Γονιδιωματικοί παράγοντες που καθορίζουν της παθογένεια του SARS-CoV-2 και άλλων ανθρώπινων κορωνοϊών

Μια ομάδα ερευνητών από τις ΗΠΑ, εντόπισε χαρακτηριστικά στα γονίδια του SARS-CoV-2, και άλλων κορονοϊών που προκαλούν νόσο με υψηλή θνησιμότητα, που τους διακρίνουν από άλλα μέλη της οικογένειας κορονοϊών. Αυτή η έρευνα θα βοηθήσει τους επιστήμονες να αναπτύξουν μεθόδους για την πρόβλεψη της σοβαρότητας των μελλοντικών κρουσμάτων της νόσου του κορονοϊού και της ανίχνευσης κορονοϊών σε ζώα που έχουν τη δυνατότητα να μολύνουν τον άνθρωπο, με ανάλυση μόνο του γονιδιώματος. Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν στο έγκυρο ιατρικό περιοδικό Proceedings of the National Academy of Sciences (https://doi.org/10.1073/pnas.2008176117). Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και ο Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ **Θάνος Δημόπουλος**, συνοψίζουν τα ευρήματα αυτής της δημοσίευσης.

Χρησιμοποιώντας τεχνικές για ολοκληρωμένη συγκριτική γονιδιωματική (δηλαδή σύγκριση του πλήρους γονιδιώματος πολλών διαφορετικών κορωνοϊών) και τεχνικές μηχανικής μάθησης (machine learning), οι ερευνητές συνέκριναν το γονιδίωμα του ιού SARS-CoV-2 με τα γονιδιώματα άλλων μελών της οικογένειας των κορονοϊών. Μπόρεσαν έτσι να αναγνωρίσουν τα χαρακτηριστικά εκείνα που είναι μοναδικά για το SARS-CoV-2 και δύο άλλα στελέχη κορωνοϊού που προκαλούν νόσο με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, τον SARS-CoV και τον MERS-CoV. Τα βασικά χαρακτηριστικά αυτών των ιών είναι το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας από την νόσο που προκαλούν και η ικανότητά τους να μεταδίδονται από ζώα σε ανθρώπινους ξενιστές.

Ο SARS-CoV-2 είναι το έβδομο μέλος της οικογένειας των κορωνοϊών (Coronaviridae) που είναι γνωστό ότι μολύνει ανθρώπους. Ο SARS-CoV και ο κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), δύο άλλα μέλη αυτής της οικογένειας, προκάλεσαν τις επιδημίες SARS (2002–2003) και MERS (ξεκίνησε το 2012). Και οι δυο αυτοί ιοί προκαλούν νόσο με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (9% και 36%, αντίστοιχα). Ο

νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να προκαλέσει σοβαρή νόσο (COVID-19) και είναι αισθητά πιο μολυσματικός από τον SARS-CoV ή τον MERS-CoV, αλλά με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Αντιθέτως, οι άλλοι κορωνοϊοί που μολύνουν τον άνθρωπο (HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-OC43 και HCoV-229E), είναι ενδημικοί και προκαλούν ήπια συμπτώματα, και περίπου 15 έως 29% των περιπτώσεων κοινού κρυολογήματος. Οι τρεις κορονοϊοί που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή νόσο προήλθαν από ζωονοσογόνες μεταδόσεις, δηλαδή από ζώα σε ανθρώπους. Ο SARS-CoV και ο MERS-CoV έχουν ως δεξαμενές τις νυχτερίδες και μεταδόθηκαν στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων ξενιστών (πιθανώς την μοσχογαλή και καμήλες, αντίστοιχα). Παρομοίως, ο πλησιέστερος γνωστός συγγενής του SARS-CoV-2 είναι ένας κορωνοϊός των νυχτερίδων.

Οι ερευνητές συνδύασαν προηγμένες μεθόδους «μηχανικής εκμάθησης» (machine learning) με καθιερωμένες τεχνικές σύγκρισης γονιδιώματος, για να προσδιορίσουν τα πιθανά γονίδια και περιοχές των γονιδίων που καθορίζουν της παθογένεια των στελεχών κορωνοϊού που προκαλούν νόσο με υψηλή θνητότητα. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι τα στελέχη με υψηλή θνητότητα είναι πιο παθογόνα λόγω κοινών γονιδιωματικών καθοριστών που απουσιάζουν από τα στελέχη με χαμηλή θνητότητα. Συνολικά, εντόπισαν 11 περιοχές που μπορούσαν αξιόπιστα να διακρίνουν τους κορωνοϊούς που προκαλούν νόσο με υψηλή θνητότητα. **Δύο πρωτεΐνες φαίνεται να εμπλέκονται σημαντικά με αυτές τις περιοχές: η πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου και η πρωτεΐνη-ακίδα με την οποία συνδέονται στον υποδοχέα των κυττάρων. Συγκεκριμένα , φαίνεται εισαγωγές συγκεκριμένων τμημάτων αμινοξέων στην πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου και την πρωτεΐνη-ακίδα να είναι κοινό χαρακτηριστικό στους πιο παθογόνους κορωνοϊούς.** Αυτά τα χαρακτηριστικά απαντώνται και στους τρεις κορωνοϊούς υψηλής θνησιμότητας και στους πλησιέστερους συγγενείς τους που μολύνουν ζώα, όπως νυχτερίδες, αλλά όχι στους τέσσερις άλλους ανθρώπινους κορονοϊούς που προκαλούν κοινό κρυολόγημα. Οι εισαγωγές στην πρωτεΐνη-ακίδα προβλέπονται, από την ανάλυση δομής της πρωτεΐνης, ότι διευκολύνουν την αναγνώριση των υποδοχέων του κορωνοϊού στα ανθρώπινα κύτταρα και την

επακόλουθη διείσδυση του ιού σε αυτά τα κύτταρα. Η εύρεση αυτών των χαρακτηριστικών σε κορωνοϊούς που απομονώνονται από ζώα θα μπορούσε να προβλέψει το πιθανό άλμα από το ζώο στον άνθρωπο και τη σοβαρότητα της νόσου που θα προκαλείται από αυτούς τους κορωνοϊούς. Η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας των κορωνοϊών και της μετάδοσης από τα ζώα είναι ζωτικής σημασίας για την πρόβλεψη και την πρόληψη μελλοντικών εστιών. Φαίνεται ότι η εμφάνιση του SARS-CoV-2 είναι ένα μέρος της συνεχιζόμενης εξέλιξης του κορωνοϊού και είναι συμβατό με την πιθανότητα μελλοντικών μεταδόσεων με άλλα παθογόνα στελέχη από ζώα στον άνθρωπο.