

SARS-CoV-2; livssyklus, mutasjoner, immunreaksjoner og vaksiner

Litt over et år har gått siden SARS-CoV-2, som er årsak til sykdommen covid-19, dukket opp i Wuhan-provinsen i Kina. I mars 2020 ble pandemien erklært, og dette ble starten på en av de mest omfattende pandemiene vi har hatt i moderne tid.

Av Karl A. Brokstad^{1,2} og Rebecca J. Cox^{3,4}

Koronavirus – taksonomi og sykdom

SARS-CoV-2 er et koronavirus. Per i dag er det cirka 50 kjente koronavirus som er isolert fra forskjellige pattedyr, fugler og amfibier. Tallet vil antagelig øke med tiden, nå som mer oppmerksomhet er rettet mot denne gruppen virus.

Koronavirus er forholdsvis store, sfæriske RNA-virus med en størrelse på 120-160 nm i diameter. Navnet kommer av at de likner kroner i elektronmikroskopet,

1 Institutt for sikkerheit, kjemi- og bioingeniørfag, Høgskolen på Vestlandet.

2 Broegelmann Forskningslaboratorium, Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen.

3 Influenzasenteret, Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen.

4 Avd. for Mikrobiologi, Helse-Bergen.

på grunn av piggene som stikker ut av membranen.

Koronavirus er systematisert i fire slekter (alfa, beta, delta og gamma), basert på fylogenetiske forskjeller i arvematerialet (figur 1). Det er også mindre forskjeller i den genetiske organiseringen av arvematerialet mellom disse gruppene. Vi finner de humanpatogene koronavirusene i alfa- og beta-koronavirusselektene. Videre er betakoronavirusene delt inn i grener som ytterligere definerer fylogenetiske ulikheter. I tillegg er SARS-CoV-2 delt inn i grupper basert på genetisk utvikling.

Vi kjenner til fire koronavirus som har sirkulert lenge hos mennesker. De gir kun milde respiratoriske symptomer, og har derfor fått liten oppmerksomhet inntil nylig. Dette gjelder alfakoronavirusstammene 229E og NL63, og betakoronavirusstammene OC43 og HKU1 (figur 1). Først med SARS-epidemien, som pågikk i 2002-2004 med episenter i Sørøst-Kina, startet forskere å studere denne virusgruppen i mer detalj. Videre brøt MERS ut i 2012, med episenter på den arabiske halvøy, og dette viruset sirkulerer fremdeles i området.

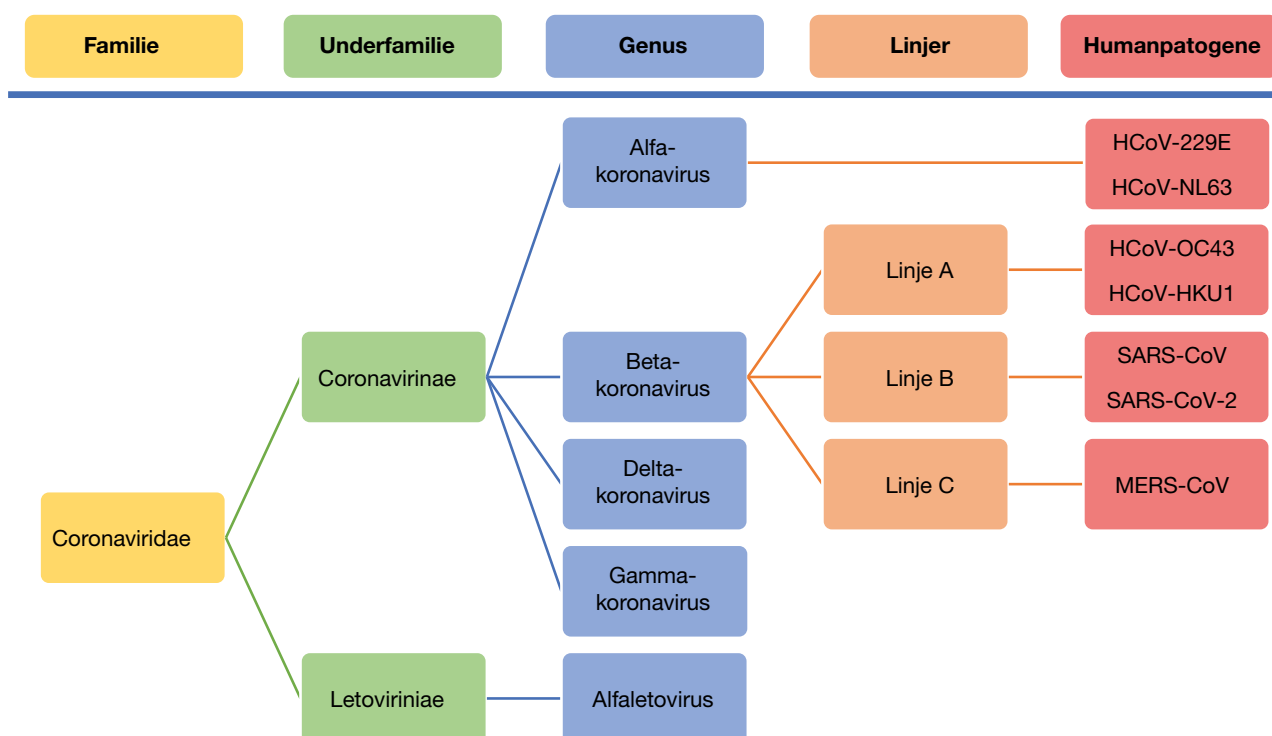
De nyere virusene gir alvorlige respiratoriske symptomer hos mennesker. SARS og MERS hadde en mortalitetsrate på henholdsvis 9,5 % og 35 %. Dødeligheten i Norge for SARS-CoV-2 ligger på

cirka 1%, mens den gjennomsnittlige dødsraten på verdensbasis er på 2 %. Felles for de nye virusene er at smitten nylig er overført fra dyr til mennesker (zoonose), så de har i liten grad tilpasset seg et balansert forhold til mennesket som vert. Når vi analyserer slektskap og opprinnelse i mer detalj, så peker det mot opprinnelse fra flaggermus, selv om virusene har vært innom en annen vert før mennesker.

Oppbygging og arvemateriale

SARS-CoV-2 er sfærisk og har en membran bestående av to lag fosfolipider (figur 2). I membranen finner vi membranproteiner (M), «envelope»-proteiner (E) og «spike»-proteiner (S). Sistnevnte er viktig for virusets binding til vertscellen og infisering. Inni viruset finner vi virusgenomet (vRNA) som er kledd med nukleokapsidproteiner (N). I tillegg kan vi også finne små polymerasekompleksproteiner.

Virusets genom, på cirka 30 kb, er enkelttrådet positiv sens RNA (+) og inneholder flere gener av ulik størrelse, hvor hver av dem kan kode for et eller flere genprodukter (figur 3). I skrivende stund er det identifisert 38 virusproteiner som tilhører to grupper, ikke-strukturelle (nsp) og strukturelle proteiner. De ikke-strukturelle er primært enzymer eller andre proteiner som har med

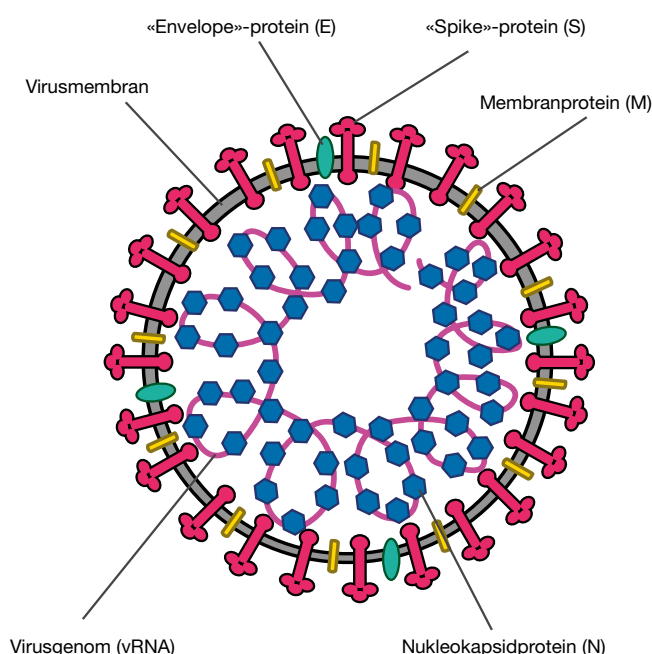


FIGUR 1. Koronavirus-systematikk. De finnes en mengde koronavirus, og de smitter både mennesker og dyr. Det er fire kjente koronavirus som har sirkulert blant mennesker i mange år (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 og HCoV-HKU1), men som har fått liten oppmerksomhet siden de bare har gitt milde forkjølelssymptomer. Dette har endret seg siden de nye virusene med opprinnelse fra dyr (zoonose) dukket opp.

virusreplikasjonen å gjøre. De strukturelle proteinene er nukleokapsidet, membran-, «envelope»- og «spike»-proteinene. I tillegg kan også små regulatoriske ikke-kodende nukleinsyresekvenser produseres.

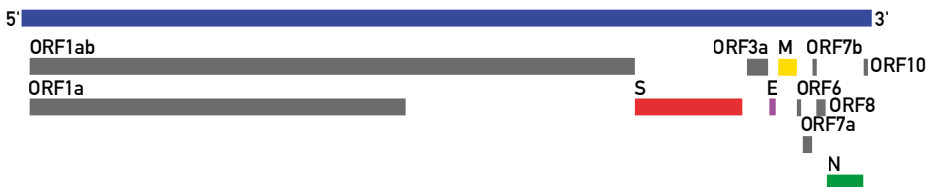
Livssyklus

Humane koronavirus smitter mennesker først og fremst ved dråpesmitte og kontaktsmitte, med munn og svelg som inngangsport for smitte (figur 4). I de øvre luftveiene fester SARS-CoV-2 (virionet) seg til angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)-reseptoren på overflaten av vertscellene. Viruset blir så internalisert i cellen ved reseptor-mediert endocytose, og deretter smelter virusmembranen sammen med den endosomale membranen, slik at virusets innhold tømmes ut i cytoplasma. Med på lasset følger også virusenzymer som er viktige i replikasjonsprosessen av viruset. Videre blir virusgenomet transkribert til enkeltrådet negativ sens RNA (-). Denne RNA-tråden blir så transkribert til mRNA (+), som fører til translasjon av de struk-



FIGUR 2. Skjematisk presentasjon av SARS-CoV-2. Genomet (vRNA) er pakket inn av nukleokapsidproteiner (N) og noen enzymatiske proteiner (ikke vist i figur). Dette komplekset er omsluttet av en dobbel lipidmembran som inneholder forskjellige proteiner. Det viktigste av disse proteinene er «spike»-proteinet, som er ansvarlig for binding til vertscellen og i tillegg er den immundominante delen av viruset som er hovedfokus for vaksineutvikling.

vRNA ~29kb



FIGUR 3. Virusgenomet består av positiv sens enkeltrådet RNA, og koder for en rekke gener. Et gen kan kode for flere genprodukter. Noen av genene koder for strukturelle proteiner (S, E, M og N), mens andre koder for ikke-strukturelle proteiner, for eksempel enzymer.

turelle proteinene (S, M, N, E) og andre ikke-strukturelle proteiner. I tillegg er denne tråden templat for nydannelse av vRNA (+) som skal inkorporeres i nysyntetiserte virus. Virusreplikasjonen skjer i, eller i nærheten av, endoplasmatisk retikulum (ER) og golgi-apparatet, hvor viruset pakkes og settes sammen. De nydannede virionene blir så frigjort ved eksocytose.

Pandemiske RNA-virus

SARS-CoV-2, influensavirus og HIV er alle RNA-virus som har forårsaket pandemier, men de er forskjellige i oppbygning og har ulike mekanismer (tabell 1).

Smittemåtene er derfor også forskjellige. Mens SARS og influensa primært smitter via øvre luftveier som dråpe- eller kontaktsmitte, overføres HIV gjennom kroppsvæskene blod, sæd, skjedesekret og morsmelk. HIV er mindre smittomt, og kan lettere begrenses ved atferdsendring. Livssyklusen til de tre virusene er også forskjellig, de benytter ulike reseptorer på ulike celletyper (tabell 1). HIV vil ved inn-trenging i cellen transportere virusgenomet inn i cellekjernen, hvor det integreres i vertens kromosom. I denne posisjonen kan viruset ligge latent eller aktiveres for å produsere nye virus. Genomsegmentene til influensaviruset transporteres også inn i cellekjernen, men opererer her aktivt som templat for nye virus. Koronaviruset er kun i cytoplasma i tilknytning til ER og Golgi-apparatet.

Virusmutasjoner

Det er et generelt mønster i mutasjonsrate hos ulike arter; større og mer komplekse organismer har lavere mutasjonsfrekvens, og det gjelder også arter med lang reproduksjonstid. RNA-virusene er små og enkle og hører til gruppen som har høyest mutasjonsfrekvens blant virusene. Hovedgrunnen til dette er at mange RNA-virus mangler korrekturlesning-enzymmer, slik at tilfeldige feil som oppstår under replikasjon ikke blir rettet opp. Koronavirusene har lavere mutasjonsfrekvens enn andre RNA-virus, og det er flere grunner til dette. Koronavirus er større og mer kompliserte enn andre RNA-virus, og som nevnt tidligere påvirker dette mutasjonsfrekvensen. Men det er én ting koronavirusene har som vi ikke finner hos andre RNA-virus, og det er et rudimentært reparasjonsenzymkompleks (1). Så lenge SARS-CoV-2 ikke møter immunitet hos verten i smitteøyeblikket, blir heller ikke virusene utsatt for seleksjonspress. Til sammen fører disse faktorene til lave mutasjonsfrekvenser hos SARS-CoV-2. Når en større andel av befolkningen bygger opp immunitet, enten ved infeksjon eller vaksinasjon, vil seleksjonspresset på viruset stige og sannsynligheten for at mutasjoner oppstår vil øke.

Tross lavere mutasjonsfrekvens så foregår det en evolusjon av SARS-CoV-2, slik at det er flere grener som sirkulerer nå. Mange spør seg hva som skjer med viru-

set når det muterer? En mutasjon i virusgenomet kan ha flere utfall:

1. Ingen effekt
2. Uønsket effekt for viruset (negativ effekt)
 - a. blir mindre smittsom, eller mister evnen til å smitte
 - b. mister eller svekker evnen til å replikere
 - c. blir farligere for verten
3. Ønsket effekt for viruset (positiv effekt)
 - a. blir mer smittsom, spres lettere
 - b. blir «snillere» mot verten

Det mest sannsynlige er at mutasjoner ikke har noen åpenbar effekt. Hvis mutasjonen påvirker viruset, så er det mest sannsynlig at det går i negativ retning og påvirker smitteevne og replikasjon. Hvis vi ser på hvordan andre virus har utviklet seg over tid, så skjer det ofte en tilpasning av både virus og vert som gjør at virus blir mildere og verten lettere kan leve med viruset (darwinistisk evolusjon).

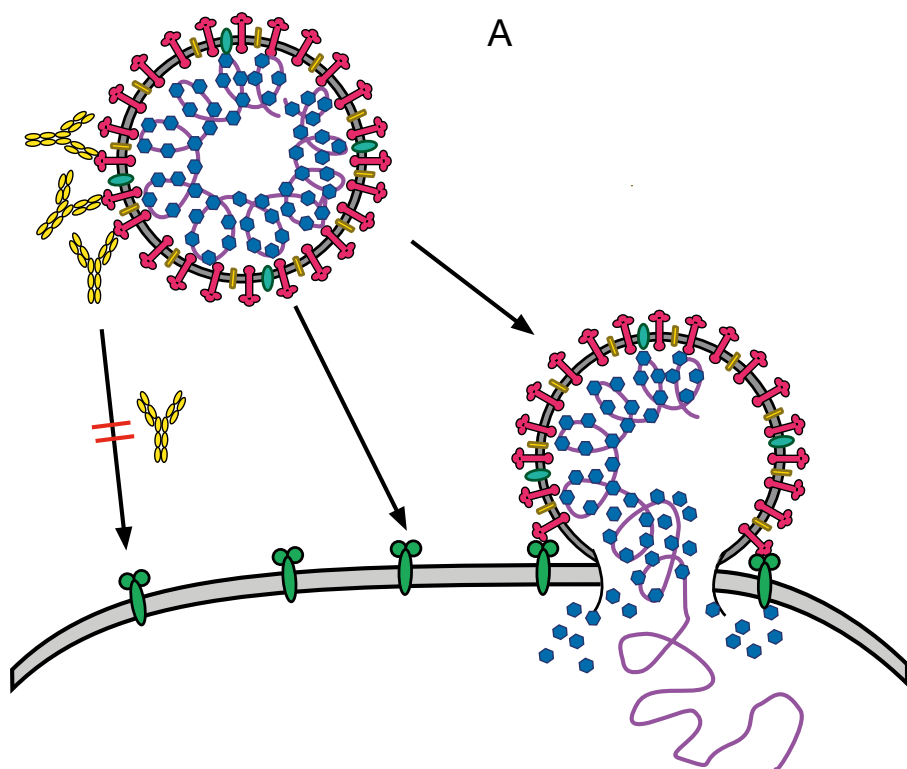
I desember 2020 ble det rapportert om en ny engelsk virusmutant (Variant of Concern 202012/01) som er antatt mer smittsom og mer aggressiv enn tidligere virus (2,3). I januar 2021 ble det rapportert om en enda mer aggressiv variant, den såkalte sør-afrikanske varianten (4). Disse antagelsene er basert på matematiske modeller, og det er kun tiden som vil vise hvor farlige disse mutantene er. Ut fra nyere studier ser det ut til at disse variantene begynner å dominere smitte-tilfellene her i Norge og i andre land.

Immunrespons og vaksiner

For å få langsiktig kontroll på pandemien er vaksiner den beste strategien og den mest effektive måten å bygge opp det vi kaller flokkimmunitet. Det har vært intensiv forsknings- og utviklingsaktivitet for å lage kommersielt tilgjengelige koronavaksiner siden pandemien

TABELL 1. Sammenlikning av SARS-CoV-2, svineinfluensa (H1N1) og HIV.

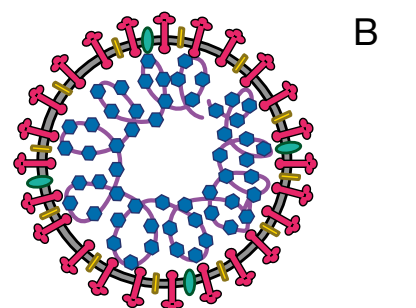
| Virus | Genom | Organisering | Lengde | Sens | Reseptor | Vertscelle | Sykdom |
|-----------------------|-------|----------------|-----------|------|-------------------------|--------------|-----------------|
| SARS-CoV-2 | RNA | Enkeltråd | 29,900 nt | + | ACE2 | Epitelcelle | Covid-19 (SARS) |
| Svineinfluensa (H1N1) | RNA | Åtte segmenter | 13,500 nt | - | α 2,6-sialinsyre | Epitelcelle | Svineinfluensa |
| HIV-1 | RNA | Enkeltråd | 9,200 nt | + | CD4/CCR5 | CD4+ T-celle | AIDS |



FIGUR 4. SARS-CoV-2 livssyklus.

A) Viruset (virionet) i infeksjonsfasen hvor det binder til ACE2-reseptorer på overflaten av vertscellen, som så fører til at virionet blir endocytet og virusgenomet blir frigjort inne i cytoplasma. Antistoffer dannet ved infeksjon eller vaksinasjon binder «spike»-proteinet og kan hindre viruset fra å trenge inn i celler.

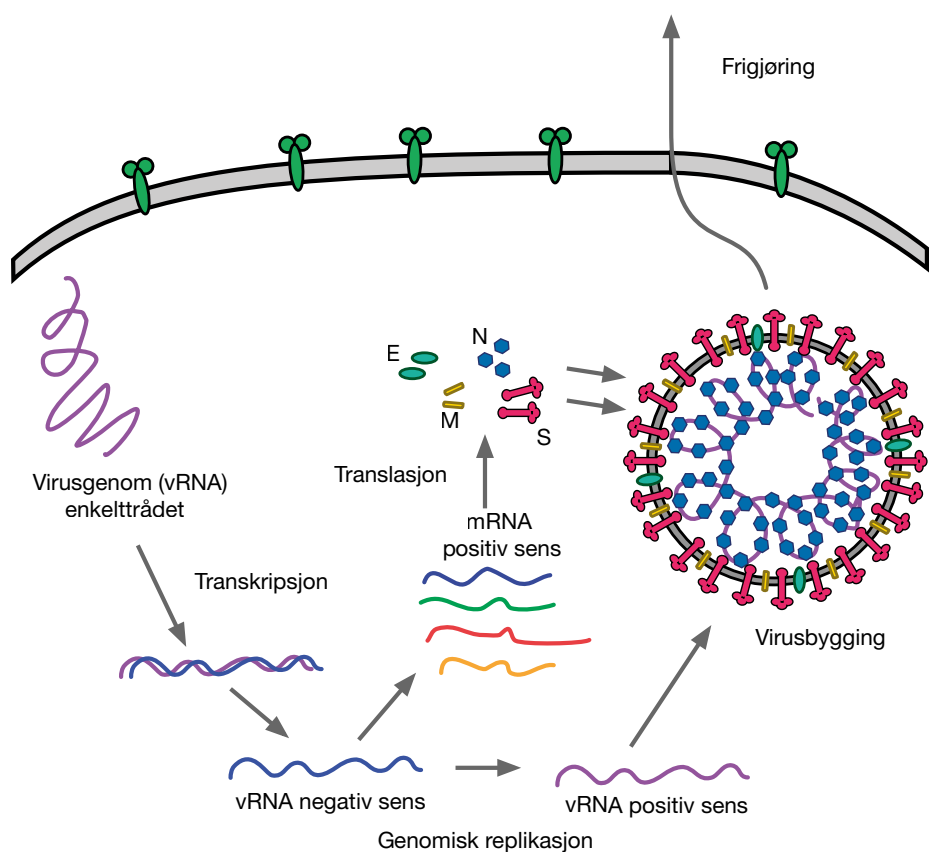
B) Skjematisk presentasjon av produksjon av viruskomponenter for pakking av nye virioner, og frigjøring av disse.

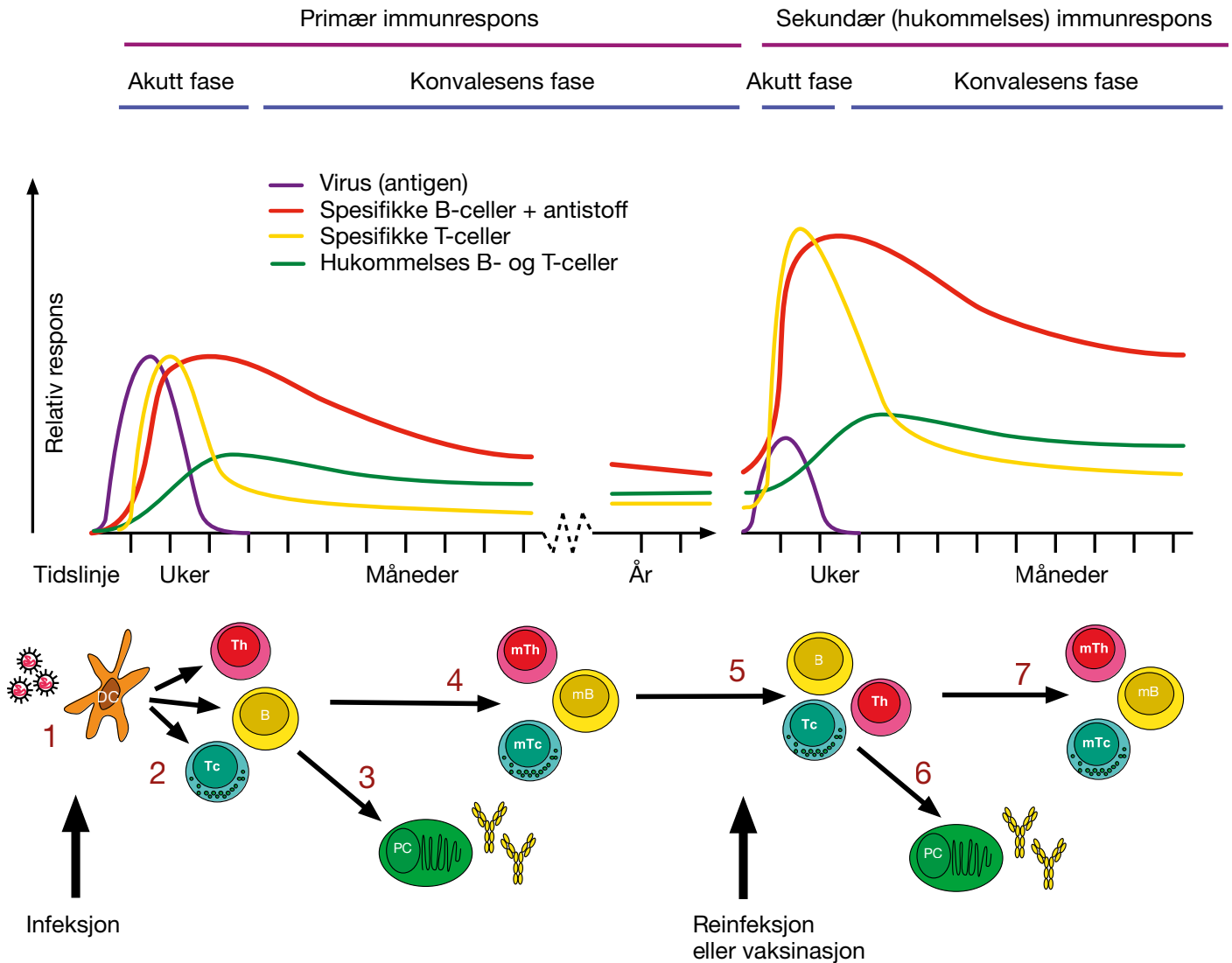


ble erklært (5). For å få en god immunrespons som kan håndtere et smittestoff, er det viktig å involvere en så bred del av immunsystemet som mulig (6). Det viktigste målet for en slik respons er «spike»-proteinet på koronaviruset, ved at antistoffer mot dette proteinet nøytraliserer viruset (figur 5). B-celler og plasmaceller er de eneste cellene i kroppen som lager antistoffer, og plasmacellene produserer antistoffer i store mengder. T-hjelpere (Th) har en viktig funksjon å hjelpe andre celler å bli kvitt virusinfeksjon, mens T-drepeceller (Tc) ødelegger og hjelper til med å fjerne infiserte celler. Antistoffproduksjon er viktig for kortiktig beskyttelse, men for langtidsbeskyttelse er det nødvendig at det etableres en pool av hukommelsesceller. Lymfocytter i blodet kan veksle mellom å være aktive eller hukommelsesceller.

Ved førstegangseksponering for et virus, vil det ta litt lengre tid å få opp produksjonen av spesifikke antistoffer og T-celler som bidrar i bekjempelse av infeksjonen og oppbygging av immunitet. Ved ny eksponering for viruset, vil det ta kortere tid og gi sterkere reaksjon på grunn av hukommelsescellene.

I dag er det mellom 100 og 200 vaksiner i utvikling (7-9). Mange av disse vil aldri nå markedet, slik at det bare er en håndfull som er relevante for oss. Vaksi- ➤





FIGUR 5. Immunrespons mot infeksjon og/eller vaksinasjon.

1. Infeksjon, virus trigger lokal immunrespons og aktiverer dendrittske celler (DC).
2. DC tar virusmateriale med til lokale lymfevev hvor B- og T-celler aktiveres.
3. B-celler utvikles til plasmaceller (PC), også kalt «antistoff-fabrikker».
4. Når viruset er bekjempet blir antall aktiverte B- og T-celler, PC og antistoffer redusert. Samtidig blir det etablert en pool med hukommelses-B- og T-celler.
5. Når en person blir nyeksponert for virus eller vaksine, vil hukommelsescellene raskt danne aktiverte B- og T-celler.
6. Dette vil igjen gi opphav til PC og antistoffer.
7. Når viruset/vaksinen er ute av kroppen vil det igjen bli dannet en pool med hukommelsesceller.

nene er basert på forskjellige teknologier.

Kina har utviklet tradisjonelle vaksiner som består av helt inaktivert virus (Sino-vac og Sinopharm), og disse er godkjent i Kina, Brasil og noen land i Midtøsten.

Oxford/AstraZeneca (England/Sverige) og Gamaleya-instituttet i Russland (Sputnik V) har basert sine vaksiner på rekombinant teknologi, hvor genet for «spike»-proteinet er klonet inn i adeno-virus som brukes til å produsere inakti-

vert vaksine. Gamaleya-vaksinen er godkjent i Russland og Saudi Arabia, mens Oxford/AstraZeneca-vaksinen er i skrivende stund godkjent i Storbritannia, EU og andre land. Både de inaktiverte og rekombinante vaksinerne baserer seg på at proteiner, og da særlig «spike»-proteinet (antigen), blir injisert subkutant eller intramuskulært, hvor det kommer i kontakt med og aktiverer immunsystemet.

Moderna (USA) og Pfizer-BioNTech

(USA/Tyskland) har utviklet vaksiner som består av mRNA som koder for «spike»-proteinet, pakket inn i lipid-nanopartikler. Vaksinen administreres intramuskulært, hvor vaksinepartiklene blir endocyttert av celler i nærheten. Når partiklene kommer inn i cellen blir de avkledd og mRNA blir frigitt til cytoplasma og transportert til ribosomene, hvor det blir translaterert. mRNA-tråden er modifisert slik at «spike»-proteinet som

blir syntetisert blir skilt ut av cellen og der aktiverer immunsystemet.

mRNA-vaksiner er en helt ny og uprøvd strategi i storskala på mennesker. Det må presiseres at alle vaksiner blir grundig testet før de blir godkjent og tatt i bruk, og mRNA-vaksinene ser ut til å gi god beskyttelse. Både Moderna- og Pfizer-BioNTech-vaksinene er godkjent i USA, EU, Storbritannia og andre land.

Oppsummering

Under den pågående pandemien har vi lært mye, men også gjort noen dyrekjøpte erfaringer. De landene som valgte å holde hjulene i gang for å redde økonomien har alle funnet ut at dette kun har gitt kort-siktig gevinst. Virusset har slått tilbake med høyere dødelighet og belastning på helsevesenet, og den økonomiske gevinsten har blitt vasket vekk. Landene som har kommet best ut av pandemien er de som har tatt de mest drastiske grepene for å hindre smittespredning, for eksempel Kina.

Men det er nå lys i tunnelen. Farma-

søytiske firmaer produserer vaksiner på høygir og mange land har kommet godt i gang med massevaksinering av befolkningen (10). Vaksineringsgraden er i skrivende stund (februar 2021) på 65% i Israel, 44% i De forente arabiske emirater, 19% i Storbritannia, 13% i USA og 4% i EU. Norge ligger på nivå med EU i vaksineringsgrad.

Vi får håpe at massevaksineringen virker som forventet, at vi får bygget opp flokkimmuniteten og kan se frem mot en mer normal hverdag uten alle restriksjonene som vi har nå. ■

Referanser

1. Ferron F, Subissi L, Silveira De Morais AT, Le NTT, Sevajol M, Gluais L, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(2):E162-71.
2. Chand M, Hopkins S, Dabrera G, Achison C, Barclay W, Ferguson N, et al. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. Technical briefing 1. London: Public Health England; 2020.
3. Rambaut A, Loman N, Pybus O, Barclay W, Barrett J, Carabelli A, et al. Preliminary genomic character-

isation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations: <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> (10.12.2020).

4. Makoni M. South Africa responds to new SARS-CoV-2 variant. *Lancet*. 2021;397(10271):267.
5. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516-27.
6. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):581-2.
7. Zimmer C, Corum J, Lee S-L. New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (8.2.2021).
8. Li Y-D, Chi W-Y, Su J-H, Ferrall L, Hung C-F, Wu. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104.
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccine: Helps protect you from getting COVID-19: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html> (8.2.2021).
10. Our world in data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (8.2.2021).

Ser du etter en ny medarbeider? Da bør du annonsere på bioingenioren.no!



Bioingeniøren presenterer stillingsannonser på bladets nettside, i nyhetsbrev og på Facebook. I våre kanaler treffer du de cirka 7 000 medlemmene av NITO Bioingeniørfaglig institutt (BFI).

Dette kan vi tilby:

- Stillingsannonse på www.bioingenioren.no/jobb koster kr. 5 000,-
- Alle stillingsannonser blir også promotert på facebookside vår. Annonsen vil nå et betydelig antall av våre 5 200 følgere, som kanskje også vil dele den videre.
- Ingen tidsbegrensning: Annonsen ligger ute frem til søknadsfristen er passert, samme hvor lenge det er til.

Vi tar også imot stillingsannonser i papirutgaven, da gjelder egne priser og betingelser. Nettannonse er inkludert i prisen for papirannonse. Se medieplanen på bioingenioren.no/annonseinfo for mer informasjon.

For å bestille stillingsannonse på nett eller papir, send e-post til bioing@nito.no eller ring redaktør Svein A. Liljebakk, tlf: +47 905 22 107