

## **Η μεταλλαγή στην πρωτεΐνη spike D614G μεταβάλλει την πολλαπλασιαστική ικανότητα του SARS-CoV-2**

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό Nature ανακοινώνεται ότι η μεταλλαγή στην πρωτεΐνη spike D614G μεταβάλλει την πολλαπλασιαστική ικανότητα του SARS-CoV-2. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Δημήτριο Παρασκευή** (Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας & Προληπτικής Ιατρικής, ΕΚΠΑ,) και **Θάνο Δημόπουλο** (Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ).

Από την πρώτη εμφάνιση του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 στην Κίνα στα τέλη του 2019, έχουν καταγραφεί περισσότερες από 43 εκατομμύρια τεκμηριωμένες λοιμώξεις και περισσότεροι από 1 εκατομμύριο θανάτους παγκοσμίως.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται σοβαρή νόσος δεν είναι πλήρως γνωστή και μέχρι σήμερα παραμένει αναπάντητο ερώτημα, πόσο συμβάλει η γενετική ετερογένεια του ιού, εκτός από την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, στην πρόγνωση της νόσου;

Αναλύσεις σε περισσότερες από 28.000 αλληλουχίες του γονιδίου spike μέχρι τον Μάιο του 2020 ανέδειξαν ότι μια αμινοξική μεταλλαγή στο κωδικόνιο 614 (D614G) ήταν σπάνια πριν τον Μάρτιο αλλά τα ποσοστά αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της πανδημίας, φτάνοντας σε ποσοστά άνω των 74% στις αλληλουχίες SARS-CoV-2 διαθέσιμες μέχρι τον Ιούνιο του 2020. Η μεταλλαγή αυτή συνδυάζεται και με άλλες μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος. Λόγω των παραπάνω δεδομένων, δημιουργείται το εύλογο ερώτημα, αν τα στελέχη με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχουν φυσικό πλεονέκτημα δηλαδή αν σχετίζονται με αυξημένη μολυσματικότητα, ή αυξημένη πιθανότητα για σοβαρή νόσο.

**Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η μεταλλαγή D614G στην περιοχή spike σχετίζεται με αυξημένη πολλαπλασιαστική ικανότητα στην ανώτερη αναπνευστική οδό, λόγω αυξημένης μολυσματικότητας του ιού.** Σε σύγκριση με τον ιό φυσικού τύπου (D614), ο μεταλλαγμένος ιός (G614) βρέθηκε να έχει υψηλή πολλαπλασιαστική ικανότητα σε κύτταρα Calu-3 του πνεύμονα και σε ανθρώπινους ιστούς του αναπνευστικού. Η αυξημένη πολλαπλασιαστική ικανότητα σχετίστηκε με αυξημένη μολυσματικότητα του ιού με την μεταλλαγή G614.

Τα υψηλότερα ικό φορτίο των στελεχών με G614 στον άνω αεραγωγό σε ασθενείς με COVID-19 και σε πειραματόζωα υποδηλώνουν το ρόλο της μεταλλαγής D614G στην μολυσματικότητα του ιού.

Τα υψηλά επίπεδα του ικού πολλαπλασιασμού του SARS-CoV-2 στον άνω αεραγωγό μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα ACE2 στη ρινική κοιλότητα σε σύγκριση με το κατώτερο αναπνευστικό. Σε σύγκριση με το D614, ο ιός G614 πολλαπλασιάζεται σε υψηλότερα επίπεδα στον άνω αεραγωγό, αλλά όχι στους πνεύμονες των πειραματόζωων, υποδηλώνοντας ότι η μεταλλαγή D614G μπορεί να μην προσδίδει πλεονέκτημα για τους πνεύμονες. Οι ασθενείς που είχαν μολυνθεί με ιό με G614 είχαν υψηλότερα επίπεδα ικού RNA σε σχέση με ιούς με D614, αλλά δεν εμφάνισαν σοβαρότερη νόσο. Το μοντέλο σε πειραματόζωα υποδεικνύει ότι ο ιός G614 είναι πιο μολυσματικός από

τον ιό D614 σε ρινικό έκπλυμα και στην τραχεία, αλλά όχι στους πνεύμονες, και παράλληλα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην απώλεια βάρους ή στη νόσο. Αν τα χαρακτηριστικά του ιού που βρέθηκαν σε πειραματόζωα και στο ανθρώπινο μοντέλο μπορεί να επεκταθεί και σε ασθενείς με COVID-19, αυτό μεταφράζεται σε  $\geq 10$  φορές αυξημένη μολυσματικότητα του ιού G614, υπογραμμίζοντας τη δυνατότητα για αυξημένη μετάδοση και διασπορά.

Αυτή η δυνατότητα ενισχύεται περαιτέρω από την παρατήρηση ότι ένας ασθενής COVID-19 με διακριτούς πληθυσμούς SARS-CoV-2 σε επιχρίσματα λαιμού και δείγματα πτυέλων μετάδωσε μόνο το στέλεχος του λαιμού. Παρ' όλα αυτά η επίδραση της D614G σε συνδυασμό με την ηλικία του ξενιστή, στη SARS-CoV-2 λοίμωξη, την παθογένεια και τη μολυσματικότητα αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω έρευνας.

**Ο ιός G614 έδειξε ελαφρώς μεγαλύτερη ευαισθησία στην εξουδετέρωση από ορό με αντισώματα που προήλθαν από πειραματόζωα που μολύνθηκαν με ιό D614.** Δεδομένου ότι οι τρέχουσες δοκιμές εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 βασίζονται σε ιό D614, τα αποτελέσματα για την εξουδετέρωση του ιού G614 μετριάζουν την ανησυχία ότι η μεταλλαγή D614G ενδέχεται να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητά τους. Για την απάντηση αυτού του ερωτήματος, απαιτείται περαιτέρω έρευνα με ανθρώπινους ορούς που συλλέγονται από άτομα που έχουν εμβολιαστεί με spike τύπου D614.

**Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι η μεταλλαγή D614G ενισχύει τον πολλαπλασιασμό του ιού στο ανώτερο αναπνευστικό καθώς και την ευαισθησία του ιού στη εξουδετέρωσή του.** Αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά για να κατανοήσουμε την εξάπλωση της συνεχιζόμενης πανδημίας COVID-19, την πιθανή αποτελεσματικότητα των εμβολίων και της ανάπτυξης θεραπείας μέσω αντισωμάτων. Η μελλοντική έρευνα εστιάζεται στη μελέτη άλλων αναδυόμενων μεταλλαγών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμφανίζονται παράλληλα με τη μεταλλαγή D614G του SARS-CoV-2.