

Η σημασία των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό JAMA με τίτλο Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? σχολιάζεται η σημασία των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους Καθηγητές του ΕΚΠΑ **Δημήτριο Παρασκευή** (Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας & Προληπτικής Ιατρικής, ΕΚΠΑ) και **Θάνο Δημόπουλο** (Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ)

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του κορωνοϊού SARS-CoV-2, αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις στον ιό που προσέλκυσαν την προσοχή των μέσων μαζικής ενημέρωσης. Για κάποιες μεταλλάξεις όπως η D614G, πολλοί επιστήμονες ήταν δύσπιστοι σχετικά με τη σημασία της, αλλά η εμφάνιση του νέας ομάδας B.1.1.7 στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει προκαλέσει έντονη ανησυχία. Η μελέτη των νέων παραλλαγών του ιού, απαιτεί κατανόηση της εξέλιξης και της γενετικής ή μοριακής επιδημιολογίας του SARS-CoV-2.

Μεταλλάξεις, ικά στελέχη και διασπορά

Οι μεταλλάξεις προκύπτουν ως φυσικό επακόλουθο του ιικού πολλαπλασιασμού. Οι ιοί RNA μεταλλάσσονται συνήθως περισσότερο από τους ιούς DNA, αλλά οι κορωνοϊοί, εμφανίζουν λιγότερες μεταλλάξεις από τους περισσότερους ιούς RNA επειδή διαθέτουν διορθωτικούς μηχανισμούς του γενετικού τους υλικού. Οι μεταλλάξεις που προσδίδουν κάποιο πλεονέκτημα στον ικό πολλαπλασιασμό, τη μετάδοση ή τη διαφυγή από την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή πιθανόν θα κυριαρχήσουν, ενώ αντίθετα ιοί με μεταλλάξεις που προσδίδουν μειονέκτημα τείνουν να εξαλειφθούν από τον πληθυσμό των ιικών στελεχών. Η παραπάνω διαδικασία αποτελεί τη «φυσική επιλογή». Τα στελέχη που εμφανίζονται κάθε φορά μπορεί να οφείλονται και σε τυχαία συμβάντα. Για παράδειγμα, το «φαινόμενο ιδρυτή» αφορά όταν ένας περιορισμένος αριθμός ιών μεταδίδεται σε έναν πληθυσμό. Οι μεταλλάξεις στο γονιδίωμα αυτών των ιών θα κυριαρχήσουν κατά τύχη ανεξάρτητα από τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της φυσικής επιλογής και τυχαίων γεγονότων διαμορφώνει την εξέλιξη του ιού εντός του ξενιστή, σε κοινότητες και σε πιο εκτεταμένες γεωγραφικές περιοχές.

Αν και οι όροι μετάλλαξη, παραλλαγή και στέλεχος χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά για την περιγραφή της επιδημιολογίας του SARS-CoV-2, οι διαφορές είναι σημαντικές. Η μετάλλαξη αναφέρεται σε μια αντικατάσταση στο γενετικό υλικό ή την πρωτεΐνη του ιού: Η D614G αποτελεί μια αντικατάσταση στη θέση 614 της εξωτερικής γλυκοπρωτεΐνης. Τα ικά γονιδιώματα που έχουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη χαρακτηρίζονται ως παραλλαγές. Αυτός ο όρος είναι όμως λιγότερο ακριβής επειδή 2 παραλλαγές μπορεί να διαφέρουν κατά 1 ή περισσότερες μεταλλάξεις. Συνήθως αναφερόμαστε σε μια παραλλαγή όταν ένα στέλεχος όταν έχει διαφορετικό φαινότυπο (π.χ., διαφορές στην αντιγονικότητα, τη μεταδοτικότητα ή τη λοιμοτοξικότητα).

Spike D614G

Η μετάλλαξη D614G στην εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη του SARS-CoV-2 εντοπίστηκε για πρώτη φορά στις αρχές Μαρτίου 2020 και εξαπλώθηκε παγκοσμίως μέσα στον επόμενο μήνα. Αρχικά θεωρήθηκε ότι η μετάλλαξη εμφανίστηκε ανεξάρτητα σε διαφορετικές περιοχές αλλά στη συνέχεια η D614G εντοπίστηκε και σε στελέχη σε αρκετές περιοχές της Κίνας στα τέλη Ιανουαρίου 2020. Αυτό το γεγονός εξηγεί ότι η παγκόσμια διασπορά αυτής της μετάλλαξης θα μπορούσε να οφείλεται από τυχαία «φαινόμενα ιδρυτών», στα οποία οι αρχικοί ιοί που μεταδόθηκαν στα περισσότερα μέρη έτυχε να έχουν την D614G.

Αυτή η εύλογη υπόθεση οδήγησε πολλούς να αμφιβάλλουν ότι η μετάλλαξη D614G παρείχε κάποιο πλεονέκτημα, παρά τα *in vitro* δεδομένα που δείχνουν ότι ο ιός την D614G προσδένεται πιο αποτελεσματικά στον υποδοχέα.

Spike N453Y και μινκ

Ο SARS-CoV-2 εντοπίστηκε σε εκτροφές μινκ στις Κάτω Χώρες και στη Δανία στα τέλη της άνοιξης και στις αρχές του καλοκαιριού 2020. Η έρευνα έδειξε ότι μεταδόσεις μπορούν να συμβούν από τον άνθρωπο σε μινκ και αντίστροφα. Στις αρχές Νοεμβρίου 2020, οι αρχές της Δανίας ανέφεραν 214 κρούσματα σε εκτροφεία μινκ. Πολλές αλληλουχίες του SARS-CoV-2 από την Ολλανδία και τη Δανία είχαν τη μετάλλαξη Y453F στην περιοχή πρόσδεσης της εξωτερικής πρωτεΐνης με τον υποδοχέα. Η μετάλλαξη αυτή ισχυροποιεί την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα των μινκ. Ο ιός από έντεκα άτομα στη Δανία βρέθηκε να έχουν μια παραλλαγή που χαρακτηρίστηκε ως ομάδα 5, η οποία περιλαμβάνει 3 επιπλέον μεταλλάξεις στην περιοχή spike (διαγραφή 69-70, I692V και M1229I). Ο πολλαπλασιασμός του SARS-CoV-2 σε μινκ είναι ανησυχητική, γιατί η συνεχιζόμενη εξέλιξη του ιού στα ζώα θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε νέα στελέχη με άγνωστα χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να μεταδοθούν στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά. Για το λόγο αυτό, πολλές χώρες εφάρμοσαν σφαγές μεγάλης κλίμακας μινκ στις εκτροφές.

Η ομάδα B.1.1.7 και N501Y

Η ομάδα B.1.1.7 (ονομάζεται επίσης 501Y.V1) εξαπλώνεται γρήγορα στη νοτιοανατολική Αγγλία. Η ομάδα αυτή ταυτοποιήθηκε τον Σεπτέμβριο 2020 και περιλαμβάνει 17 μεταλλάξεις, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική προγενέστερη εξέλιξη, πιθανόν σε άνθρωπο με μακρά περίοδο λοίμωξης. Μέχρι την 28η Δεκεμβρίου 2020, αυτή η ομάδα αφορά περίπου το 28% των μολύνσεων στην Αγγλία και πληθυσμιακά μοντέλα εκτιμούν ότι εξαπλώνεται 56% πιο αποτελεσματικά από άλλους ιούς. Σε αντίθεση με τη D614G, η οποία μεταδόθηκε λόγω τύχης, η ομάδα B.1.1.7 άρχισε να μεταδίδεται όταν ήδη υπήρχε αυξημένη μετάδοση διαφορετικών στελεχών στην κοινότητα. Αυτό υποδηλώνει την πιθανότητα ότι η ομάδα αυτή είναι πιο μολυσματική σε επίπεδο πληθυσμού. Παρότι τα προστατευτικά μέτρα όπως η χρήση μάσκας, η κοινωνική αποστασιοποίηση, οι περιορισμοί των συναθροίσεων παραμένουν αποτελεσματικά, ο έλεγχος της διασποράς ιών που είναι πιο μολυσματικοί θα απαιτούσε πιθανόν αυστηρότερη εφαρμογή και ευρεία υιοθέτηση αυτών των μέτρων.

Αποτελεσματικότητα εμβολίου

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το αν οι μεταλλάξεις στην εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη μπορούν να διαφύγουν της ανοσιακής απόκρισης, ή ακόμα να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των εμβολίων. Προς το παρόν η επιλογή στελεχών με συγκεκριμένες μεταλλάξεις δεν μπορεί να καθοδηγείται από την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή επειδή τα άτομα που έχουν αναπτύξει ανοσία είναι πολύ λίγα. Αντίθετα, αν ο ιός έχει μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που αυξάνουν τη μολυσματικότητα, θα μπορούσε πιθανόν να κυριαρχήσει. Επειδή τα τρέχοντα εμβόλια προκαλούν ανοσιακή απόκριση σε ολόκληρη την εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη, πιθανολογείται ότι μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματική προστασία παρά τις μεταλλάξεις του SARS-CoV-2.