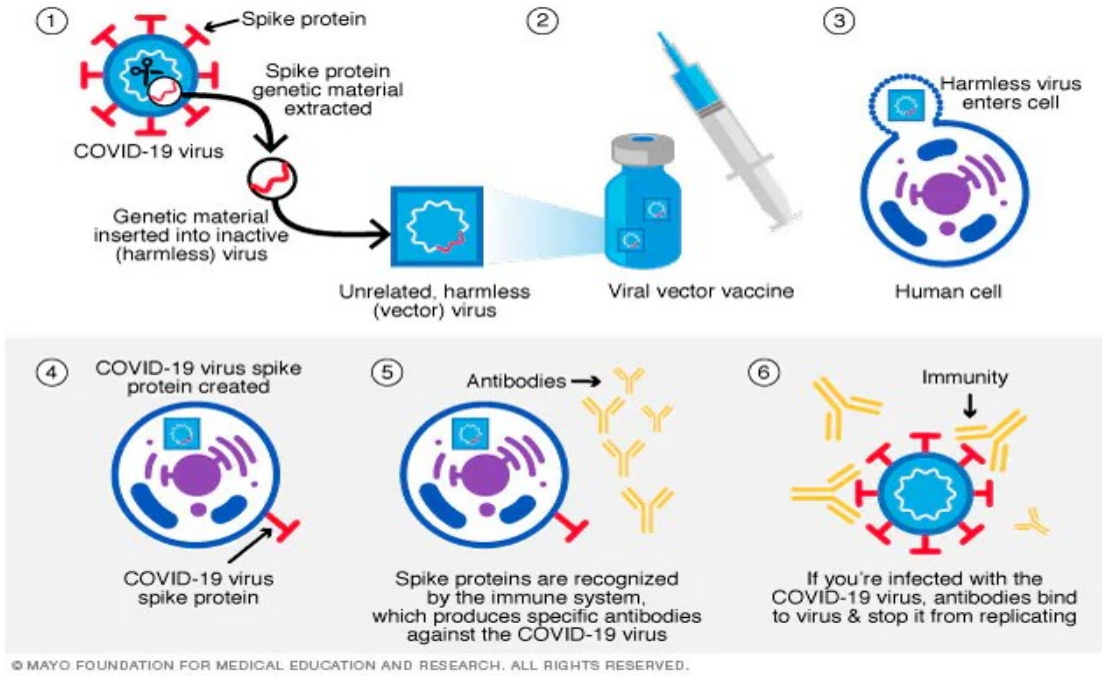
The Lancet Lu et al, 2020
DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8

Kuidas COVID-19 vaktsiinid on tehtud ja kuidas nad töötavad

mRNA (Pfizer, Moderna)

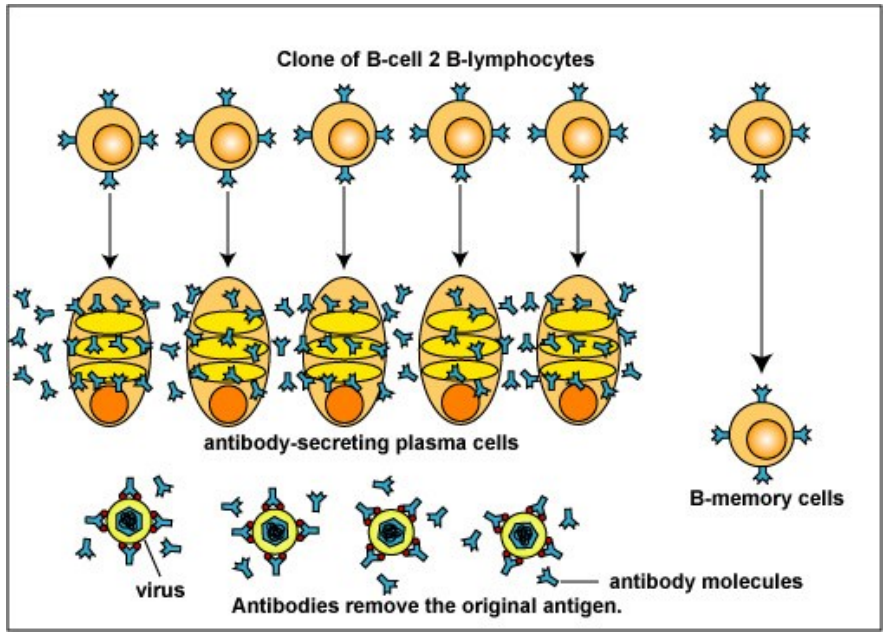


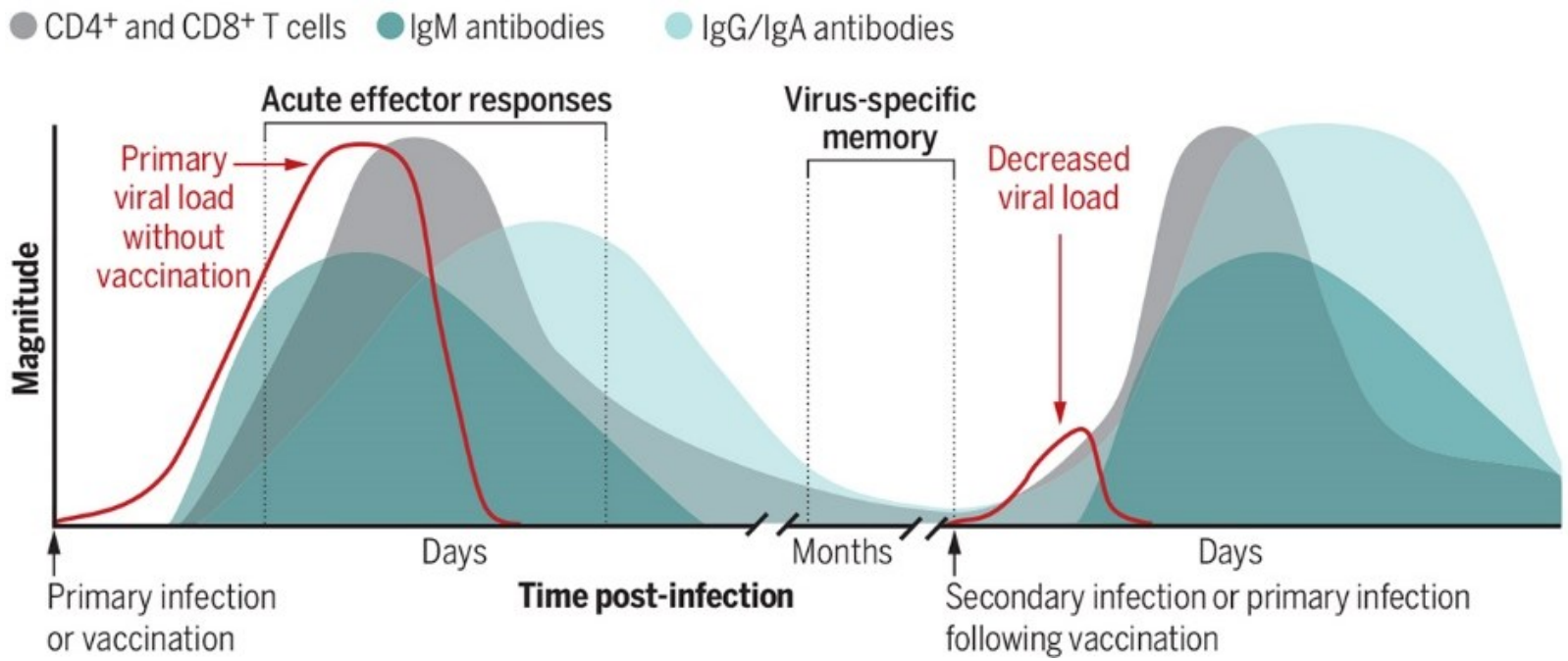
Adenovirus (AZ, Janssen)



Joonised: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465#dialogId3099030

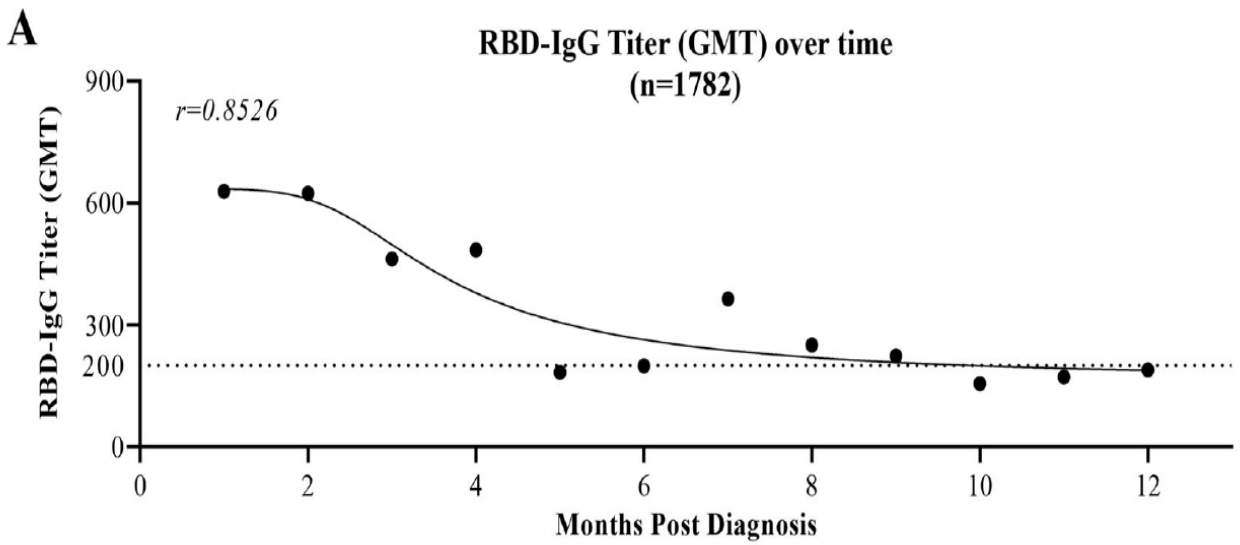
Antikehade hulga vähenemine on loomulik ja ei tähenda immuunkaitse kadumist (kuid võib tähendada selle muutumist).





DOI: 10.1126/science.abf6446

Kui kaua võib antikehade vahendatud immuunkaitse kesta?



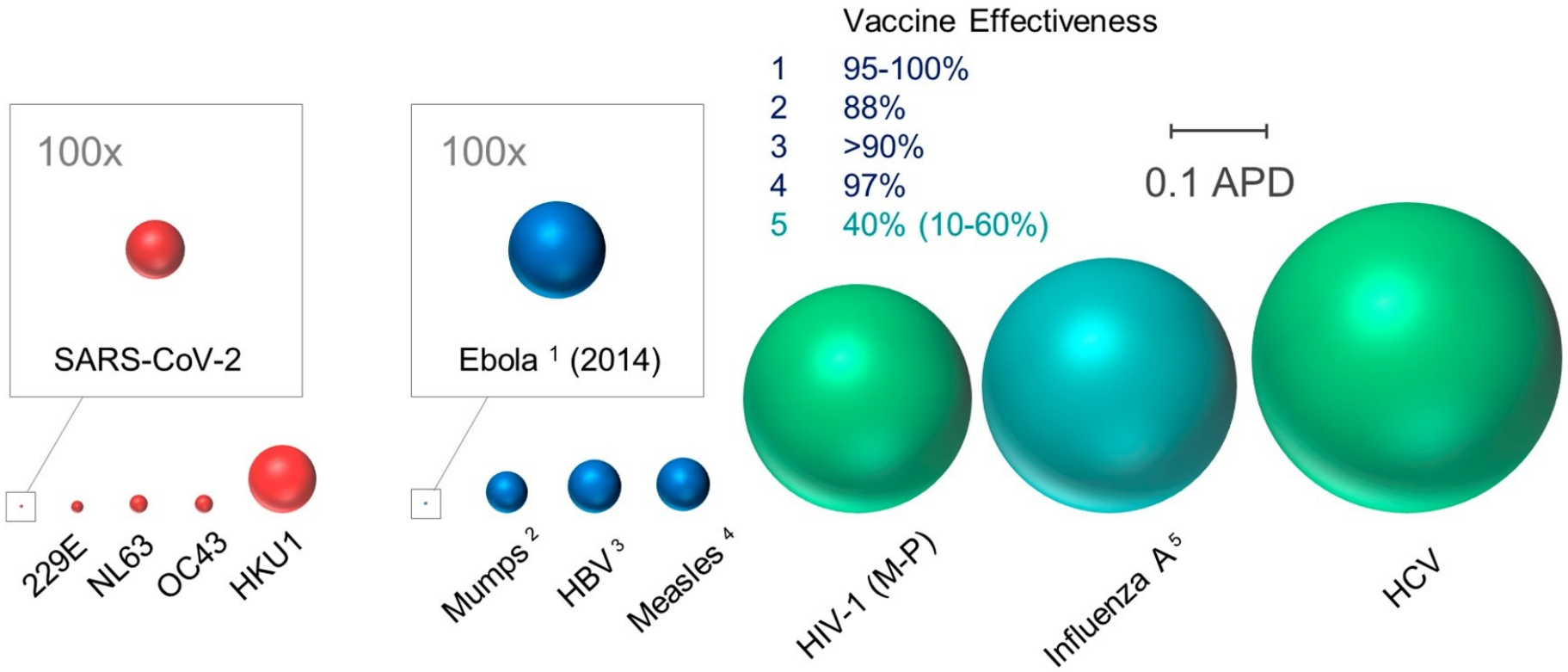
Li et al., 2021; COVID-19 läbipõdenud

Table 2. Duration of Antigen-Specific Serum Antibody Production.*

Antigen	Protective Titer	Subjects Protected†	Antibody Half-Life‡			P Value
			Total Population	Men	Women	
	IU/ml	*no. (%)*	*year (95 percent confidence interval)§*			
Tetanus¶	0.01	42 (93)	11 (10–14)	12 (10–16)	10 (8–14)	0.23
Diphtheria¶	0.01	40 (89)	19 (14–33)	26 (17–51)	14 (8–42)	0.11
VZV	NA	NA	50 (30–153)	63 (28–∞)	41 (23–212)	0.51
Vaccinia	3.8	28 (62)	92 (46–∞)	99 (48–∞)	85 (31–∞)	0.91
Rubella	10.0	39 (87)	114 (48–∞)	85 (43–∞)	190 (35–∞)	0.60
EBV	NA	NA	11,552 (63–∞)	No decay (84–∞)	3648 (35–∞)	0.99
Mumps	NA	NA	542 (90–∞)	124 (53–∞)	No decay (89–∞)	0.16
Measles	0.2	41 (91)	3014 (104–∞)	369 (67–∞)	No decay (74–∞)	0.56

Amanna et a., 2007

Hiljuti inimesele üle kandunud viiruste (SARS-CoV-2, Ebola) geneetiline mitmekesisus on väike

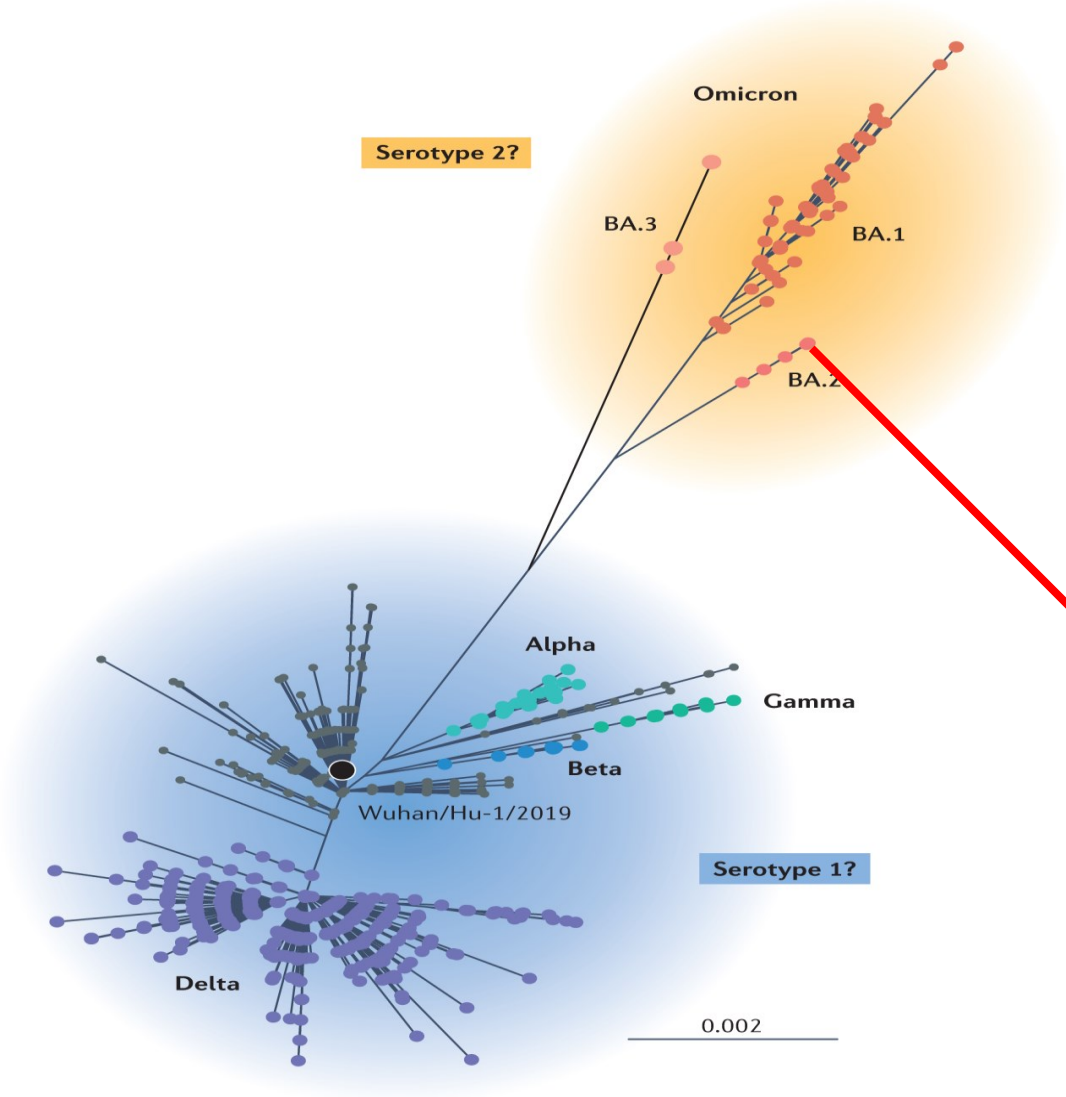


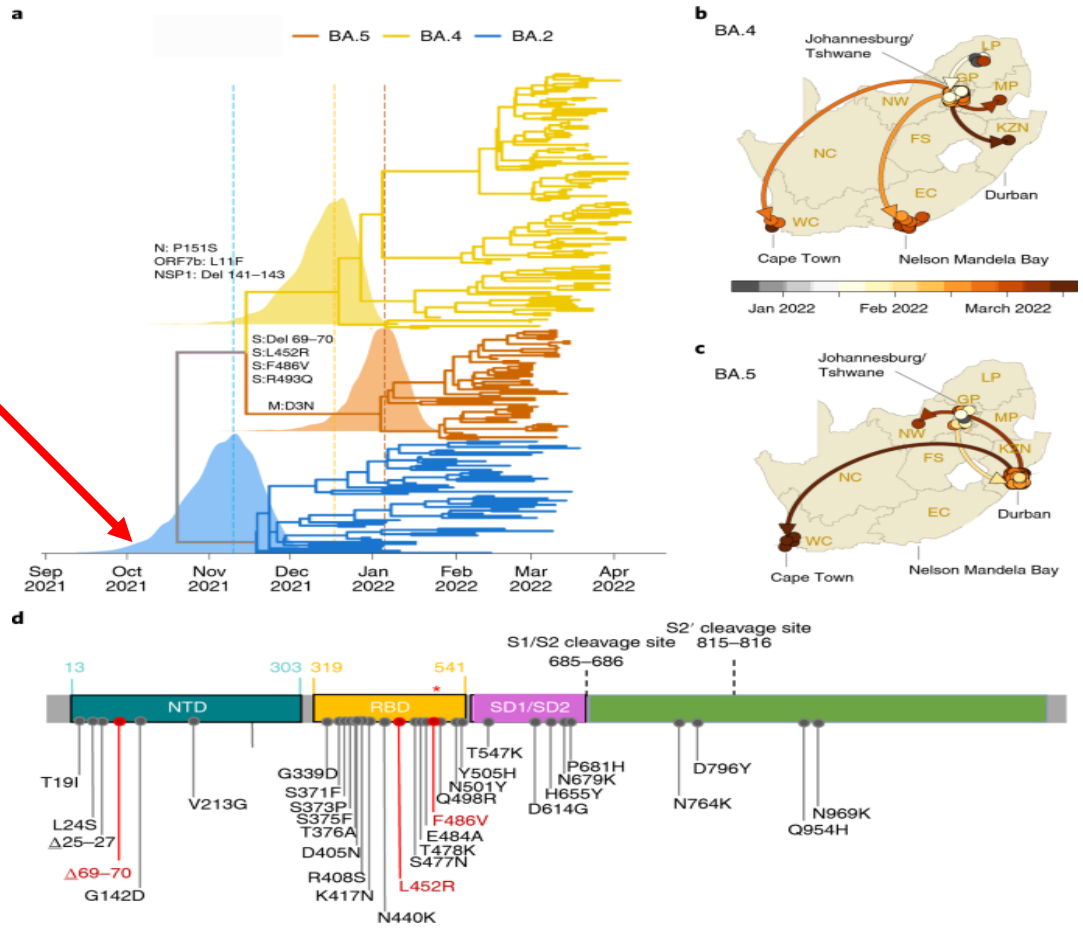
SARS-CoV-2 hakkas inimeste seas levima vähem kui 3 aasta tagasi. Arvestades lühikest aega ja koroonaviiruste polümeraasi võimet RNA sünteesi vigu parandada jäi viiruse geneetiline mitmekesisus esimesel pandeemia aastal väga väikeseks, suurenes teise aastal mõnevõrra ja alles kolmandal aastal moodustus uus serotüüp.

Sellele vaatamata on SARS-CoV-2 muutlikus osutunud probleemiks meditsiinile, ravimitööstusele ja ka ühiskonnale.

PNAS 2020. doi: 10.1073/pnas.2017726117.

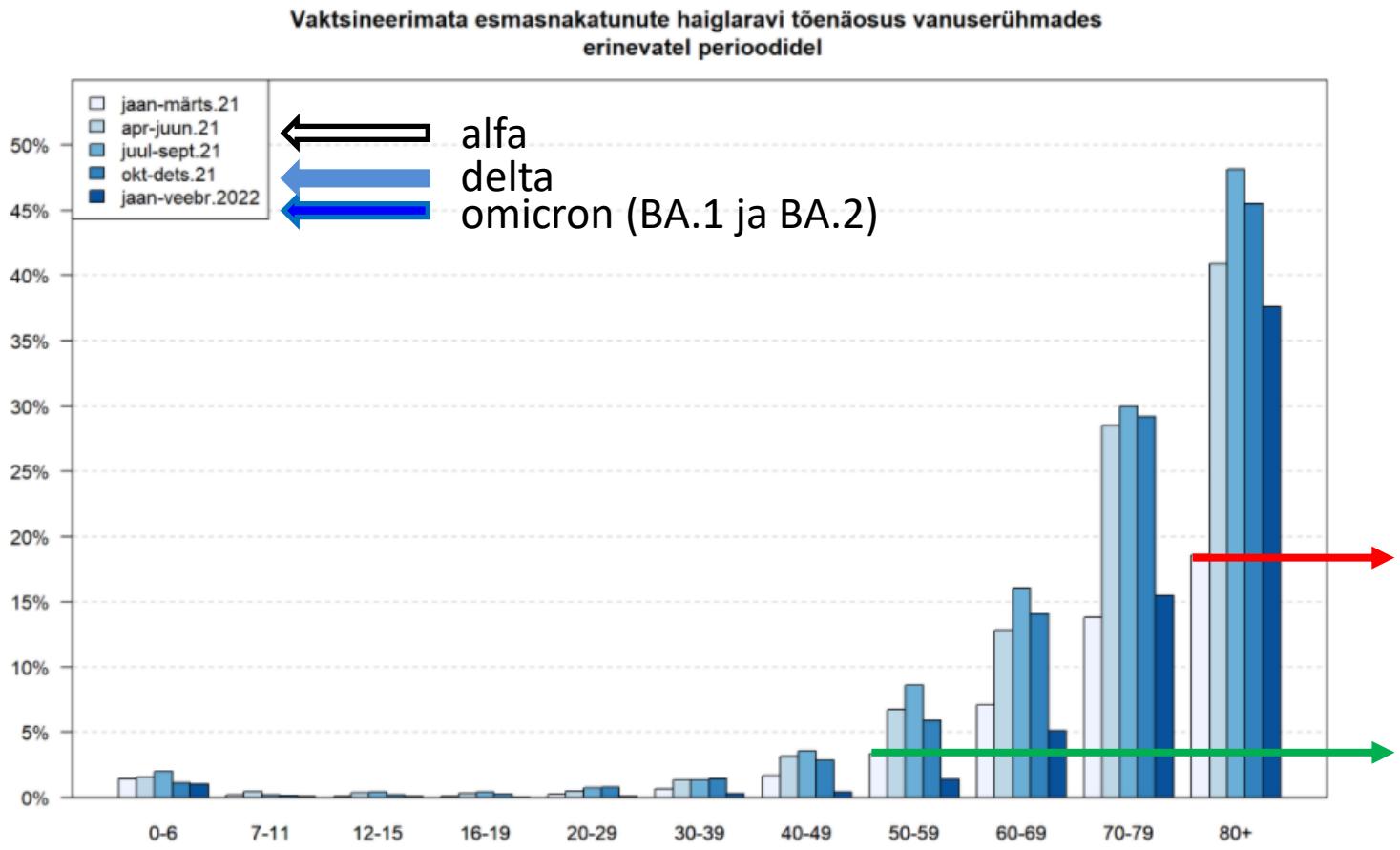
SARS-CoV-2 muutlikus: kas on toimunud üleminek astmelisele evolutsioonile?





Nature Reviews of Microbiology, 20, 187-188 (2022)
Nature Medicine (2022) https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2

Omikron-tüved pole nõrgestatud viirused; omikron-tüvede patogeensus on rohkem sõltuv inimese vanusest

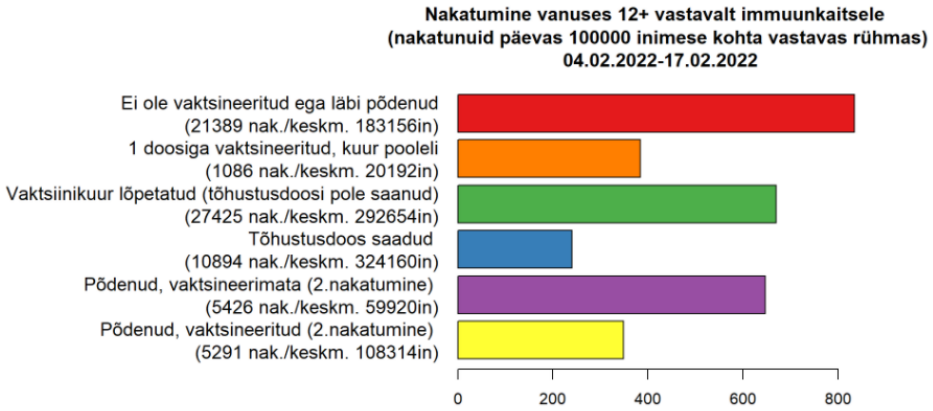


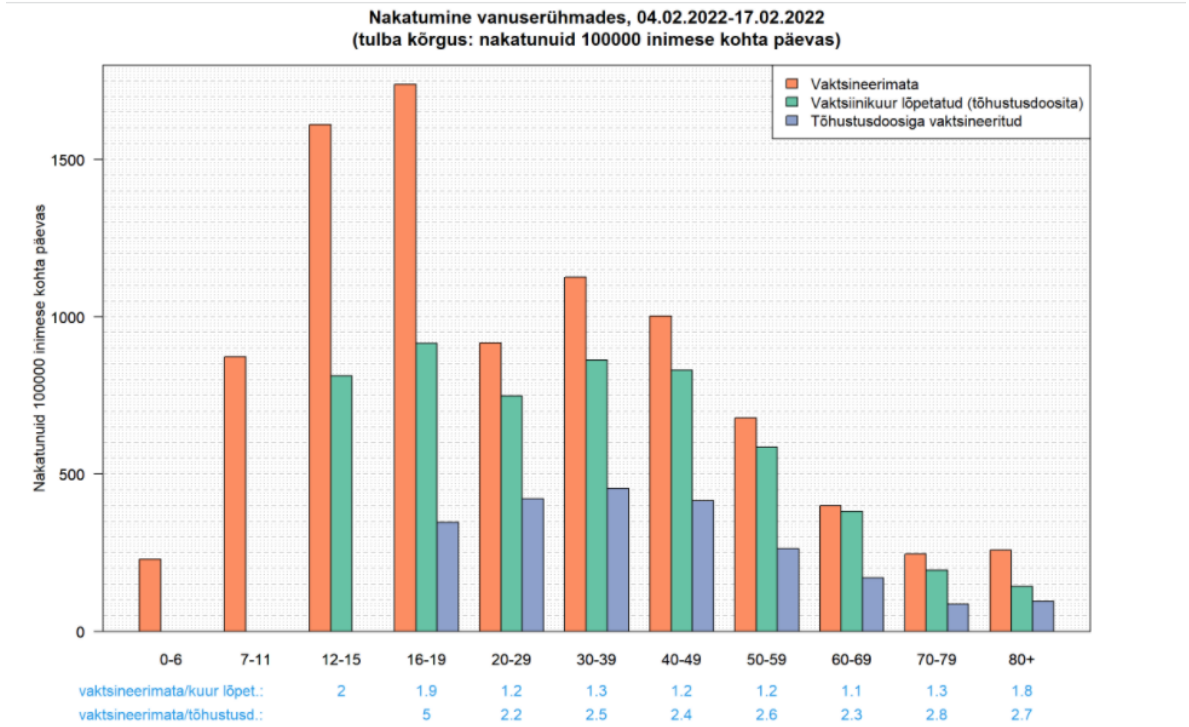
80+ vanuses on omikron alfa-tüvest oluliselt enam patogeenne

Alla 60 aastastele on omikron alfa-tüvest oluliselt vähem patogeenne

Allikas: Krista Fischer
http://www-1.ms.ut.ee/krista/covid/vakts_nakat.html

COVID vaktsiinid pakuvad piiratud kaitset omikron-tüvedega **nakatumise vastu**





Allikas: Krista Fischer
http://www-1.ms.ut.ee/krista/
covid/vakts_nakat.html

Veebruari esimeses pooles levisid meil omikron BA.1 (languses) ja BA.2 (tõusmas) tüved

Miks võib vaktsiini tekitatud immuunvastus olla haiguse läbipõdemisel saadust tugevam?

1. Patogeenid blokeerivad immuunvastust vähendades selle efektiivsust. Vaktsiinid seda ei tee.
2. Tänapäevased vaktsiinid on spetsiaalselt kavandatud immuunvastuse tugevaks aktiveerimiseks.
3. Vaktsiine manustatakse optimeeritud kogustes ja viisil, peaaegu alati *prime-boost* skeemiga (kuhu võivad kuuluda ka regulaarsed tõhustusdoosid).
4. Vaktsiinide puhul on võimalik kombineerida erinevaid vaktsiinistrateegiaid mis üksteist täiendavad ja võimendavad.
5. Vaktsiinides on esindatud peamiselt või ainult patogeenide kõige olulisemad sihtmärgid ja tekkiv immuunvastus on seetõttu suunatud patogeeni kõige haavatama osa vastu.

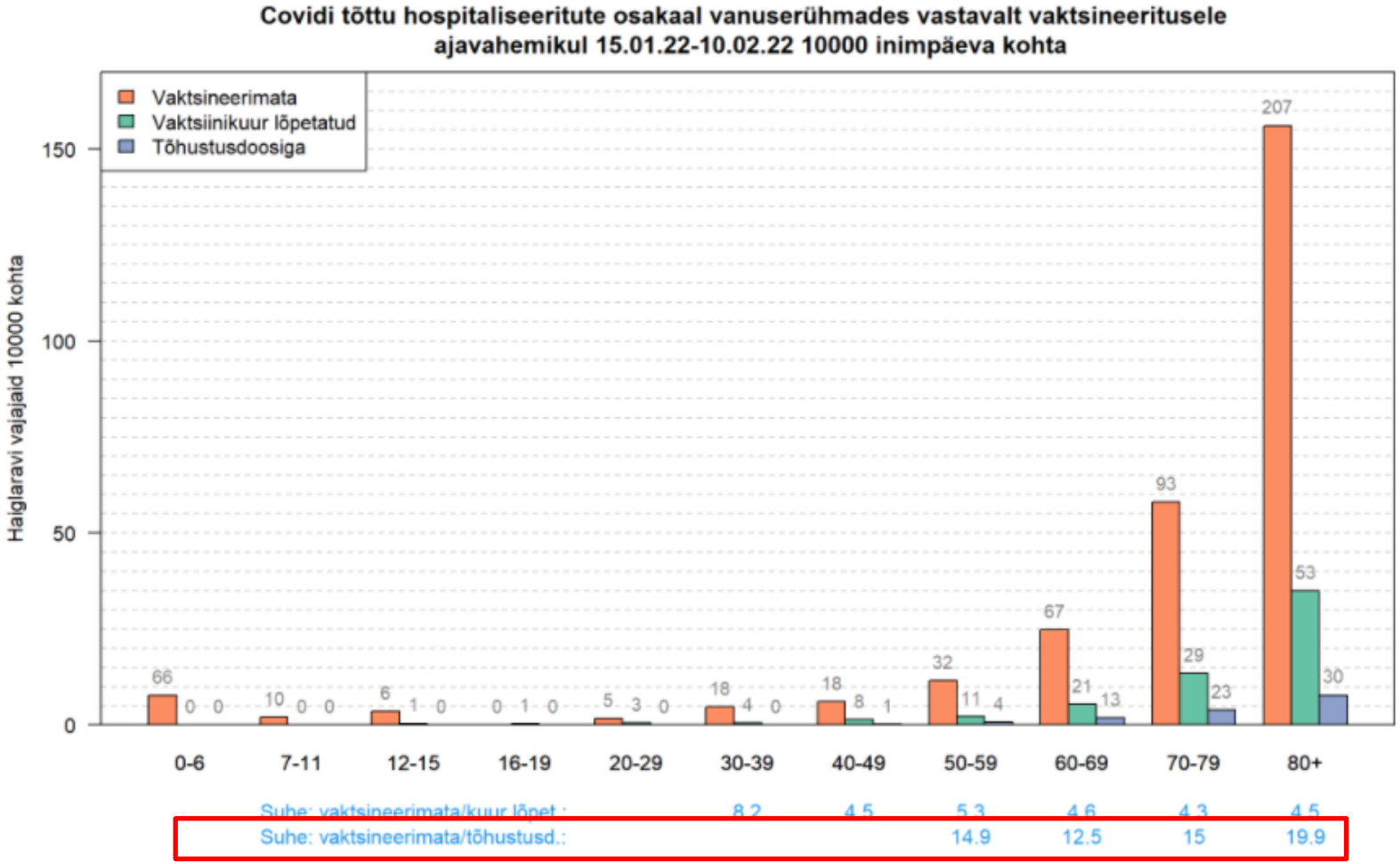
COVID vaktsiinid on väga efektiivsed omikron-tüvede põhjustatud **raske haigestumise vastu**

Allikas: Krista Fischer
http://www-1.ms.ut.ee/krista/covid/vakts_nakat.html

Analüüsi perioodil domineeris omikron BA.1 ja levis ka BA.2

Tõhustusdoosi (kolmas doos) suur efektiivsus kajastab seda, et enamus inimesi oli selle saanud suhteliselt hiljuti (aktiivselt hakati tõhustusdoose tegema 2021 novembris) ehk siis möödunud oli kuni 3 kuud

Hilisematel kuudel vahe vähenes kuna ka tõhustusdoosi efekt väheneb aja jooksul.



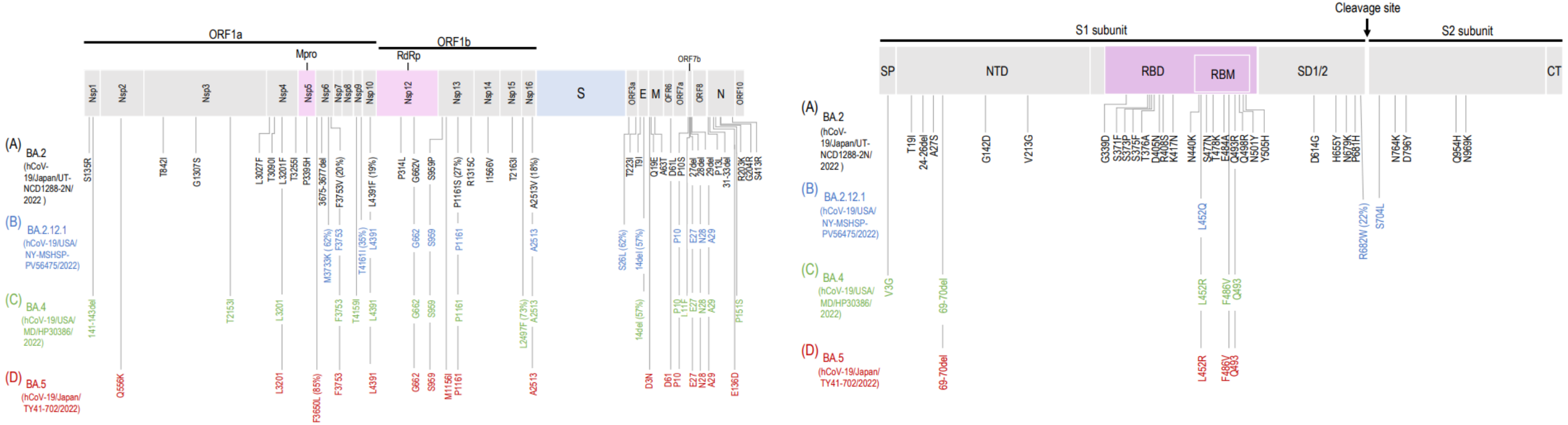
Kuidas COVID peatada?

Erinevad riigid on läbi proovinud palju võimalusi kuid seni on nähtud, et vastuvõetava koormuse saavutamiseks (elud, tervishoid, majandus, ühiskond) pole praegused lahendused piisavad.

Leviv immuunsus on muutnud olukorra paremini talutavaks. Mis võiks tuua järgmise (hea kui lõpliku) muudatuse:

1. Viirus ise (patogeensuse vähenemine)?
2. Viirus-tüve spetsiifilised vaktsiinid + nende kiirem kasutuselevõtmine?
3. Hingamisteede kaudu manustatavad vaktsiinid?
4. Efektiivsed viiruse vastased ühendid (antikehad ja antiviraalid)?
5. Ravimid raske (haiglaravi nõudva) COVID puhuks?

Mutatsioonid paiknevad SARS-CoV-2 genoomis ebaühtlaselt



S-geen moodustab vaid 12.8% SARS-CoV-2 genoomist kuid sellele vaatamata paikneb suur osa (seejuures rõhuv enamus funktsionaalselt olulistest) mutatsioonidest just selles regioonis. Selle põhjused seisevad selles, et S-geeni piirkond talub (suhteliselt) hästi mutatsioone. Tagajärjeks on:

a. Selektsiooni puudumisel juhuslike mutatsioonide kogunemine

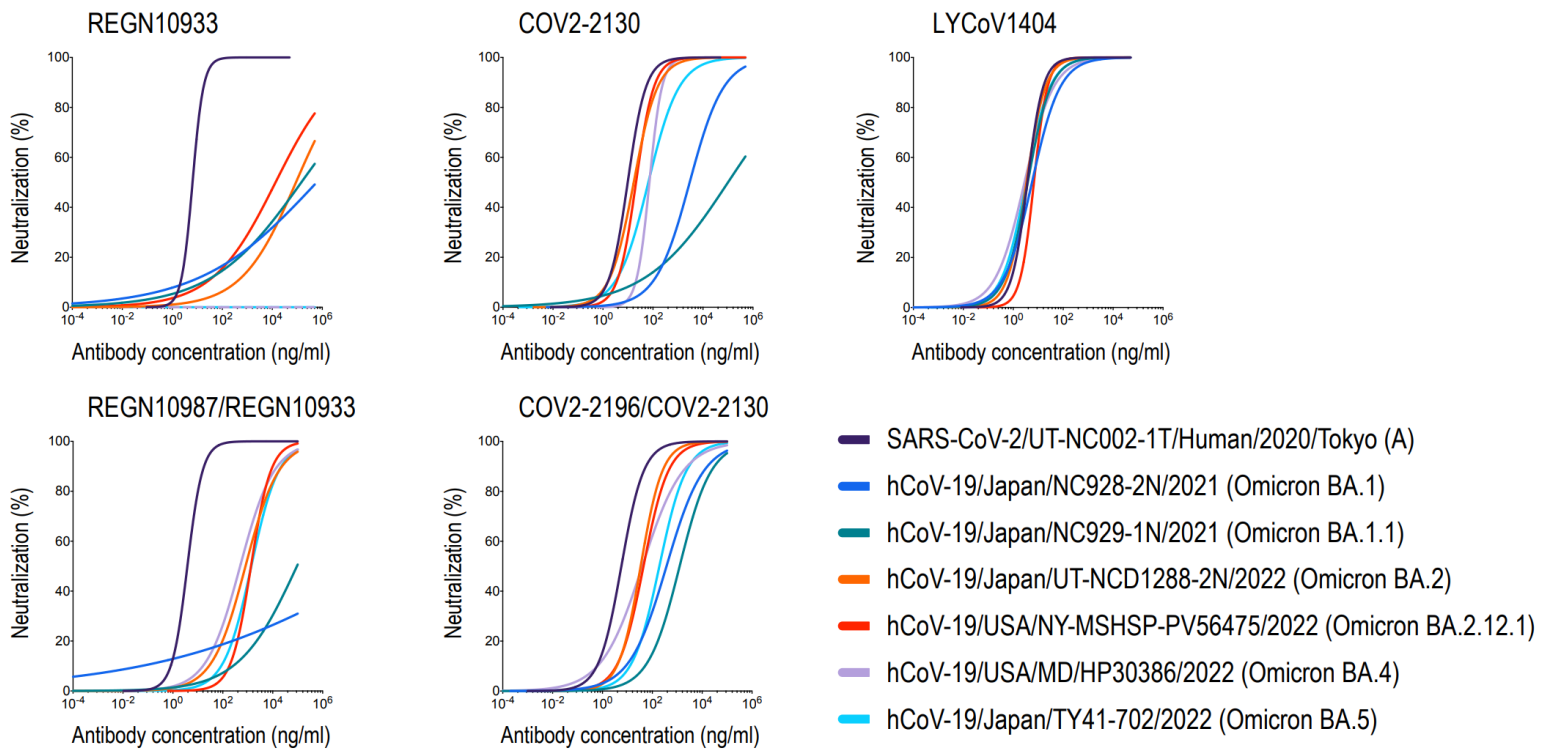
b. *In vitro* tingimustele kohanemine

c. *In vivo* (patsiendis) aset leidev immuunvastusest kõrvale põiklemine.

See trend mõjutab oluliselt SARS-CoV-2 vastaste vaktsiinide efektiivsust ja mõjutab ka viiruse vastu suunatud ravimite toimimist.

New England Journal of Medicine (2022) DOI: 10.1056/NEJMc2207519

SARS-CoV-2 BA.4 ja BA.5 variandid on sageli monoklonaalsete antikehade suhtes resistentsed.

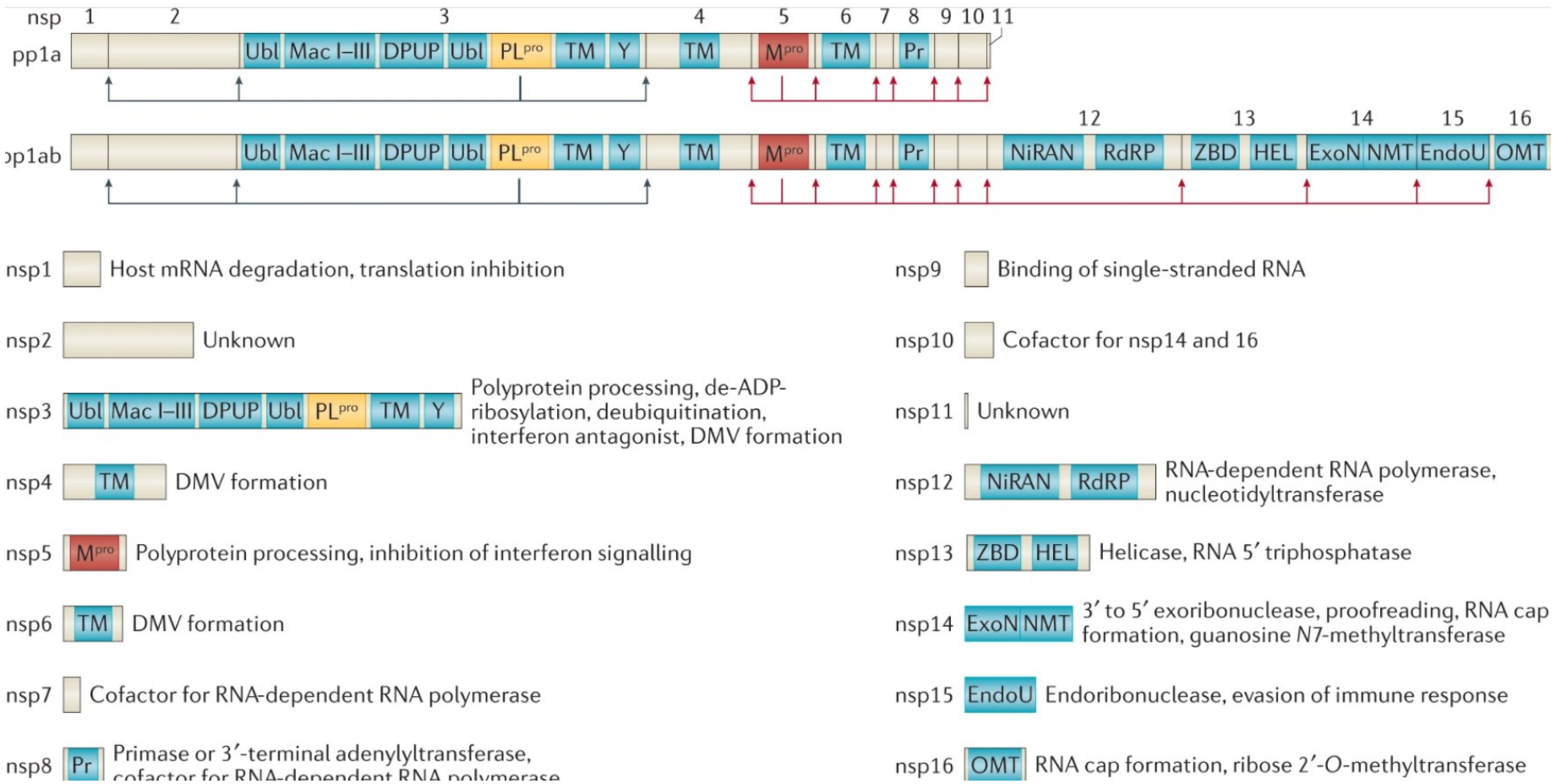


New England Journal of Medicine (2022) DOI: 10.1056/NEJMc2207519

- REGN10933 (**casirivimab**) ei neutraliseeri ühtegi omikron-varianti,
- COV2-2130 (**ciligavimab**) neutraliseerib (mõne võrra madalama efektiivsusega) BA.2, BA.4 ja BA.5 variante kuid mitte BA.1.1 varianti
- LYCoV1404 (**bebtelovimab**) neutraliseerib kõiki seniseid omikron variante (ainult minimaalne aktiivsuse vähenemine)
- Ka antikehade kombinatsioonid võivad olla efektiivsed

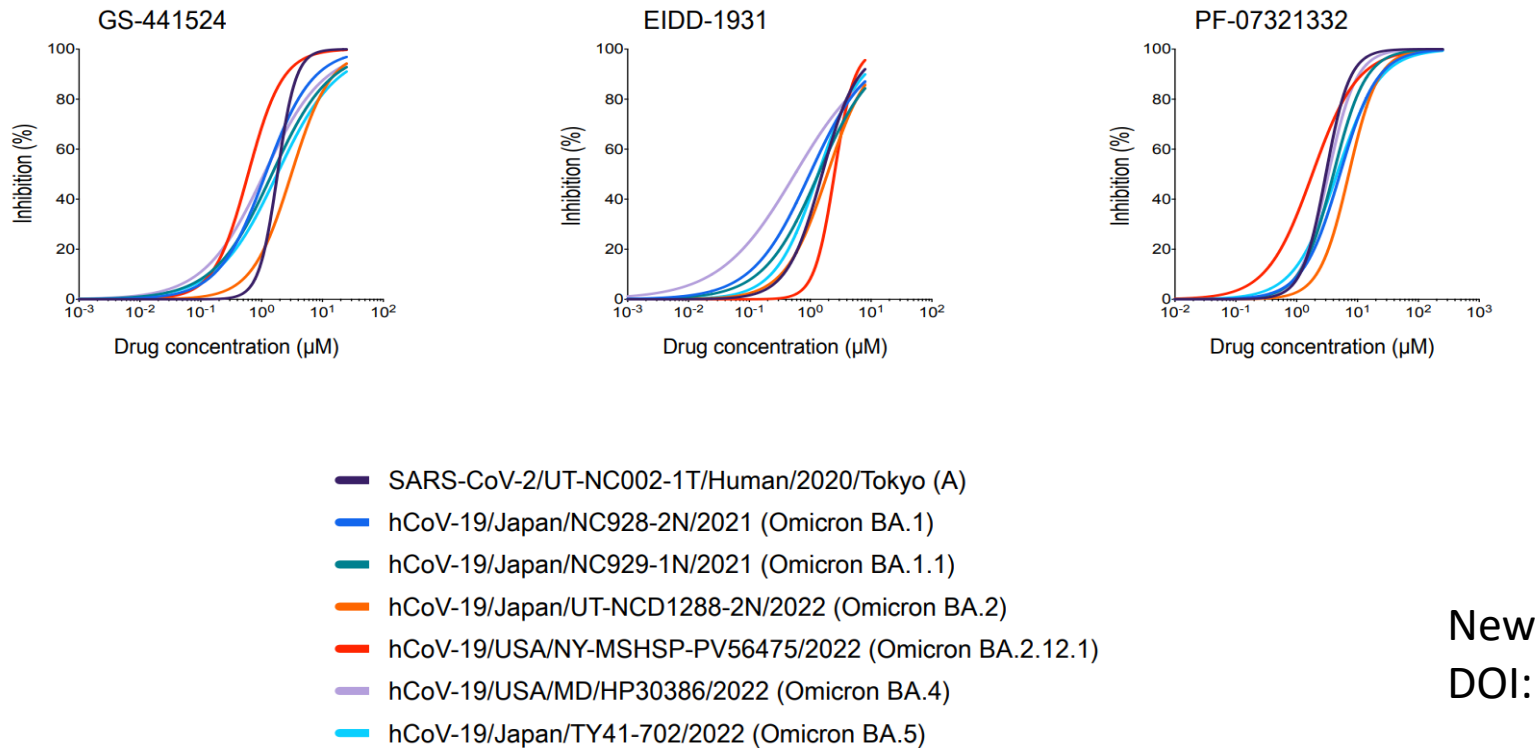
Vahe algse viiruse ja BA.5 vahel on sageli <u>>1000 kordne</u>.

Replikaasi eelvalku lõikav proteaas (nsP5) ja RNA polümeraas (nsP12) on antiviraalide sihtmärkideks



https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6

SARS-CoV-2 BA.4 ja BA.5 tüved on tundlikud viirusvastaste madalamolekulaarsete ühendite (antiviraalide) suhtes

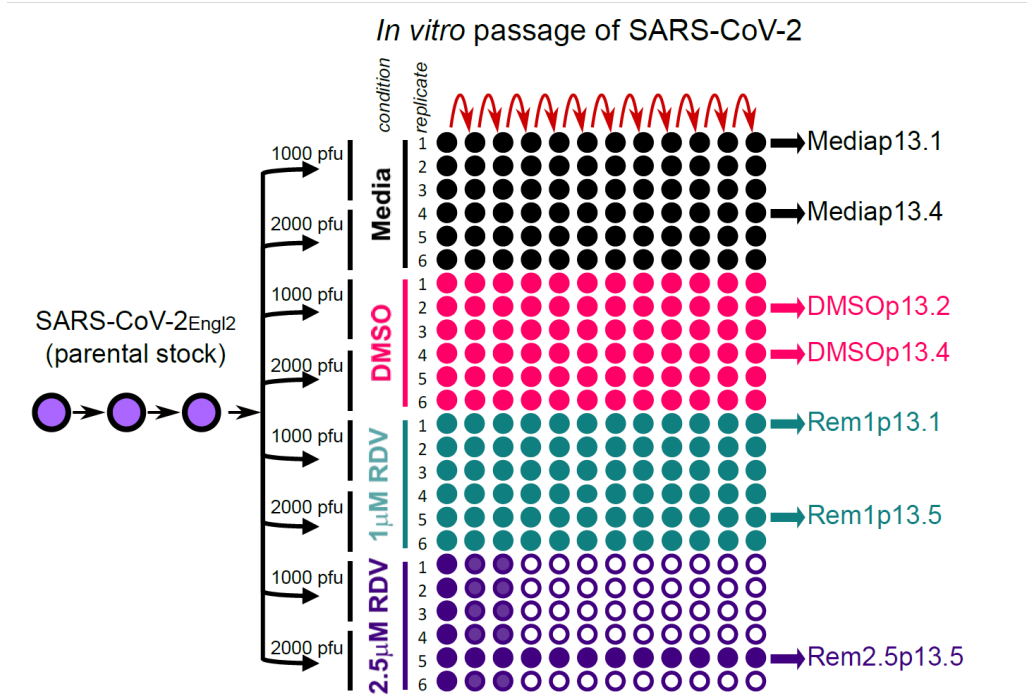


New England Journal of Medicine (2022)
DOI: 10.1056/NEJMc2207519

- GS-441524 (**remdesivir**) on täielikult efektiivne (väike aktiivsuse vähenemine BA.2 puhul)
- EIDD-1931 (**molnupiravir**) aktiivsus on mõnede omikron-variantide puhul veidi vähenenud (BA.4 ja BA.5 vahed algse viirusega on väga väikesed)
- PF-07321332 (**nirmatrelvir**) aktiivsus on mõnede omikron-variantide puhul veidi vähenenud (BA.5 vahe algse viirusega on väga väike)

Kokkuvõttes on BA.5 tundlikus (algse viirusega võrreldes) <u>1,3 – 1,7 korda väiksem</u>. Suure tõenäosusega pole siin tegemist ravimiresistentsusega ja vahe tuleneb lihtsalt erinevate viirustüvede kasvu erinevustest.

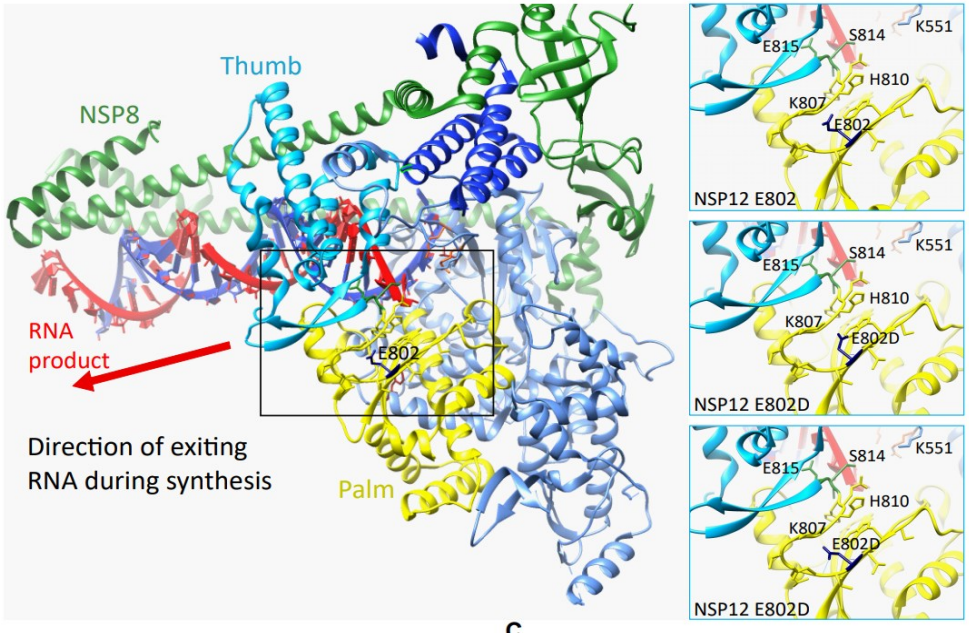
SARS-CoV-2 genoomis esineb harva mutatsioone mis võiksid põhjustada resistentsust remdesivir (ja teiste antiviraalide) suhtes. Miks?



Seni leitud mutatsioonid mis võiksid põhjustada resistentsust remdesivir suhtes:
- nsP12 A97V (kuni 20-korda)
- nsP12 P323L (kuni 40-korda)

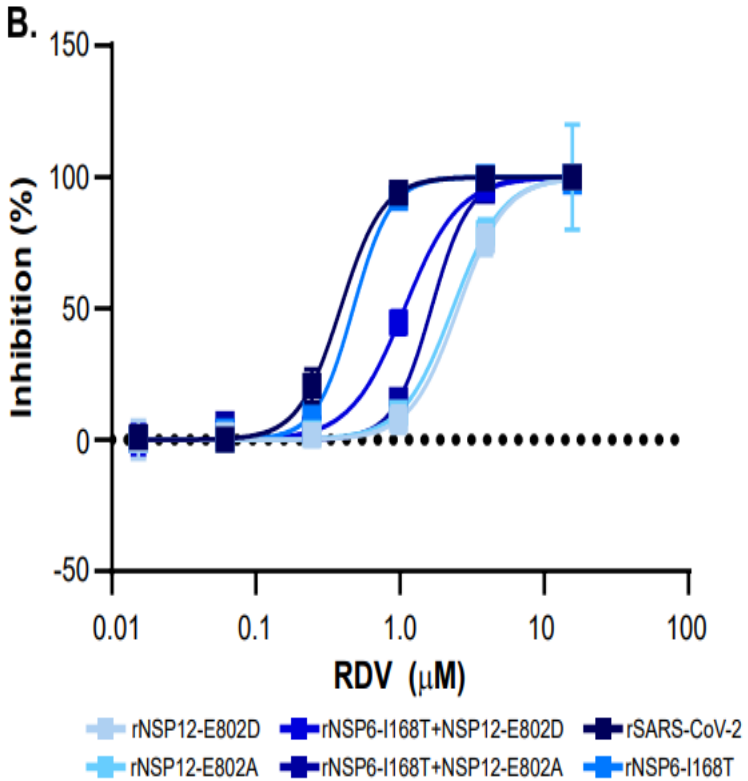
Biomolecules **2021**, *11*(7), 919; https://doi.org/10.3390/biom11070919

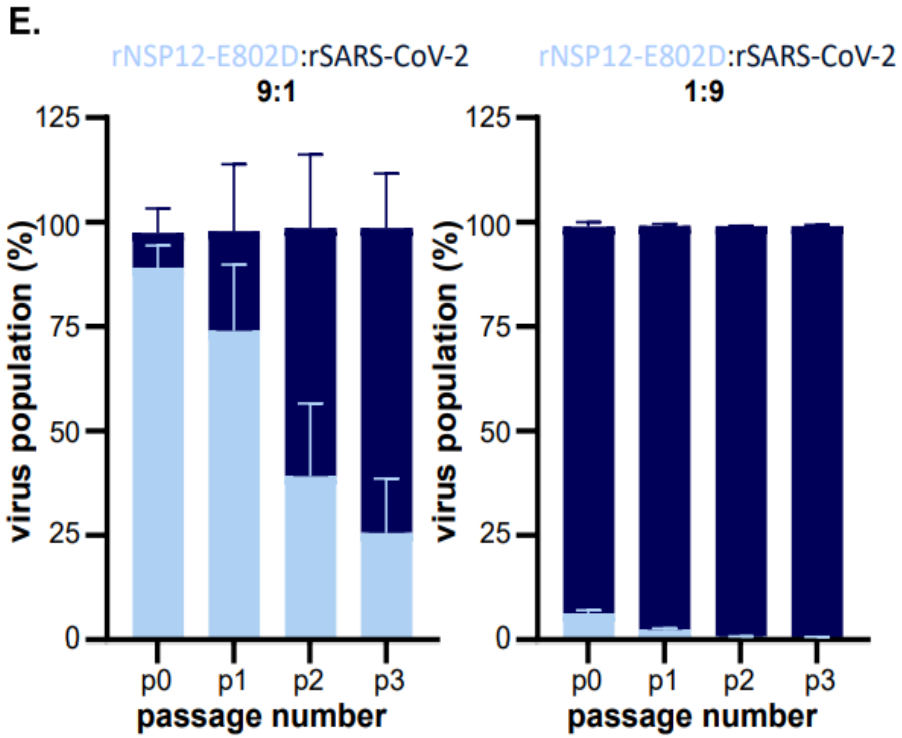
Lähtudes muude koroonaviiruste kohta olemasolevatest andmetest võiksid SARS-CoV-2 resistentsust põhjustada ka sellised harvaesinevad mutatsioonid:
- F480L/C/S
- V557L



PLoS Pathogens (2021), doi: 10.1371/journal.ppat.1009929.

Remdesivir resistentsust põjustav mutatsioon (E802D nsP12 (RdRp) valgus vähendab oluliselt SARS-CoV-2 kohastumust





PLoS Pathogens (2021), doi: 10.1371/journal.ppat.1009929.