Licence to Breathe, artikla 2: SARS-CoV-2 viruksen infektiomekanismit

”SARS-CoV-2 koronaviruksen tehokas torjunta ja infektion aiheuttaman COVID-19 taudin hoitaminen edellyttää viruksen solu- ja molekyylibiologian, genetiikan ja leviämismekanismien tuntemusta.”

Tutkimusaiheen esittely ja Licence to Breathe -selvitykset

COVID-19 pandemian syynä on SARS-CoV-2 RNA-virus, joka on seitsemäs ihmisillä tauteja aiheuttava koronavirustyyppi. Muita ovat SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1. Lipidivaipan ja nukleokapsidin sisällä oleva RNA-juoste sisältää 16 avointa lukukehystä sekä koodit neljälle rakenneproteiinille (S-spike, E-envelope, M-membrane ja N-nucleocapsid) (1). SARS-CoV-2 viruksen parhaiten tunnettu reseptori on eri puolilla elimistöä ilmentyvä angiotensiinikonvertaasientsyymi 2 (ACE2) (2). Tämä reseptori tunnistaa viruksen pinnalla olevan S (spike)-proteiinin reseptoriin sitoutuvan osan (RBD). Ennen kuin virus infektoi kohdesolun, sen pinnalla olevaa S-proteiinia muokataan seriiniproteaasin (TMPRSS2) ja furiinin avulla (3). TMPRSS2 muokkaa myös ACE2 proteiinia (4). Röntgensädekristallografialla on selvitetty S-proteiinin ja ACE2-reseptorin väliset molekyylitason vuorovaikutukset (5-7). Myös monien solutyyppien pinnalla oleva neuropiliini-1 proteiini sitoutuu SARS-CoV-2 viruksen S-proteiiniin ja luultavasti toimii koreseptorina (8, 9). Sitoutuminen neuropiliiniin lisää viruksen infektiivisyyttä ja voi osaltaan selittää sen korkeaa infektiotehokkuutta. Kolmas mahdollinen SARS-CoV-2 virusta tunnistava reseptori on basigin (CD147) (10). Sen rooli on kuitenkin epävarma, koska vastikään on kokeellisesti osoitettu, että basigin ei interaktoi S-proteiinin kanssa (11).

Hankkeen aikana tunnistetut tutkimushaasteet

Koronaviruksen leviämisen ja patogeenisyyden ymmärtämiseen tarvitaan erilaisia tutkimusasetelmia ja tekniikoita. Tällaisia työkaluja ovat esimerkiksi eläinmallit, soluviljelykokeet, ja kudos- ja elinrakenteet (12).

Vaikka koronavirustutkimusta on pandemian aikana tehty paljon, infektion perusmekanismien ymmärtäminen on edelleen puutteellista, johtuen osittain puutteellisista mallijärjestelmistä ja tekniikoista.

Tutkimuksissa käytetyt virusten ja virusnäytteiden analyysimenetelmät perustuvat usein vain viruksen perimän osien havaitsemiseen ja ne eivät siten suoraan mittaa virusten infektiivisyyttä tai toiminnallisuutta.

Pandemian aikana tuotettu tieteellinen tieto koronaviruksesta ja sen leviämisestä ei ole kaikilta osin riittävän laadukasta.

Licence to Breathe -selvitysten tärkeimmät havainnot

- SARS-CoV-2 koronaviruksen laaja isäntäkirjo (ihmiset, muita nisäkkäitä, joitakin lintulajeja) ei tee sen aiheuttamaa pandemiaa haasteelliseksi ainoastaan julkiselle terveydenhuollolle ja kansantaloudelle vaan myös esimerkiksi eläinlääketieteelle ja tuotantoeläintaloudelle (13,14).

- SARS-CoV-2 koronavirus on ihmiselle erittäin patogeeninen ja sen aiheuttamat infektiot voivat johtaa vakaviin, henkeä uhkaaviin hengitystiesairauksiin ja keuhkovaurioihin.

- SARS-CoV-2 koronavirus infektoi ja leviää tehokkaammin kuin SARS-CoV-1 koronavirus, vaikka näiden virusten infektiomekanismit esimerkiksi solureseptorien osalta muistuttavat toisiaan. Eräs tärkeä ero on se, että SARS-CoV-1 koronavirus infektoi pääasiassa alempien hengitysteiden soluja kun taas SARS-CoV-2 koronavirus lisääntyy tehokkaasti ylempien hengitysteiden soluissa (15-17).

- SARS-CoV-2 koronavirusinfektion aiheuttama COVID-19 tauti on seurausta viruksen aiheuttamista muutoksista, jotka johtavat vakaviin tulehdusreaktioihin samanaikaisesti kun elimistön luontainen torjuntakyky viruksia vastaan on heikentynyt.

- COVID-19 tauti on usein yhteydessä elimistön viivästyneen interferonivasteen kanssa.

- Nopea ja kontrolloimaton SARS-CoV-2 koronaviruksen lisääntyminen voi aluksi välttää elimistön luontaisen immuunipuolustuksen aktivoitumisen. Seurauksena ovat poikkeukselliset tulehdusvasteet ja tulehdussolujen lisääntyminen keuhkoissa, jotka aikaansaavat kudosvaurioita ja muita kliinisiä oireita.

- Tulehdusvasteet, kuten sytokiinien eli solujen välisten viestiaineiden ilmentäminen, voivat edelleen pahentaa tulehdusreaktioita (18).

Licence to Breathe -hankkeen muodostamat tutkimuskysymykset

- Koronaviruksen mahdollisesti vielä tuntemattomat koreseptorit isäntäsoluissa.

- Muuntovirusten interaktiot ACE2-reseptorin ja mahdollisten koreseptorien kanssa.

- Viruksen infektiokyvyn säilyminen erilaisilla pinnoilla, pisaroissa sekä aerosoleissa.

Lisätietoja

Dosentti Teemu Ihalainen (teemu.ihalainen@tuni.fi)
Professori Seppo Parkkila (seppo.parkkila@tuni.fi)

Licence to Breathe -julkaisut:
https://www.tuni.fi/fi/tutkimus/licence-breathe

Lähteet

1. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, ym. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. Cells 2020;9.
2. Barker H, Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. PLoS One 2020;15:e0240647.
3. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, ym. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. Life Sci Alliance 2020;3.
4. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, ym. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. J Virol 2014;88:1293-307.
5. Wang Q, Zhang Y, Wu L, ym. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020;181:894-904.
6. Lan J, Ge J, Yu J, ym. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 2020;581:215-20.
7. Shang J, Ye G, Shi K, ym. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 2020;581:221-4.
8. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, ym. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science 2020;370:856-60.
9. Daly JL, Simonetti B, Klein K, ym. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science 2020.
10. Wang K, Chen W, Zhang Z, ym. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther 2020;5:283.
11. Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, ym. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. Sci Rep 2021;11:413.
12. V'kovski et al. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 19(3):155-170.
13. Corman et al. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. Adv. Virus Res. 100, 163–188.
14. Wu et al. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2. Cell Discov. 6:68.
15. Hamming et al. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J. Pathol. 203, 631–637.
16. Blanco-Melo et al. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell 28;181(5):1036-1045.
17. Wölfel et al. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 581(7809):465-469.
18. Giamarellos-Bourboulis et al. (2020). Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe 27, 992–1000.