

# Variety koronavírusov spôsobujúcich ochorenie Covid-19 a očkovanie

(Infoletter 9)

(Verzia 2 z 13.03.2021)

MUDr. Ivan Hlinka<sup>1</sup>

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI<sup>2,3,4</sup>

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Kežmarok

<sup>2</sup>Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

<sup>4</sup>Klinika pneumológie a fyziológie JLF UK a UN Martin

<sup>5</sup>Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

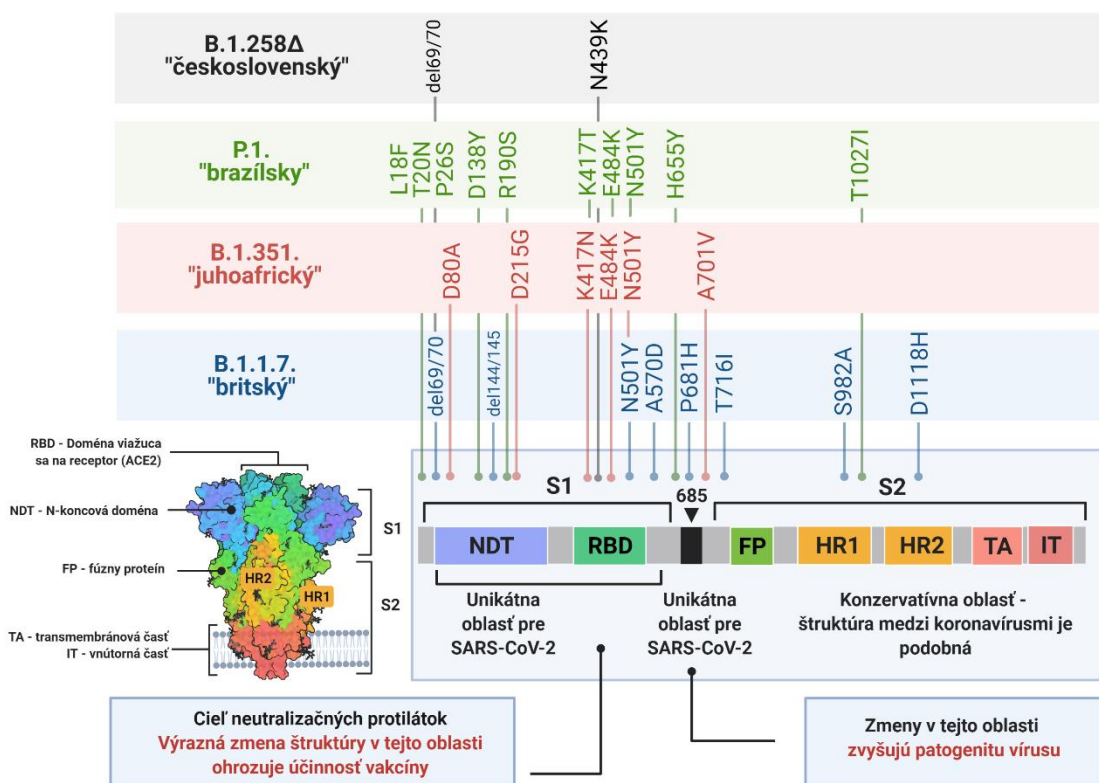
- Mutácie predstavujú náhle zmeny na úrovni genetického materiálu (DNA alebo RNA u RNA-vírusov), ktoré sa prejavujú v zmene primárnej štruktúry nukleovej kyseliny, tzn. zmene v sekvencii (poradí) nukleotidov. Vždy súvisia so zmenou genotypu, avšak reálny dopad na fenotyp (charakter správania sa vírusu, jeho patogenitu, infekciozitu a pod.) sa nemusí prejavovať resp. nemusí byť klinicky významný a relevantný. Mutácie vírusov sú prirodzený proces evolúcie a adaptácie. V prírode je to bežný jav a nie je dôvod na prehnané obavy. Samozrejme, aj tento fakt treba brať do úvahy a s rešpektom, avšak bez zbytočných negatívnych emócií či paniky.
- **Nová mutácia neznamená novú epidémiu.** To, že stúpa výskyt britskej mutácie znamená len toľko, že má väčšiu schopnosť prežiť a šíriť sa, stáva sa dominantnou a vytláča mechanizmom kompetitívnej inhibície aktuálne varianty. Dodnes boli objavené desiatky mutácií vírusu SARS-CoV-2. Niektoré varianty sa objavia a následne miznú, iné dlhodobo v prostredí perzistujú.
- **Mutácie vznikajú najmä pri prirodzene prebiehajúcej infekcii u ľudí, ktorí nie sú schopní vytvoriť sterilizujúcu/neutralizujúcu imunitnú odpoveď.**
- Koronavírusy sú geneticky relatívne stabilné t.j. mutácie vznikajú pomerne pomaly. Odhaduje sa vznik približne 2 mutácií za mesiac. Počas replikácie koronavírusov vznikajú náhodné mutácie, ktoré sú väčšinou neškodné a často sa spontánne korigujú. **Mutácie v oblasti S(spike)-proteínu môžu ovplyvňovať diagnostické testy, tvorbu účinných neutralizačných protilátok ako aj efektívnosť bunkovej imunity.** Je potrebné skúmať aj vzťah mutácií k efektívnosti používaných vakcín.
- Čo sa teda budeme musieť učiť o nových variantoch SARS-CoV-2:
  - Aká je ich kontagiozita a virulencia
  - Ako sa líši priebeh ochorenia spôsobený týmito variantami
  - Aké je riziko re-infekcie
  - Ako tieto varianty ovplyvňujú diagnostické testy a účinnosť existujúcej vakcinácie

## V hľadíku virológov sú v súčasnosti tieto varianty SARS-CoV-2 (Obr. 1):

- **Britský variant označovaný B.1.1.7.** Britský variant nového koronavírusu sa potvrdil v 74 % vzoriek preverovaných Úradom verejného zdravotníctva (údaj k 10.2.2021). Uvedený kmeň má o 70 % vyššiu schopnosť šírenia, vyššie reprodukčné číslo Rt o približne 0,4 ako pôvodný vírus, u pacientov je potenciálne vyššia vírusová nálož. Ľahšie sa viaže na bunku a je efektívnejší vo vyhľadávaní bunky a replikácii. V praxi to znamená, že je ľahšie sa nakaziť od človeka ktorý má britskú mutáciu, pretože stačí

menší počet vírusových častíc, aby nás nakazili. Jeho šírenie je častejšie aj u ľudí do 60 rokov a intenzívne medzi deťmi. Klinické príznaky ochorenia novým variantom sú nezmenené, avšak **podľa najnovších štúdií je smrtnosť o 64% vyššia (2,5/1000 verzus 4,1/1000 prípadov)**. Nový typ sa dá dobre zachytiť antigénovým aj PCR testom. Napriek tomu, že tento variant má mutácie v S proteíne, **dostupné vakcíny sú dobre účinné** a aktuálne sa nejaví potreba modifikácie týchto vakcín. Obdobne aj používané liečivá sú rovnako účinné ako pri pôvodnom variante.

- **Juhoafrický variant označovaný B.1.351** alebo 501Y.V2. Mutácie v oblasti S proteínu sú pestrejšie a vyznačujú sa dynamickou variabilitou. Z hľadiska prirodzenej a postvakcinačnej imunity má väčšiu schopnosť úniku, ale len v zmysle redukcie, nie úplnej straty imunologickej kontroly. Je to preto, že náš imunitný systém rozoznáva viac epitopov proteínu S. Spike proteín tvorí 1273 aminokyselín a zmeny v jednej resp. viacerých nie sú dostatočné na to, aby imunitný systém nerozoznal celý proteín.
- **Brazílsky variant označovaný P.1.** Tento variant obsahuje prídavné mutácie ktoré ovplyvňujú schopnosti hostiteľa byť rozpoznávaný protilátkami.
- Aktuálne sa v literatúre objavila aj zmienka o novom tzv. „československom“ **variante SARS-CoV2 označenom ako B.1.258Δ**, ktorý s veľkou pravdepodobnosťou koluje v strednej Európe približne od augusta 2020. Tento variant vznikol nezávisle od britského kmeňa. Z hľadiska jeho vlastností sa ukazuje, že je infekčnejší, spája s výraznejšími imunosupresívnymi účinkami ako aj vyššou vírusovou náložou a pravdepodobne aj s ťažším priebehom. Akumuluje sa v ňom viacero nových substitúcií najmä v iných proteínoch ako je S-proteín. **Keďže S1 oblasť je pozmenená iba minimálne, predpokladáme dostatočnú účinnosť dostupných vakcín.**



Redovan Košťuriak, 2021, vytvorené v BioRender.com

**Obrázok 1:** Proteín S je zložený z dvoch podjednotiek (S1 a S2). Podjednotka S1 obsahuje doménu viažucu receptor (RBD) zodpovednú za väzbu na angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) exprimovaný na povrchu hostiteľskej bunky. Proteín S1 RBD hrá kľúčovú úlohu pri indukcii tvorby

neutralizačných protilátok a aktivácii T-lymfocytov, a teda pri navodení ochranej imunity. Tento región genómu je preto kľúčový pre monitoring mutácií.

## Záver

- SARS-CoV2 bude mutovať a my budeme neustále konfrontovaní s novými variantmi dovtedy, kým zásadným spôsobom neznížime pravdepodobnosť jeho prenosu a replikácie.
- Protektívna, trénovaná nešpecifická ako aj špecifická imunita po prekonaní alebo očkovaní, nás chráni aj proti týmto novým variantom SARS-CoV2. Jej výsledkom je inaparentný alebo ľahší priebeh infekcie COVID 19, ako aj budovanie kolektívnej imunity s ochranou nevakcinovanej populácie, pretože **vírusová nálož po infekcii očkovaného jedinca je 4-10x nižšia ako u neočkovaného.**
- Nové mutácie sú neustále monitorované virológmi ako aj výrobcami vakcín. **Protilátky, ktoré sú indukované súčasne dostupnými vakcínami účinne neutralizujú britský aj tzv. československý variant vírusu, čo bolo dokázané spätnou analýzou sér očkovaných jedincov. Slabšia neutralizačná účinnosť proti juhoafrickému a brazílskemu variantu neznamena, že vakcína je neúčinná pri záchrane životov a v prevencii ťažkých priebehov či smrti.** Toto konštatovanie možno oprieť o skutočnosť, že pamäťové lymfocyty po prekonaných infekciách s menej príbuznými kmeňmi koronavírusov z minulosti, tiež zmiernujú priebeh infekcie Covid-19.
- V prípade potreby kvalitatívnej zmeny očkovacej látky sa pri moderných vakcínach, založených na technológii nukleových kyselín, jedná o jednoduchú zmenu sekvencie, bez zásahu do technológie výroby, čo umožňuje rýchle nasadenie účinnejšej vakcína v priebehu týždňov.
- Momentálne dostupné vakcíny schválené Európskou liekovou agentúrou sú dobre účinné v prevencii úmrtí a ťažkého priebehu spôsobenom všetkými variantami vírusov. Upravujú sa len špecifikácie jednotlivých vakcín pre optimálne vekové rozpätie, ktoré sa zavádzajú aj pri očkovaní na Slovensku.

## Literatúra:

- Information shared by Public Health England and Public Health Wales at a joint ECDC/WHO teleconference on 16 December 2020.
- Statens Serum Institute. Ny covid-virusstamme i England [19 December, 2020]. Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2020/ny-covid-virusstamme-i-england>.
- McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Natural deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. bioRxiv. 2020:2020.11.19.3899.
- The Brussels Times. Netherlands bans flights from UK over new Covid mutation [20 December, 2020]. Available from: <https://www.brusselstimes.com/news/belgium-all-news/146288/netherlands-bans-flights-from-uk-over-new-covid-mutation-found-coronavirus-van-ranst-who/>.
- GOV.UK. Guidance: Full list of local restriction tiers by area. [20 December, 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/full-list-of-local-restriction-tiers-by-area>.
- GOV.UK. Press release: Prime Minister announces Tier 4: 'Stay At Home' Alert Level in response to new COVID variant [20 December, 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-announces-tier-4-stay-at-home-alert-level-in-response-to-new-covid-variant>.
- RTL INFO. Nouvelle souche de coronavirus: la Belgique interdit les vols et trains en provenance du Royaume-Uni pour au moins 24h [20 December, 2020]. Available from: <https://www.rtl.be/info/belgique/societe/nouvelle-souche-de-coronavirus-la-belgique-interdit-les-vols-en-provenance-du-royaume-uni-pour-au-moins-24h-1267114.aspx?dt=11:18>.
- Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations: COVID-19 genomics UK consortium; [20 December, 2020]. Available from: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Bioinformatics. 2018;34(23):4121-3.
- Nextstrain [Internet]. 2020. Available from: <https://nextstrain.org/>.
- GISAIID [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gisaid.org/>.

- <https://virological.org/t/b-1-258-a-sars-cov-2-variant-with-h69-v70-in-the-spike-protein-circulating-in-the-czech-republic-and-slovakia/613>
- Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, *et al.* mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 2021; published online Feb 10. DOI:10.1038/s41586-021-03324-6.
- Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ* 2021; 372: n579.