

Molekylær analyse af SARS-CoV-2 spike mutationer i mink

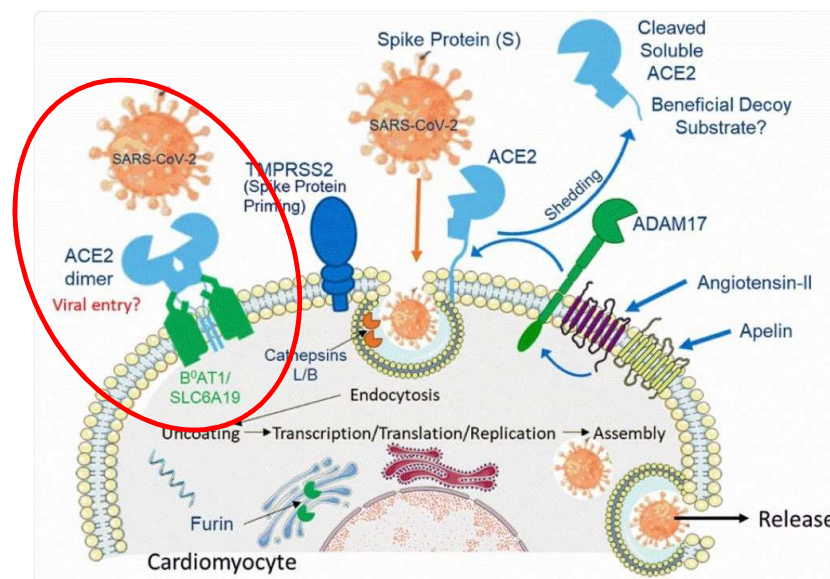
Poul Nissen, PhD

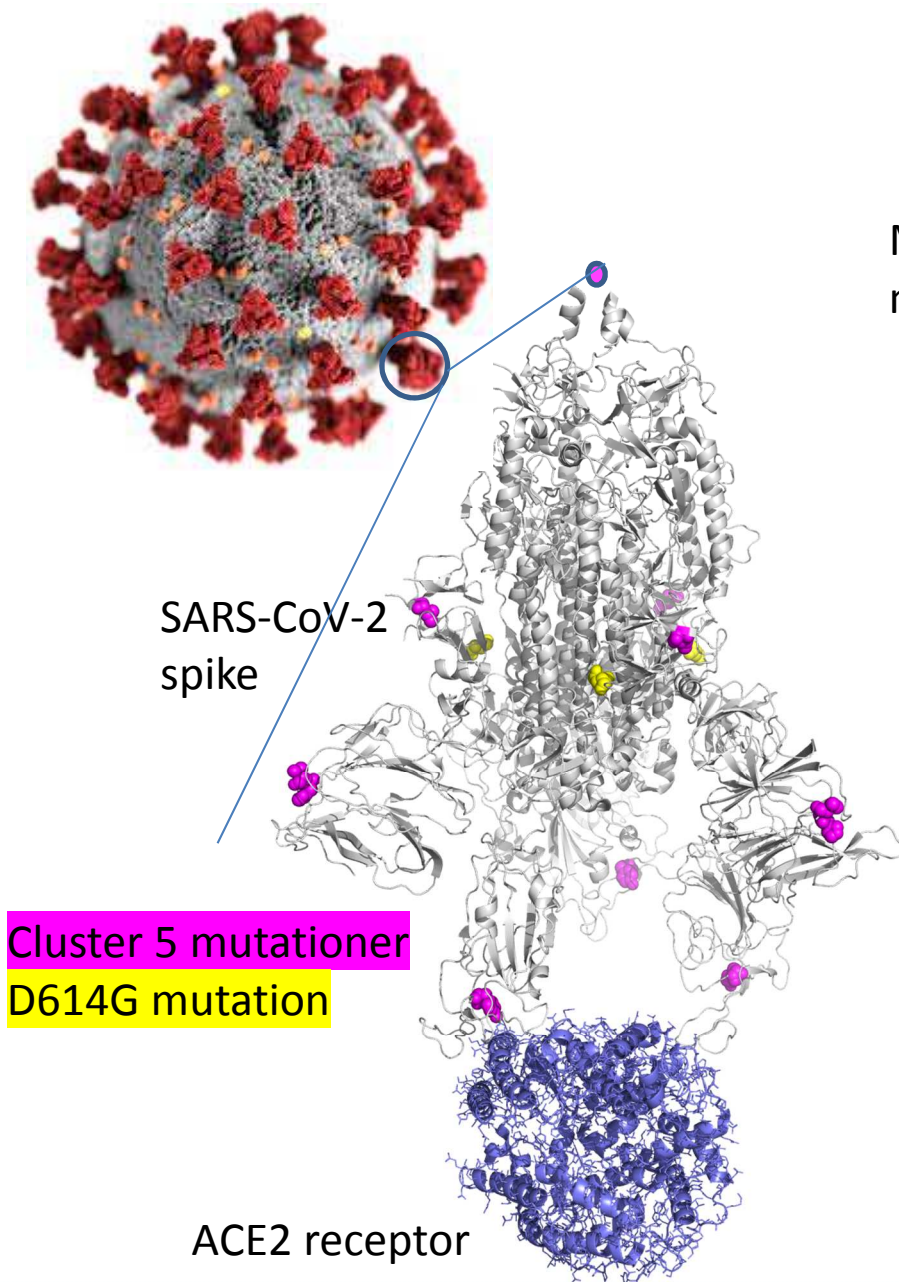
Prof. protein biokemi, AU Inst. Molekylærbiologi & Genetik

Direktør DANDRITE – Nordic EMBL Partnership for Molecular Medicine

Direktør EMBION – Danish Electron microscopy research infrastructure for biological nanostructures

Advisory boards – fx. EMBL, Hamburg-CSSB, VIB-Flanders, HILIFE Finland, Max Planck, ERC

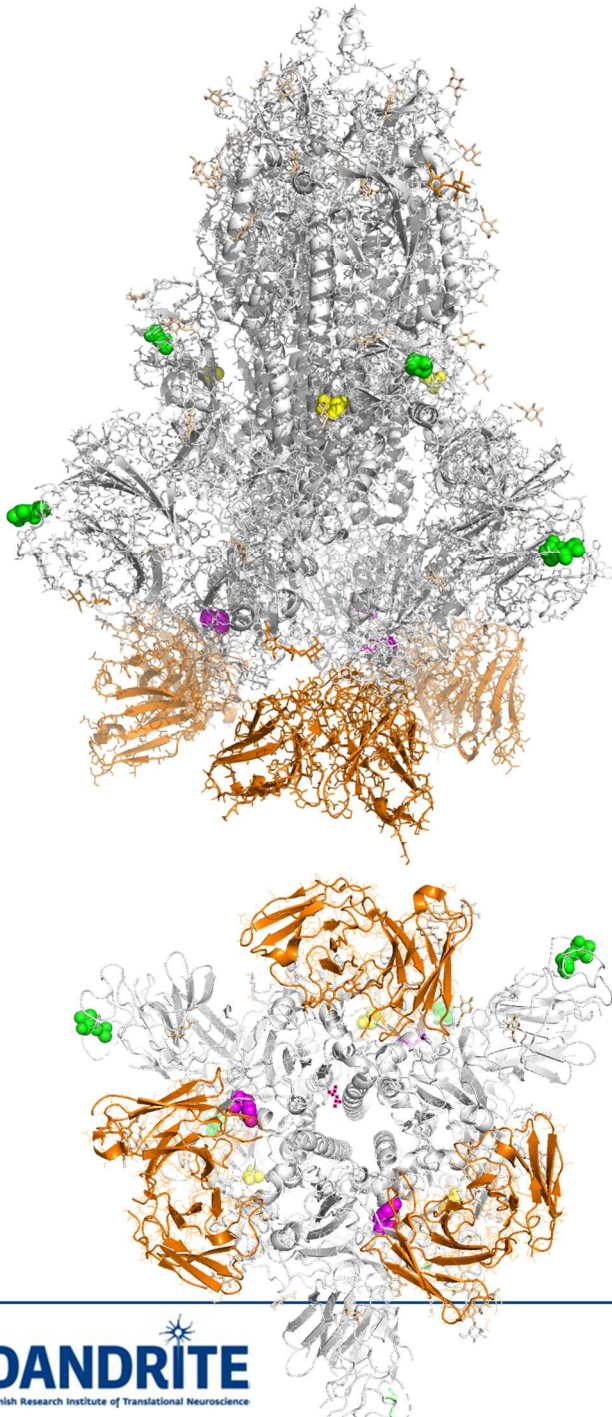




Mink og menneske har en meget forenelig molekylær basis for infektion med SARS-CoV-2

- mink og menneske smitter hinanden
- virus muterer inden for de samme mønstre

- SARS-CoV-2 smitter også fx kat, hamster, mår



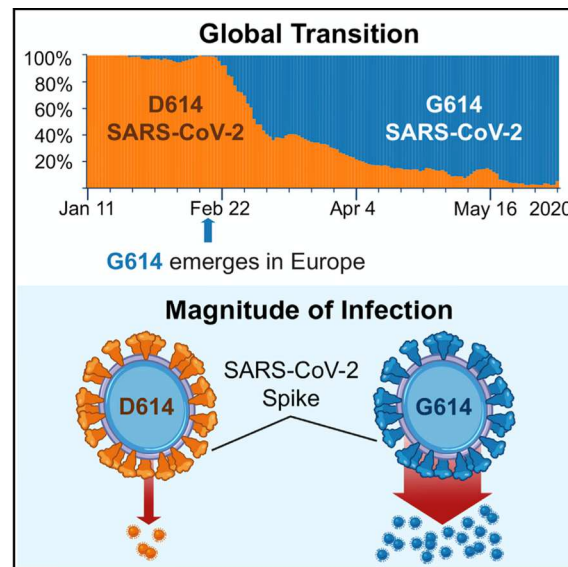
Antistoffer i menneske (eller mink) genkender fx spike, men fuldt immunrespons angriber også mange andre elementer i SARS-CoV-2. Nogle af vore vaccinekandidater er baseret på spike-respons

Mutationer i SARS-CoV-2

- RNA vira muterer hyppigt
- SARS-CoV-2 forholdsvis konservativt, da den har en rette-funktion (proof reading), typisk ses punktmutationer
 - mutationer har kun reel effekt hvis de selekteres – virus afhænger stærkt af værtens sociale adfærd og miljøet for at bringe smitten videre
 - selektion går typisk på øget smitterate, dæmpet immunrespons - over tid vil smitten tilpasse sig værten, typisk mildere symptomer

Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus

Graphical Abstract



Authors

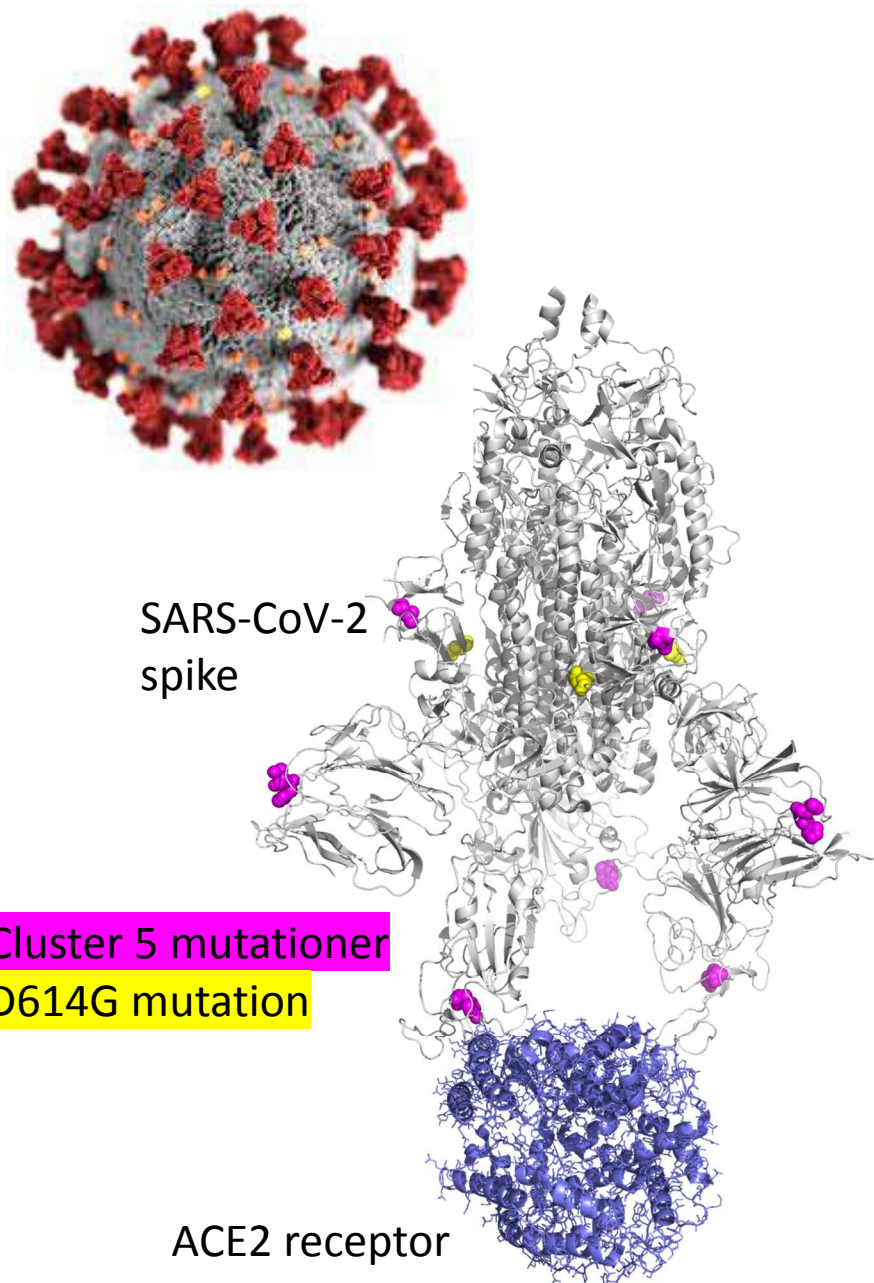
Bette Korber, Will M. Fischer, Sandrasegaram Gnanakaran, ..., Celia C. LaBranche, Erica O. Saphire, David C. Montefiori

Correspondence

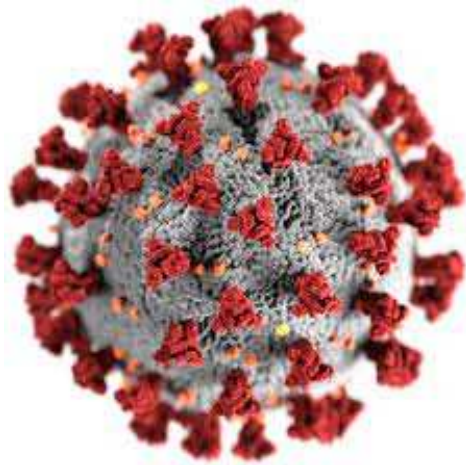
btk@lanl.gov

In Brief

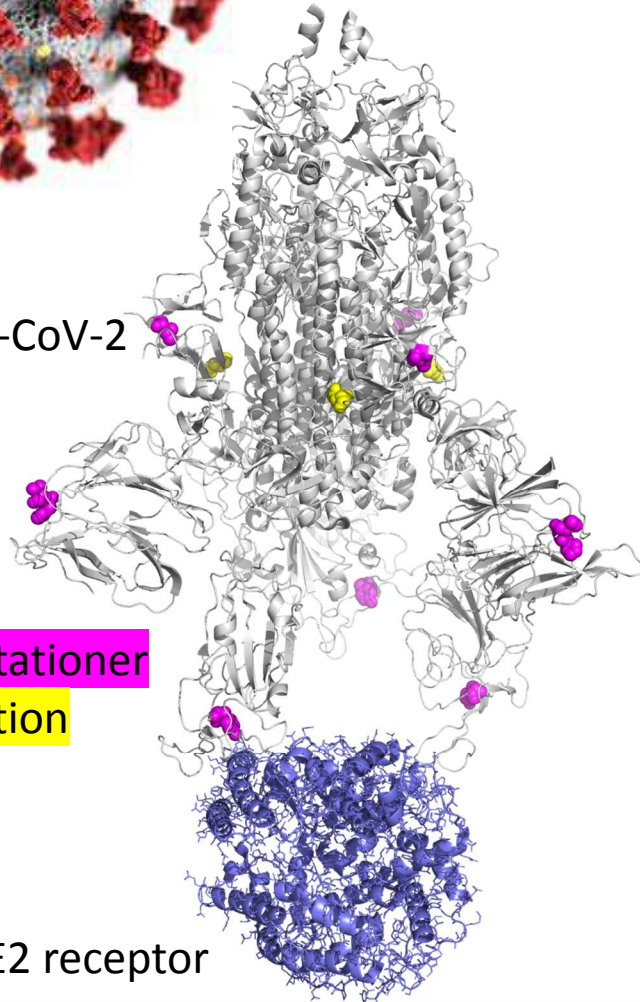
Korber et al. present evidence that there are now more SARS-CoV-2 viruses circulating in the human population globally that have the G614 form of the Spike protein versus the D614 form that was originally identified from the first human cases in Wuhan, China. Follow-up studies show that patients infected with G614 shed more viral nucleic acid compared with those with D614, and G614-bearing viruses show significantly higher infectious titers *in vitro* than their D614 counterparts.



Den væsentligste inkubator for mutationer er menneske – ”den europæiske variant” **D614G**
 - Kemisk set en en ganske stor ændring fra negativ ladning til ”en stump elastik”
 ⇒ øget fleksibilitet i spike
 ⇒ øget smitteeffektivitet, selekteret



SARS-CoV-2
spike



Cluster 5 mutationer
D614G mutation

ACE2 receptor

Cluster 5 mutationer:

- H69del/V70del, Y453F, I692V, M1229I
- konservative/fredelige mutationer
- fredelige effekter
- ingen selektion i menneske

Mutationer i mink:

Vi har ikke set noget alarmerende og forventer det heller ikke, generelt set

Risiko:

- Reservoir i mink gør det vanskeligt at undslippe Covid-19 i samfundet
- Reservoir fastholder en lille risiko for mutationer, der springer til ny vært (fx kat), hvor egenskaber kan ændres på nye måder

Delkonklusion:

Ingen ændret situation siden maj
Vi bør undgå smittereservoir i mink

Udfordring: undgå smittereservoir i mink

Løsning 1: lad smitten køre og mink opnår flokimmunitet

Løsning 2: isolere smittede besætninger indtil de er raske og immune

Løsning 3: isolere besætningerne

Løsning 4: isolere få avlsbesætninger

Løsning 5DK: slå alle mink ihjel i Danmark

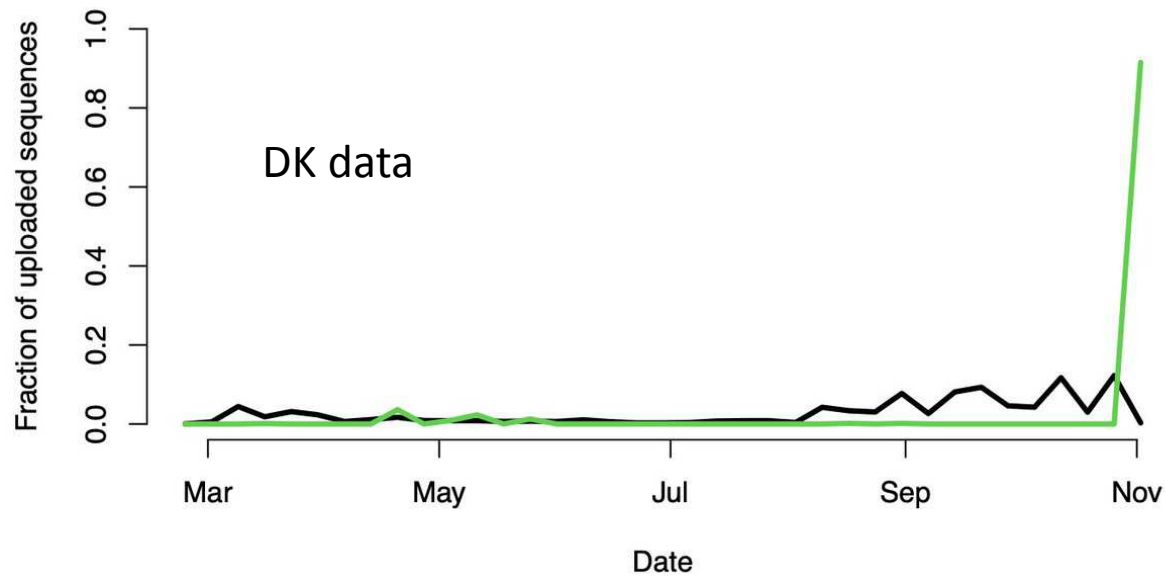
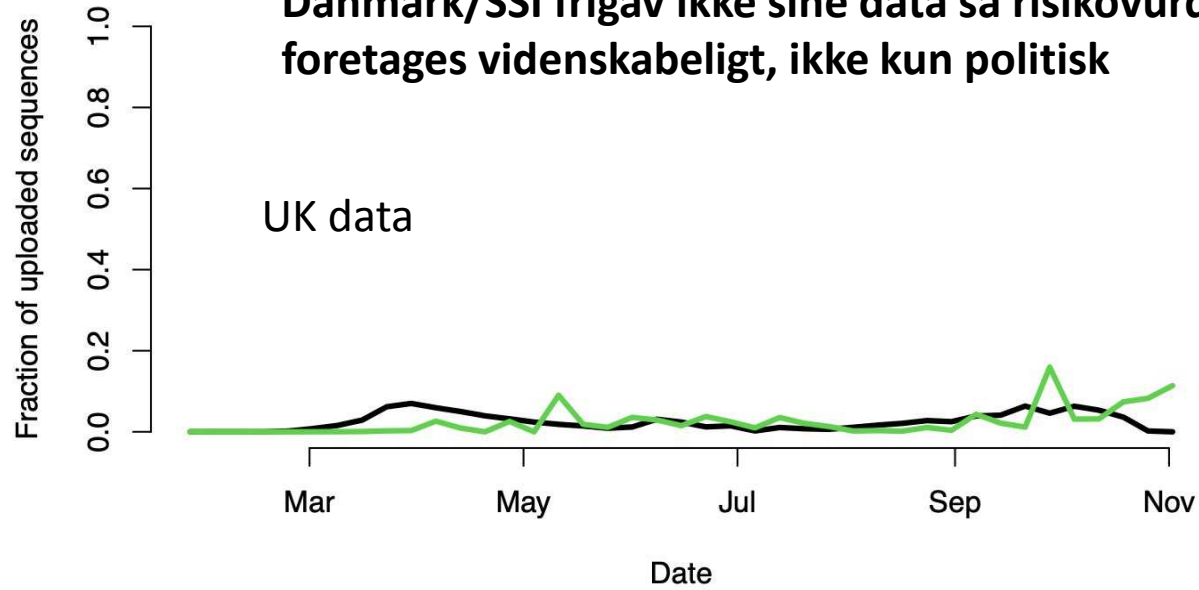
Løsning 5: slå alle mink ihjel i verden



Hvad fordres – hvad er sket?

- **Videnskabeligt har minkreservoir-problem været velkendt siden forsommeren**
- **Risikovurdering og risikohåndtering**
 - **Risikovurdering** skal inddrage mange data og faglige input.
 - *Dette blev ikke gjort; få lukkede vurderinger mellem regering og SSI dannede afsæt for vurdering og efterflg. håndtering. **Uvidenskabeligt** og på ingen måde nødvendigt, heller ikke på nogen måde i situation*
 - *Risikovurderingen er ikke i overensstemmelse med andre internationale vurderinger (WHO, EU/ECDC, USA/Fauci, individuelle lande/eksperter), og ingen fik DK data før dansk beslutning var taget (og har ikke ændret deres holdning) – dette er **dybt kritisabelt** og kommenteres skarpt i internationale kredse, udover en undren over beslutningen*
 - *Ingen andre end SSI og dansk regering anbefaler total nedslåning af mink*
 - **Risikohåndtering**, dansk model: bring myndigheder, fagligheder og erhverv sammen i planlægning af risikohåndtering. Bryd kæder for smitte, selektion, spredningsmekanismer
 - *Dette blev ikke gjort og **skulle have været påbegyndt i forsommeren, og derfor meget naturligt heller ikke lykkedes.***
 - *Den valgte løsning om total nedslåning har sandsynligvis øget smittespredningen blandt minkbestande og medarbejdere I den sidste tid – då*
 - *Dansk enegang er ingen løsning i en pandemi – reservoir består*

Danmark/SSI frigav ikke sine data så risikovurdering kunne foretages videnskabeligt, ikke kun politisk



Kilde:
Jeffrey Barrett
Wellcome-Sanger Institute