



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

SARS-CoV-2 ja sen evoluutio koronapandemian aikana

Joanna Rainero

Biologia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

18.06.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä: Joanna Rainero

Otsikko: SARS-CoV-2 ja sen evoluutio koronapandemian aikana

Ohjaaja: Seppo Nokkala

Sivumäärä: 25

Päivämäärä: 18.06.2024

SARS-CoV-2 on beetakoronavirusten sukuun kuuluva virus, joka aiheutti vuoden 2019 lopulla Kiinan Wuhanista alkaneen maailmanlaajuisen pandemian. Se aiheuttaa ihmisellä äkillisen hengitystieinfektion, jonka vakavuus voi vaihdella oireettomasta vakavaan, jopa kuoleman aiheuttavaan, sairauteen. Tähän mennessä SARS-CoV-2 on onnistunut aiheuttamaan yli seitsemän miljoonan ihmisen kuoleman. Se on pallomainen virus, jonka genomi koostuu suuresta, 30 kb:n, yksinauhaisesta (+ nauha) RNA:sta. Sen genomissa on pandemian aikana tapahtunut paljon mutaatioita, joista merkittävimmät ovat kohdistuneet SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin ja sen reseptoria sitovaan domeeniin, jolla se kiinnittyy hengitysteiden epiteelisoluissa ja keuhkoissa sijaitseviin ACE2-reseptoreihin. Aminohappomuutoksiin johtavat mutaatiot näissä rakenteissa vaikuttavat viruksen ominaisuuksiin muun muassa tehostamalla sen kykyä kiertää kehon neutraloivat vasta-aineet, parantamalla sen rakenteellista vakautta ja lisäämällä sen sitoutumisaffiniteettia isäntäsolun ACE2-reseptoreihin. Monet aminohappomuutokset ovat johtaneet lukuisten varianttien ja alavarianttien syntyyn. Näistä viisi on WHO:n määritelmien mukaan luokiteltu huolta aiheuttaviksi varianteiksi, joilla on ollut suuri merkitys pandemian kulussa. Ne on nimetty kreikkalaisten aakkosten mukaan alfaksi, beetaksi, gammaksi, deltaksi ja omikroniksi. Nämä variantit ilmaantuivat eri puolilla maailmaa, ja niille on evoluution myötä kehittynyt ainutlaatuiset aminohappomuutosten yhdistelmät, jotka ovat tehneet varianteista toinen toistaan tartuntakykyisempiä. Tämä mahdollisti sen, että jokaisesta huolta aiheuttavasta variantista tuli vuorollaan nopeasti vallitseva variantti joko alueittain tai maailmanlaajuisesti, samalla syrjäyttäen heikommat variantit. Viruksen oman evoluution tuloksena syntyneet, vain lieviä hengitystieinfektioita aiheuttaneet, omikron ja siitä kehittyneet alavariantit saivat lopulta aikaan pandemian päättymisen.

Avainsanat: SARS-CoV-2, virus, evoluutio, variantti, COVID-19

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Rakenne ja infektio	2
3	Varianttien nimeäminen ja luokittelu	4
4	Wuhanin kanta ja sen variantit	6
4.1	Wuhanin kanta (Wuhan-Hu-1)	6
4.2	Alfa (B.1.1.7)	6
4.3	Beeta (B.1.351)	8
4.4	Gamma (P.1)	9
4.5	Delta (B.1.617.2)	11
5	Omikron (B.1.1.529)	13
5.1	Evoluutio	13
5.2	Mutaatiot	14
5.3	Tartuntakyky ja taudin vakavuus	15
5.4	Alavariantit ja rekombinanttilinjat	16
6	COVID-19	17
7	Tilanne nyt	18
8	Yhteenveto	19
9	Lähdeluettelo	21

1 JOHDANTO

Koronavirukset ovat joukko viruksia, jotka infektoivat sekä ihmisiä että eläimiä. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) on uusin ihmisellä tavatuista seitsemästä koronaviruksesta. Se kuuluu beetakoronavirusten sukuun ja aiheuttaa hengitystieinfektion, jonka viralliseksi nimeksi on annettu COVID-19 (Coronavirus disease 2019). SARS-CoV-2 havaittiin ensimmäistä kertaa joulukuussa vuonna 2019 Kiinan Wuhanissa, missä se levisi nopeasti aiheuttaen epidemian (Sharma ym., 2020). Jo muutamassa kuukaudessa virus onnistui leviämään Kiinasta maailmanlaajuisesti pandemiaksi aiheuttaen miljoonien ihmisten kuoleman.

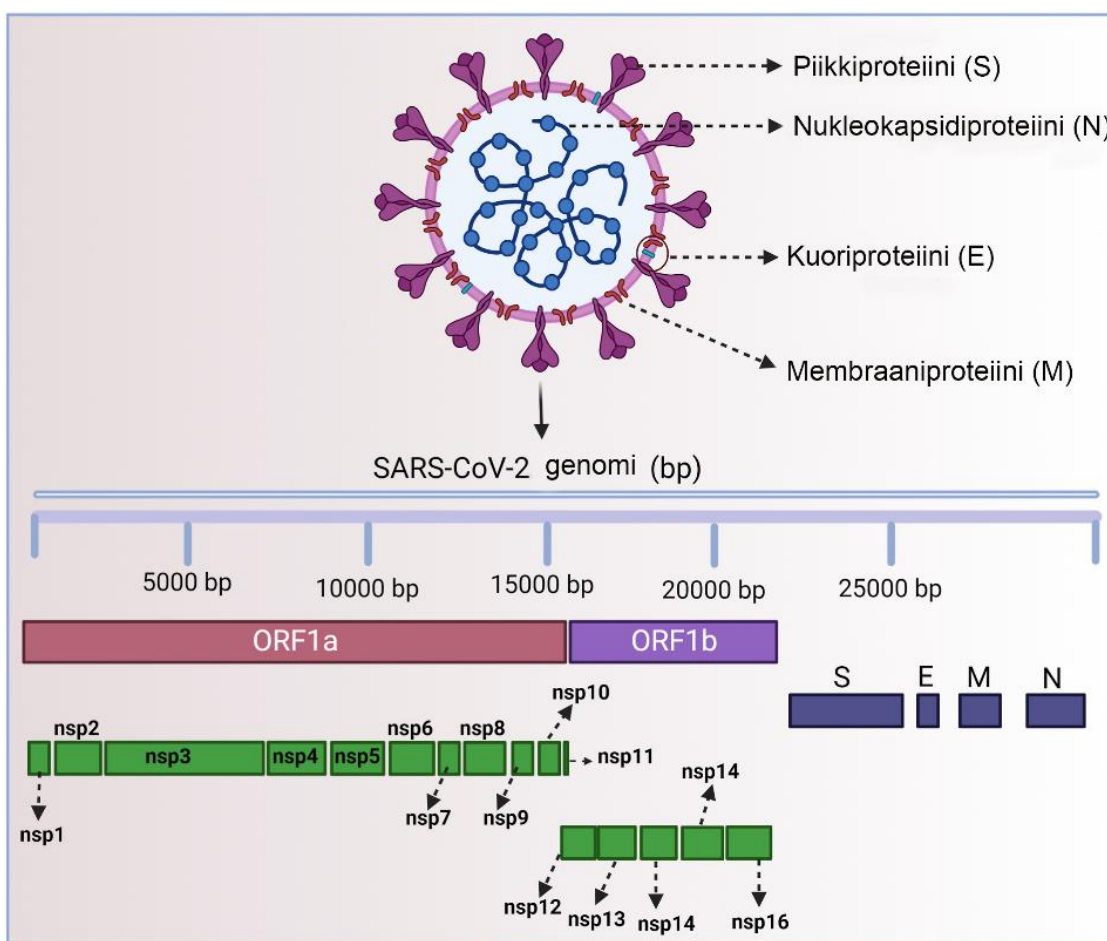
Koronavirusten yleisimpiä kantalajeja ovat lepakot, mutta niitä tunnetaan paljon myös jyrsijöillä. SARS-CoV-2:n sekvenssi on 96 % identtinen aasianherkkolepakoilla (*Rhinolophus affinis*) tavattavan RaTG13:n kanssa, minkä vuoksi uskotaan, että SARS-CoV-2 on saattanut kehittyä juuri näissä lepakoissa (Zhou ym., 2020). Aasianherkkolepakoista SARS-CoV-2:n taas uskotaan siirtyneen joko suoraan tai väli-isännän kautta ihmiseen, jonka jälkeen se olisi muuntunut ihmisestä toiseen leviäväksi. Mahdollisena väliisäntänä pidetään muurahaiskäpyä (*Pholidota*) (Boni ym., 2020).

Viruksien lisääntyessä niiden perimässä tapahtuu paljon mutaatiota, jotka ovat osa niiden luonnollista evoluutioprosessia. Evoluutiopaineen vaikutuksesta viruspartikkelin osat, jotka ovat kosketuksissa isäntäsoluympäristöön, ovat erityisen alttiita näille mutaatioille (THL 2023). SARS-CoV-2:n tapauksessa tämä koskee viruksen pinnalla olevia piikki-proteiineja. Osa mutaatioista aiheuttaa muutoksia aminohapoissa. Ne voivat piikkiproteiinin reseptoria sitovassa domeenissa muun muassa heikentää vasta-aineiden tunnistamista, parantaa rakenteellista vakautta sekä vahvistaa isäntäsolun ACE2-reseptoreihin (angiotensin-converting enzyme 2) sitoutumista ja tehdä näin viruksesta entistä tarttuvamman. SARS-CoV-2:sta on kehittynyt aminohappomuutosten seurauksena viisi merkittävää varianttia, joista on puolestaan polveutunut lisää alavariantteja. Mutaatioiden lisäksi virukset voivat muuntua myös rekombinaation avulla, jolloin kaksi viruslinjaa infektoi saman solun samanaikaisesti, ja ne pääsevät vaihtamaan perimäainesta keskenään.

Tässä tutkielmassa käsitelen SARS-CoV-2:n evoluutiota koronapandemian aikana. Keskityn erityisesti huolta aiheuttaviin variantteihin (engl. variants of concern, VOCs) tarkastelemalla niiden piikkiproteiineissa tapahtuneita aminohappomuutoksia ja sitä, kuinka nämä muutokset vaikuttavat viruksen ominaisuuksiin infektoidessaan ihmistä.

2 RAKENNE JA INFEKTIO

SARS-CoV-2 on pallomainen virus, jolla on genominaan suuri yksinauhainen (+ nauha) RNA, jonka koko on lähes 30 kb eli 30 000 emäsparia (bp) (kuva 1) (Yang & Rao, 2021). Genomi koostuu 14 avoimesta lukukehyksestä (engl. open reading frames, ORFs), jotka voidaan jakaa kahteen osaan (Yan ym., 2022). Ensimmäinen osa koostuu ORF1a:sta ja ORF1b:stä. Ne transloidaan kahdeksi polyproteiiniksi, jotka tuottavat viruksen 16 ei-rakenteellista proteiinia. Nämä muodostavat lopulta replikaatio-translaatiokompleksin. RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia tarvitaan ekspressoimaan jäljelle jäävä genomien osa, josta muodostuvat viruksen rakenneproteiinit ja monia lisäproteiineja. Rakenneproteiineja on neljä erilaista: nukleokapsidi-, membraani-, kuori- ja piikkiproteiinit. Nukleokapsidiproteiinit muodostavat kapsidin genomien ympärille. Kapsidi puolestaan on päällystetty membraani-, kuori- ja piikkiproteiineilla.

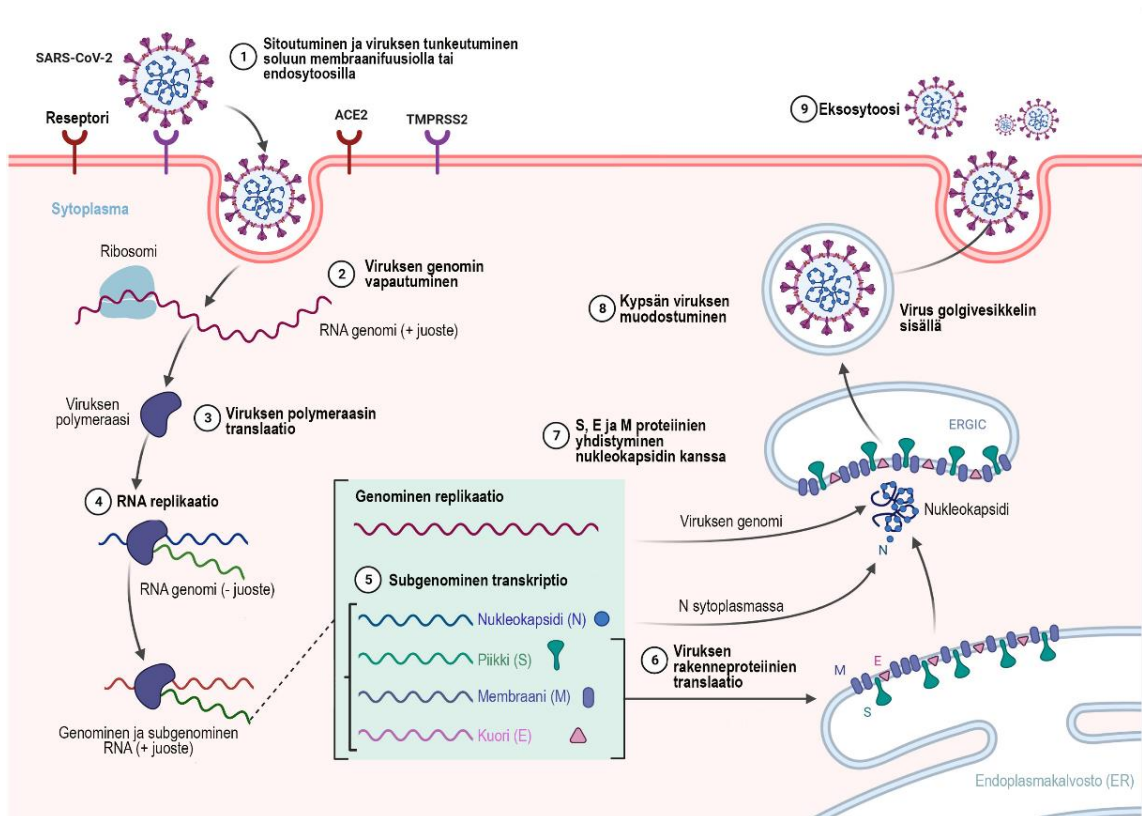


Kuva 1. SARS-CoV-2:n rakenne ja genomi emäspareina (bp). ORF1a ja ORF1b tuottavat viruksen 16 ei-rakenteellista proteiinia (nsp). Genomin loppuosa koodaa rakenneproteiinit: S, E, M ja N. (muokattu Hillary & Ceasar, 2023)

SARS-CoV-2:n pinnalla olevilla piikkiproteiineilla virus tunnistaa isäntäsolun pinnalta reseptorin ja kiinnittyy siihen. Piikkiproteiini koostuu kahdesta toimivasta alayksiköstä (Xia ym., 2020). S1-alayksikkö sisältää ihmisen ACE2-reseptoriin sitoutuvan domeenin, jonka muodostavat aminohapot 319–541. Aminohapot 437–508 taas muodostavat reseptoria sitovan motiivin. S2-alayksikkö on vastuussa viruksen lipidivaipan ja isäntäsolun solukalvon fuusiosta. S1:n ja S2:n väliin jää sekvenssi, jota kutsutaan furiinin halkaisu-paikaksi (engl. the furin cleavage site) (Essalmani ym., 2022). Isäntäsolun proteaasi, fuurini, tunnistaa tämän sekvenssin ja halkaisee sen tietystä kohdasta. Halkaisun seurauksena piikkiproteiinille tapahtuu konformaatiomuutos. Tämä prosessi on välttämätön valmisteluvaihe viruksen ja isäntäsolun kalvojen fuusiolle ja näin viruksen pääsyyllä sisälle isäntäsoluun.

SARS-CoV-2:n aiheuttama infektio alkaa siis viruksen sitoutumisella isäntäsolun ACE2-reseptoreihin, joita löytyy hengitysteiden epiteelisoluista ja keuhkoista. SARS-CoV-2 tarttuu reseptoreihin edellä mainituilla ACE2-piikkiproteiineilla. Piikkiproteiinin S1-alayksikön reseptoria sitova domeeni tarttuu ensimmäisenä ACE2-reseptoriin ja tämän jälkeen S2-alayksikkö fuusioituu isäntäsolun solukalvoon. Tämä prosessi vaatii piikkiproteiinin aktivoitumisen, joka tapahtuu edellä mainitussa furiinin halkaisupaikassa. Fuusioituminen vaatii myös isäntäsolun solukalvolla sijaitsevan TMPRSS2:sen (transmembrane peptidase/serine subfamily member 2) (Hillary & Ceasar, 2023). Kalvojen fuusioitumisen lisäksi SARS-CoV-2 voi päästä isäntäsoluun myös endosomina, jolloin sitoutuminen ACE2-reseptoriin laukaisee endosytoosin.

Kun virus on joko kalvojen fuusioitumisella tai endosytoosilla päässyt sisälle isäntäsoluun, se vapauttaa genominsa (kuva 2). Koska SARS-CoV-2:n genomi on yksijuosteista (+ nauha) RNA:ta, se voidaan transloida välittömästi. Translaation seurauksena syntyy kahta polyproteiinia, pp1a ja pp1ab, jotka prosessoidaan ei-rakenteellisiksi proteiineiksi. Ei-rakenteelliset proteiinit muodostavat yhdessä genomisen RNA:n kanssa replikaatio-transkriptiokompleksin, johon kuuluu RNA-polymeraasi (Hillary & Ceasar, 2023). Kompleksi tuottaa rakenneproteiinien mRNA:ta, minkä jälkeen niistä transloidaan varsinaiset rakenneproteiinit. Membraani-, kuori- ja piikkiproteiinit transloidaan endoplasmakalvostolla, josta ne siirtyvät Golgin laitteen kalvoille. Nukleokapsidiproteiinit taas transloidaan sytoplasmassa, minkä jälkeen ne siirtyvät yhdessä uusien virusgenomien kanssa Golgin laitteelle, jonka kalvoilla uudet virukset kootaan. Tämän jälkeen ne poistuvat isäntäsolusta eksosytoosilla.



Kuva 2. SARS-CoV-2:n infektiokuvaus vaiheittain 1–9: 1. viruksen kiinnittyminen reseptoriin ja tunkeutuminen soluun, 2. viruksen genomin vapautuminen, 3. viruksen polymeraasin translaatio, 4. RNA replikaatio, 5. subgenominen transkriptio, jossa rakenneproteiinit transkriptoidaan, 6. viruksen rakenneproteiinien translaatio endoplasmakalvostolla, 7. S, E ja M proteiinien yhdistyminen nukleokapsidin kanssa, 8. kypsän viruksen muodostuminen ja 9. uusien viruksien eksosytoosi. (muokattu Hillary & Caesar, 2023)

3 VARIANTTIEN NIMEÄMINEN JA LUOKITTELU

SARS-CoV-2-varianteille on pandemian aikana annettu monia nimiä. Ennen WHO:ta (World Health Organization) omia nimeämisjärjestelmiään on käyttänyt kolme tahoa: GISAID (the Global Initiative on Sharing All Influenza Data), Nextstrain ja Pango. Pango käyttämät kirjain ja numeroyhdisteiset tieteelliset nimet juontuvat varianttien evoluutiivisesta linjasta (THL, 2023). Näiden lisäksi variantteja on nimetty myös sen mukaan, missä ne on ensimmäistä kertaa havaittu. Tällä menetelmällä on kuitenkin vaarana leimata paikkoja, maita ja niiden väestöä sekä vaikeuttaa varianttien valvontaa ja raportointia (Konings ym., 2021). Maa, jossa variantti havaittiin ensimmäistä kertaa ei myöskään välttämättä ole maa, jossa variantti on todellisuudessa saanut alkunsa.

Monien eri nimien käyttö on hankalaa terveysviranomaisille, medialle ja tavalliselle kansalaiselle. Tämän vuoksi WHO julisti toukokuussa vuonna 2021 varianteille kreikkalaisiin aakkosiin perustuvat nimet, jotka olisivat käytännöllisempiä ja helpompia muistaa. Kreikkalaisiin aakkosiin perustuvat nimet annettiin aluksi sekä huolta aiheuttaville varianteille sekä kiinnostuksen kohteina oleville varianteille (engl. variants of interest, VOIs). Maaliskuussa vuonna 2023 WHO kuitenkin ilmoitti, että kreikkalaisiin aakkosiin perustuvat nimet annettaisiin jatkossa vain huolta aiheuttaville varianteille. Varianteista, jotka eivät kuulu tähän luokkaan, käytetään kirjain ja numeroyhdisteisiä tieteellisiä nimiä. Varianteista polveutuvien alavarianttien nimeämisessä käytetään puolestaan kahden kirjaimen yhdistelmiä ja rekombinanttilinjoista taas X-alkuista kirjainyhdistelmää (THL, 2023).

Nykyisin WHO jakaa variantit kolmeen luokkaan. Näitä ovat huolta aiheuttavat variantit, kiinnostuksen kohteena olevat variantit sekä seurannassa olevat variantit (engl. variants under monitoring, VUMs). WHO määrittelee ne seuraavasti (WHO, 2023). Seurannassa oleviin variantteihin luokitellaan variantit, joilla huomataan olevan kasvuetuja muihin variantteihin nähden ja joilla on geneettisiä muutoksia, jotka saattavat vaikuttaa viruksen ominaisuuksiin. Näiden varianttien fenotyypisistä ja epidemiologisesta vaikutuksesta ei ole kuitenkaan selviä todisteita, minkä vuoksi niitä seurataan tehostetusti. Kiinnostuksen kohteena olevilla varianteilla taas on geneettisiä muutoksia, joiden ennustetaan tai tiedetään vaikuttavan viruksen ominaisuuksiin. Näitä ominaisuuksia voivat olla esimerkiksi kyky kiertää elimistön neutraloivia vasta-aineita, tehostunut tarttuvuus tai virulenssi. Tämän lisäksi variantilla on todettu kasvuetuja muihin kiertäviin variantteihin nähden useammalla kuin yhdellä WHO:n alueella. Näillä alueilla variantin suhteellinen esiintyvyys kasvaa ja tapausten määrä lisääntyy. Huolta aiheuttava variantti täyttää kaikki kiinnostuksen kohteena olevan variantin vaatimukset. Sen lisäksi se joko aiheuttaa haitallisia muutoksia kliinisen sairauden vakavuuteen, vähentää rokotteiden tehoa huomattavasti tai vaikuttaa merkittävästi terveydenhuoltojärjestelmien kykyyn tarjota hoitoa potilaille. SARS-CoV-2:lle on pandemian aikana kehittynyt viisi varianttia, jotka on luokiteltu huolta aiheuttaviksi varianteiksi. Näitä ovat alfa, beeta, gamma, delta ja omikron. Vuoden 2023 maaliskuusta lähtien WHO on kuitenkin luokitellut ne aiemmin kiertäneiksi huolta aiheuttaneiksi varianteiksi.

4 WUHANIN KANTA JA SEN VARIANTIT

4.1 Wuhanin kanta (*Wuhan-Hu-1*)

Joulukuussa vuonna 2019 Kiinan Wuhanissa havaittiin epätavallisen virusperäisen keuhkokuumeen puhkeaminen monilla ihmisillä. Potilaat yhdistettiin Huanan merenelävien tukkumarkkinoihin, missä myydään merenelävien lisäksi myös elävää siipikarjaa ja villieläimiä (Deng & Peng, 2020). Epidemian aiheuttajaksi todettiin eläimestä lähtöisin oleva beetakoronavirus, jota ei ollut ennen tavattu. Viruksen huomattiin kuitenkin tarttuvan myös ihmisestä ihmiseen, kun alkoi ilmaantua potilaita, jotka eivät olleet käyneet kyseisillä markkinoilla, (Deng & Peng, 2020). Virus levisi nopeasti ympäri Kiinaa ja tammikuussa vuonna 2020 WHO julisti tämän koronaviruksen kansainvälisesti merkittäväksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi (Eurosurveillance Editorial Team, 2020). Helmikuussa virukselle annettiin nimi SARS-CoV-2.

Wuhanin kannan levitessä, sen genomissa alkoi tapahtua mutaatioita. Nämä mutaatiot johtivat aminohappomuutoksiin ja erilaisten varianttien ja alavarianttien muodostumiseen. Nämä variantit ovat levinneet ympäri maailmaa tartuttaen ja tappaen miljoonia ihmisiä.

4.2 Alfa (*B.1.1.7*)

Ensimmäiset näytteet alfa-variantista kerättiin Isossa-Britanniassa syyskuussa vuonna 2020 (Konings ym., 2021). Tartuntojen määrän noustessa viruksen genomia alettiin tutkia tarkemmin ja huomattiin, että tartuntojen aiheuttajana oli uusi variantti. Joulukuussa alfa-variantista raportoitiin julkisesti ja WHO julisti sen huolta aiheuttavaksi variantiksi.

Alfa-variantilla on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä 26 mutaatiota, jotka aiheuttavat muutoksia aminohapoissa (kuva 3). Näistä 26:sta kymmenen aiheuttaa muutoksia isäntäsolun reseptoriin tarttuvissa piikkiproteiineissa, jotka ovat keskeisiä viruksen infektiokyvylle. Näitä aminohappomuutoksia ovat N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, H69 deleetio, V70 deleetio, Y144 deleetio (GISAID, 2024).



Kuva 3. SARS-CoV-2 alfa-variantin genomissa tapahtuneet aminohappomuutokset, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä. Oranssilla kirjoitetut aminohappomuutokset kuvaavat kiinnostuksen kohteena olevia muutoksia ja mitä vaaleammalla värillä aminohappomuutos on väritetty, sitä harvemmin se esiintyy variantin genomissa. (muokattu GISAID, 2024)

Aminohappomuutos N501Y on yksi merkittävimmistä mutaatioista alfa-variantissa. Siitä tekee merkittävän sen sijainti piikkiproteiinin ACE2-reseptoria sitovassa domeenissa. N501Y tekee variantista joko yksin tai yhdessä HV 69-70 deleetion kanssa tartuntakykyisemmän parantamalla piikkiproteiinin sitoutumisaffiniteettia isäntäsolun reseptoriin (Achison ym., 2021.). Mutaatio Y501 mahdollistaa lyhyempien vetysidosten muodostumisen isäntäsolun aminohappojen ja viruksen aminohappojen välille kuin alkuperäinen N501, ja tämä taas mahdollistaa vakaamman vuorovaikutuksen reseptorin ja piikkiproteiinin välillä (Shahhosseini ym., 2021). Tämän lisäksi N501Y vaikuttaa sitoutumisen vapaaseen energiaan, mikä on tässä tapauksessa negatiivisempi kuin alkuperäisen Wuhanin kannan ja vahvistaa siten reseptorin ja piikkiproteiinin sitoutumisaffiniteettia. HV 69-70 deleetio on yhdistetty tartuntakyvyn lisäksi myös viruksen replikaation tehostumiseen. Kaksi muuta alfa-variantin merkittävää aminohappomuutosta ovat D614G ja P681H. D614G parantaa sekä viruksen replikaatio- ja infektiokykyä että tarttumista ja P681H taas parantaa viruksen kykyä tunkeutua sisälle soluun lisäämällä furiinin halkaisupaikan aktiivisuutta (Zhou ym., 2021; Cochin ym., 2022; Lista ym., 2022).

Myöhemmin edellä mainittujen aminohappomuutosten lisäksi Isossa-Britanniassa havaittiin pienessä määrässä alfa-variantteja (<0,5 %) myös aminohappomuutos E484K, joka on ollut yleinen beeta- ja gamma-varianteissa (Yang ym., 2022). Tämä aminohappomuutos auttaa virusta kiertämään kehon neutraloivat vasta-aineet, joita on syntynyt rokotuksen tai aikaisemman infektion seurauksena. Näin virus pääsee ohittamaan ihmisen immuunipuolustuksen ja aiheuttamaan uuden infektion.

Alfa-varianttia pidetään huomattavasti helpommin tarttuvana kuin alkuperäistä Wuhanin kantaa. Asiaa on tutkittu paljon ja tutkimustulokset ovat olleet vaihtelevia sen suhteen, kuinka paljon tehokkaampaa sen tarttuminen oikeastaan on. Useat lähteet ovat todenneet alfan olevan 40–50 % tarttuvampi kuin alkuperäisen Wuhanin kannan (Washington ym., 2021). Alfa-variantilla on lisäksi alkuperäiseen Wuhanin kantaan verrattuna suurempi todennäköisyys aiheuttaa sairaalahoitoa vaativa sairaus tai potilaan kuolema.

4.3 Beeta (B.1.351)

Beeta-variantista raportoitiin ensimmäistä kertaa Etelä-Afrikassa joulukuussa vuonna 2020 ja alfa-variantin tavoin se määriteltiin huolta aiheuttavaksi variantiksi. Ensimmäiset dokumentoidut näytteet siitä kerättiin kuitenkin jo toukokuussa vuonna 2020 (Konings ym., 2021). Myös fylogeografinen analyysi viittaa siihen, että variantti olisi saanut alkunsa näihin aikoihin.

Beeta-variantilla on 22 mutaatiota, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä ja jotka aiheuttavat muutoksia aminohapoissa vaikuttaen näin proteiinien toimintaan ja rakenteeseen (kuva 4). Näistä aminohappomuutoksista 11 sijaitsee piikkiproteiinia koodaavalla alueella: L18F, D80A, D215G, L241 deletio, L242 deletio, A243 deletio, K417N, E484K, N501Y, D614G ja A701V (GISAID, 2024). Näistä K417N, E484K ja N501Y ovat kaikista merkittävimmät aminohappomuutokset viruksen tartuntakyvyn kannalta, sillä ne sijaitsevat piikkiproteiinin ACE2-reseptoria sitovassa domeenissa. Aminohappomuutos N501Y oli tyypillinen myös alfa-variantilla ja E484K aminohappomuutosta esiintyi sillä myöhemmin harvakseltaan. Aminohappomuutos K417N itse asiassa vähentää viruksen piikkiproteiinien sitoutumisaffiniteettia ihmisen ACE2-reseptoreihin, sillä aminohappomuutos poistaa ACE2:n ja piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin välille muodostuvan suolasillan (Cheng ym., 2022). Aminohappomuutos E484K puolestaan edistää uutta rajapinnan suolasiltaa.



Kuva 4. SARS-CoV-2 beeta-variantin genomissa tapahtuneet aminohappomuutokset, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä. Punaisella kirjoitettu E484K tarkoittaa huolta aiheuttavaa aminohappomuutosta ja oranssilla kirjoitetut aminohappomuutokset taas tarkoittavat kiinnostuksen kohteena olevia muutoksia. Mitä vaaleammalla värillä aminohappomuutos on väritetty, sitä harvemmin se esiintyy variantin genomissa. (muokattu GISAID, 2024)

Tutkimukset viittaavat siihen, että beeta-variantilla on heikompi suhteellinen sitoutumisaffiniteetti ACE2-reseptoriin kuin alfa-variantilla (Cheng ym., 2022). Tähän vaikuttaa edellä mainittu aminohappomuutos K417N, joka poistaa piikkiproteiinin ja ACE2-reseptorin välille muodostuvan suolasillan. Aminohappomuutos E484K auttaa kuitenkin beeta-varianttia kiertämään rokotuksen tai aikaisemman infektion seurauksena syntyneet neutraloivat vasta-aineet tehokkaammin kuin alfa-variantti, jolla E484K ei ollut yleinen aminohappomuutos. Tämän seurauksena beeta-variantti aiheuttaa todennäköisemmin uuden infektion rokotuksen saaneille tai aiemmin COVID-19:n sairastaneille kuin alfa-variantti tai alkuperäinen Wuhanin kanta. Tutkimuksen mukaan beeta-variantin suhteellinen tartunta-aste on kaiken kaikkiaan 73 % suurempi kuin sitä edeltävällä alfa-variantilla (Yu ym., 2022).

4.4 Gamma (P.1)

Gamma-variantti havaittiin ensimmäistä kertaa tammikuussa vuonna 2021 Japanissa matkustajilla, jotka olivat juuri saapuneet Brasiliasta (Fujino ym., 2021). Variantti sai siis

alkunsa Brasiliassa ja se määriteltiin huolta aiheuttavaksi variantiksi myöhemmin tammi-kuussa. Gamma-variantti on kuitenkin arvioiden mukaan kehittynyt B.1.1.28-kannasta jo marraskuussa vuonna 2020, jolloin siitä on myös kerätty ensimmäiset dokumentoidut näytteet (Konings ym., 2021).

Gamma-variantilla on 25 aminohappomuutoksia aiheuttavaa mutaatiota, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä (kuva 5). Näistä aminohappomuutoksista 12 on sen piikkiproteiinia koodaavalla alueella: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I ja V1176F (GISAID, 2024). Näistä L18F, E484K, D614G ja N501Y tavataan myös beeta-variantilla. Näiden lisäksi gammalla ja beetalla on tapahtunut aminohappomuutos samassa aminohapossa 417, mutta lysiini on muuttunut aspargiinin sijasta treoniiniksi. Kolme gamma-variantin aminohappomuutosta, E484K, N501Y ja K417T, sijaitsee piikkiproteiinin reseptoria sitovassa domeenissa, ja ovat näin merkittävimpiä aminohappomuutoksia variantin tartuntakyvyn kannalta. K417T-aminohappomuutoksella on samoja vaikutuksia viruksen ominaisuuksiin kuin beeta-variantin K417N-aminohappomuutoksella.



Kuva 5. SARS-CoV-2 gamma-variantin genomissa tapahtuneet aminohappomuutokset, jotka on havaittu vähintään 30 % esiintyvyydellä. Punaisella kirjoitettu E484K tarkoittaa huolta aiheuttavaa aminohappomuutosta ja oranssilla kirjoitetut aminohappomuutokset taas tarkoittavat kiinnostuksen kohteena olevia muutoksia. Mitä vaaleammalla värillä aminohappomuutos on väritetty, sitä harvemmin se esiintyy variantin genomissa. (muokattu GISAID, 2024)

Gamma-variantti aiheutti Brasiliassa dramaattisen kuolemantapausten lisääntymisen vuoden 2021 alussa. Tutkimus viittaa siihen, että gamma-variantin suhteellinen sitoutumisaffiniteetti ACE2-reseptoriin on beetan tavoin heikompi kuin alfa-variantilla (Cheng ym., 2022). Sen arvioidaan olevan kuitenkin hiukan parempi kuin beeta-variantin suhteellisen sitoutumisaffiniteetin. Tästä huolimatta gamma-variantti kuitenkin infektoidi isäntäsolujaan tehokkaasti ja sen arvioidaan olevan monien aminohappomuutostensa ansiosta kaiken kaikkiaan 1,7–2,4 kertaa tarttuvampi kuin sitä edeltävien varianttien (Nicolette ym., 2022). Tähän vaikuttaa muun muassa sen tehokas kyky kiertää kehon neutraloivat vasta-aineet.

4.5 Delta (B.1.617.2)

Delta-variantti havaittiin ensimmäistä kertaa Intiassa lokakuussa vuonna 2020, jolloin siitä kerättiin myös ensimmäiset dokumentoidut näytteet. Huolta aiheuttavaksi variantiksi WHO julisti delta-variantin vasta toukokuussa vuonna 2021. Deltasta tuli aikoinaan nopeasti dominantti variantti monissa maissa.

Delta-variantilla on 33 aminohappomuutosta aiheuttavaa mutaatiota, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä (kuva 6). Näistä aminohappomuutoksista 11 sijaitsee piikkiproteiinia koodaavalla alueella: T19R, T95I, G142D, E156G, F157 deletio, R158 deletio, L452R, T478K, D614G, P681R ja D950N (GISAID, 2024). Näistä D614G on havaittu myös alfalla, beetalla ja gammalla. Tämän lisäksi alfalla ja deltalla on tapahtunut aminohappomuutos samassa aminohapossa 681, mutta proliini on muuttunut histidiinin sijasta arginiiniksi. Kaksi piikkiproteiinin koodaavalla alueella sijaitsevasta aminohappomuutoksesta sijaitsee reseptoria sitovassa domeenissa: L452R ja T478K.

Aminohappomuutos L452R parantaa viruksen kykyä sitoutua ihmisen ACE2-reseptoreihin stabiloimalla piikkiproteiinin ja ACE2-reseptorin välistä vuorovaikutusta, jolloin se parantaa viruksen tartuntakykyä (Choi & Smith, 2021; Ahmad ym., 2022). L452R-aminohappo ei ole suoraan kosketuksissa ACE2-reseptoriin, sillä se sijaitsee piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin hydrofobisissa osissa. Aminohappomuutos aiheuttaa kuitenkin rakenteellisia muutoksia proteiinissa ja edistää näin piikkiproteiinin ja ACE2-reseptorin välistä vuorovaikutusta (Choi & Smith, 2021). Tämän lisäksi L452R auttaa virusta pakenemaan kehon immuunijärjestelmältä ja aiheuttamaan vakavamman taudin (Mohammadi ym., 2021; Dhawan ym., 2022). Myös aminohappomuutos T478K tehostaa viruksen

sitoutumisaffiniteettia ihmisen ACE2-reseptoriin ja vaikuttaa infektion aiheuttaman taudin vakavuuteen (Dhawan ym., 2022). Näiden aminohappomuutosten lisäksi myös P681R on merkittävä aminohappomuutos delta-variantille, vaikka se ei sijaitsekaan piikkiproteiinin reseptoria sitovassa domeenissa. Sillä vaikuttaisi olevan samoja ominaisuuksia kuin alfa-variantilla havaitulla P681H aminohappomuutoksella.



Kuva 6. SARS-CoV-2 delta-variantin genomissa tapahtuneet aminohappomuutokset, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä. Oranssilla kirjoitetut aminohappomuutokset ovat kiinnostuksen kohteina olevia aminohappomuutoksia ja mitä vaaleammalla värillä aminohappomuutos on väritetty, sitä harvemmin se esiintyy variantin genomissa. (muokattu GISAID, 2024)

Delta-variantin arvioidaan olevan 60 % tartuntakykyisempi kuin alfa-variantin (Samieefar ym., 2022). Tämän lisäksi delta-variantin aiheuttaman infektion saaneella on alfaan verrattuna myös kaksi kertaa suurempi riski joutua sairaalahoitoon (Twohig ym., 2022).

Delta on yhdistetty myös potilaan suurempaan todennäköisyyteen joutua tehohoitoon tai aiheuttaa potilaan kuoleman. Monien mutaatioiden yhteisvaikutuksesta delta kiertää tehokkaasti aikaisempien infektioiden ja rokotteiden seurauksena syntyneitä vasta-aineita ja aiheuttaa näin edeltäviä variantteja helpommin uuden infektion. Delta-variantin arvioidaan olevan 1,3–1,7 kertaa tarttuvampi kuin sitä edeltäneiden varianttien (Dhar ym., 2021).

Delta-variantin katoaminen tapahtui muutaman kuukauden sisällä siitä, kun alfa-, beeta- ja gamma-variantit julistettiin aiemmin kiertäneiksi huolta aiheuttaneiksi varianteiksi maaliskuussa vuonna 2023. Sen katoaminen tapahtui nopeasti omikron-variantin leviessä ympäri maailmaa.

5 OMIKRON (B.1.1.529)

5.1 *Evoluutio*

Omikron havaittiin ensimmäistä kertaa Etelä-Afrikan Botswanassa marraskuussa vuonna 2021 ja se levisi sieltä erittäin nopeasti ympäri maailmaa. WHO julisti sen pian havaitsemisen jälkeen huolta aiheuttavaksi variantiksi. Omikron eroaa huomattavasti muista SARS-CoV-2-varianteista sekvenssiltään ja sen synnylle on useita hypoteeseja. Fylogeneettiset analyysit osoittavat, että omikron ei ole kehittynyt muista SARS-CoV-2-varianteista, vaan rinnakkain niiden kanssa (Alkhatib ym., 2022).

Erään hypoteesin mukaan HIV-infektio saattaa selittää omikronin suuren mutaatiomäärän, sillä HIV-positiivisten heikentynyt immuunijärjestelmä voi altistaa koronaviruksen mutaatioiden kertymiselle. (Tarcsai ym., 2022). Etelä-Afrikassa, jossa omikron ensimmäistä kertaa havaittiin, on paljon HIV-positiivisia ihmisiä ja ensimmäinen omikron näyte eristettiin HIV-potilaasta. Omikronille on kertynyt niin paljon mutaatioita, että sen on täytynyt kehittyä pitkään niin, ettei sen isäntä ole kuollut. Tämä on mahdollista ihmisillä, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt ja he saavat riittävästi hoitoa selviytyäkseen. Tätä hypoteesia muistuttaa myös eräs toinen hypoteesi, jonka mukaan omikron olisi voinut kehittyä kroonisesti infektoituneessa COVID-19-potilaassa. Tällä henkilöllä olisi HIV-potilaan tavoin heikentynyt immuunijärjestelmä, joka tarjoaisi sopivan isäntäso- luuympäristön mutaatioiden kertymiselle (Wei ym., 2021). Erään hypoteesin mukaan taas

SARS-CoV-2 olisi tarttunut ihmisistä hiiriin ja muuntunut hiiripopulaatiossa vuoden 2020 puolivälin ja vuoden 2021 lopun välisenä aikana. Tämän jälkeen se olisi siirtynyt tartuttamaan uudelleen ihmisiä (Wei ym., 2021). Omikronin piikkiproteiinissa on mutaatioita, joiden tiedetään edistävän sopeutumista hiiriin muun muassa lisäämällä piikkiproteiinin sitoutumisaffiniteettia hiiren soluihin. Rekombinaatio toisen koronaviruksen kanssa on myös yksi ehdotetuista hypoteeseista. Omikronilla on osittain samoja mutaatioita kuin HCoV-E229:lla, jolloin se olisi rekombinaation seurauksena voinut saada mutaatioita tältä koronavirukselta (Alkhatib ym., 2022b). Omikron on myös voinut levitä ja kiertää väestössä, jossa virusten seuranta ja sekvensointi on ollut heikompaa, jolloin se olisi voinut kerryttää mutaatioita ihmisten sitä havaitsematta (Wei ym., 2021).

5.2 Mutaatiot

Omikronilla on genomissaan kaiken kaikkiaan 56 aminohappomuunnosta yli 30 %:n esiintyvyydellä, mikä on hyvin suuri määrä verrattuna aiempiin variantteihin (kuva 7). Jos otetaan huomioon myös harvemmin esiintyneet aminohappomuutokset, niiden lukumäärä nousee jopa 65:een (Alkhatib ym., 2022b). Näistä 56 aminohappomuutoksesta jopa 36 sijaitsee piikkiproteiinissa: A67V, H69-deleetio, V70-deleetio, T95I, G142D, Y143-deleetio, Y144-deleetio, Y145-deleetio, N211I, L212 deleetio, ins214E, ins215P, ins216E, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H ja N969K (GISAID, 2024). Osa näistä mutaatioista, kuten HV 69-70 deleetio, K417N, T478K, N501Y, D614G ja P681H, löytyy myös aiemmilta varianteilta. Piikkiproteiinin reseptoria sitovassa domeenissa sijaitsee 36:sta mainituista aminohappomuutoksesta 14: G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y ja Y505H. Nämä aminohappomuutokset lisäävät omikronin tarttuvuutta, pidentävät infektion kestoja, lisäävät uudelleentartunnan todennäköisyyttä, kasvattavat viruskuormaa (engl. viral load), heikentävät vasta-ainesten tehoa ja tehostavat viruksen sitoutumista isäntäsolun ACE2-reseptoriin (Alkhatib ym., 2022; Tarcsai ym., 2022). Nämä monet tekijät auttoivat omikronia syrjäyttämään delta-variantin nopeasti.



Kuva 7. SARS-CoV-2 omikron-variantin genomissa tapahtuneet aminohappomuutokset, jotka on havaittu vähintään 30 %:n esiintyvyydellä. Oranssilla kirjoitetut aminohappomuutokset ovat kiinnostuksen kohteina olevia muutoksia ja mitä vaaleammalla värillä aminohappomuutos on väritytetty, sitä harvemmin se esiintyy variantin genomissa. Kuvasta puuttuu omikronille tyypillinen EPE-insertio aminohapoissa 214–216. Sekvenssien määrä on huomattavasti pienempi kuin muilla varianteilla, mikä voi vaikuttaa yleistenkin aminohappomuutosten vaaleaan väriin kuvassa. (muokattu GISAID, 2024)

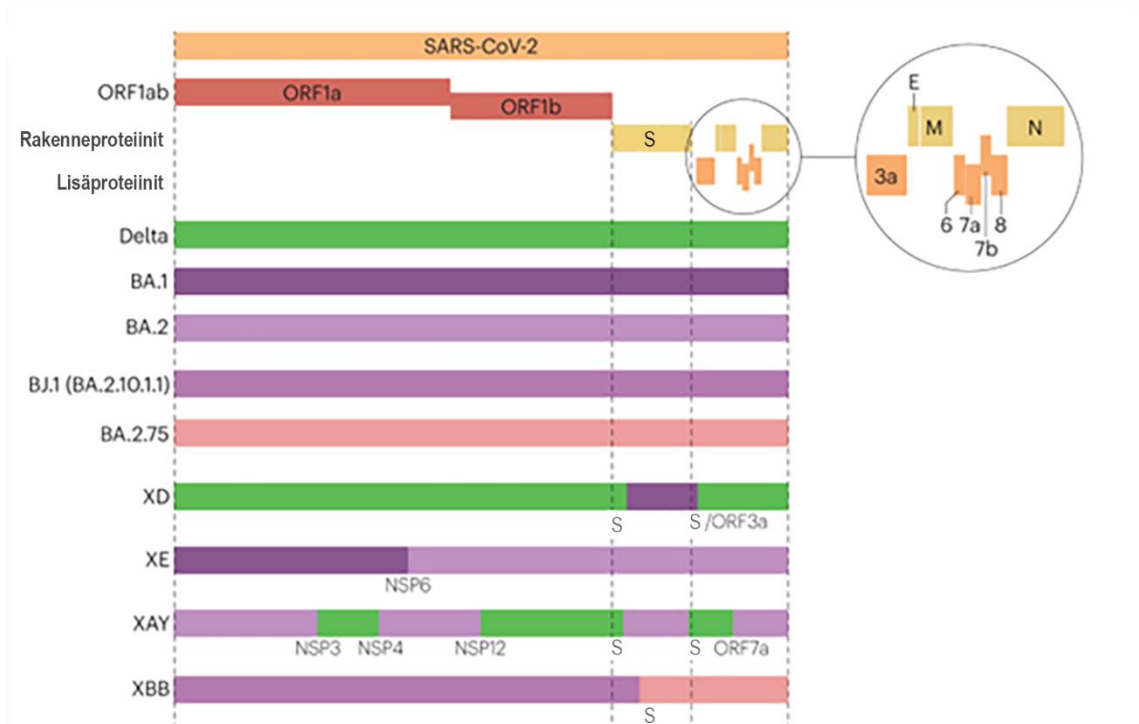
5.3 Tartuntakyky ja taudin vakavuus

Omikron tarttuu muita variantteja huomattavasti helpommin (Chatterjee ym., 2023). Se myös tarrautuu piikkiproteiineillaan tiukemmin ACE2-reseptoreihin, jolloin virus ei yleensä päädy keuhkoihin saakka, vaan jää ylähengitysteihin aiheuttamaan infektion (Bouzid ym., 2022). Tämän seurauksena infektio saa aikaan tavallisen flunssan kaltaisia oireita ja vakavien sairauksien määrä on laskenut huomattavasti (Chatterjee ym., 2023). Omikron pystyy kuitenkin aiheuttamaan myös vakavan taudin tai jopa potilaan kuoleman. Omikron kiertää rokotteesta ja aiemmasta infektiosta peräisin olevia vasta-aineita tehokkaammin kuin sitä edeltäneet variantit (THL, 2023). Se voi aiheuttaa siis helpommin uuden infektion, vaikka henkilö olisi jo aikaisemmin sairastanut COVID-19:n tai saanut useitakin rokotteita.

5.4 Alavariantit ja rekombinanttilinjat

Omikronista on kehittynyt paljon alavariantteja sen tehokkaan lisääntymisen ja leviämisen myötä. Ensimmäisiä olivat BA.1, BA.2 ja BA.3, jotka havaittiin ensimmäistä kertaa Etelä-Afrikassa. Näistä BA.1 aiheutti vuoden 2021 loppupuolella tapahtuneen maailmanlaajuisen tartunta-aallon. BA.2 kuitenkin syrjäytti sen vuoden 2022 alussa (Carabelli ym., 2023). BA.2:n on arvioitu olevan 4.2 kertaa tarttuvampi ja noin 17 kertaa tehokkaampi kiertämään rokotteiden vasta-aineet kuin delta-variantti (Chen & Wei, 2022). Sillä on myös aikaisempiin variantteihin nähden vahvin sitoutumisaffiniteetti ACE2-reseptoriin. Siitä kehittyi myös lisää merkittäviä alavariantteja kuten BA.2.12.1 ja BA.2.75. Huhtikuussa 2022 havaittiin alavariantit BA.4 ja BA.5, jotka aiheuttivat viidennen tartunta-aallon maailmalla loppukeväällä vuonna 2022 (THL, 2023). Kaikista edellä mainituista omikronin alavarianteista on polveutunut edelleen monia variantteja.

Omikronin alavarianteista on kehittynyt myös paljon rekombinanttilinjoja rekombinaation seurauksena (kuva 8) (Carabelli ym., 2023). XD on esimerkiksi muodostunut BA.1:n ja delta-variantin rekombinaation seurauksena. Toinen merkittävä rekombinanttilinja on XE, jossa ovat rekombinoituneet omikronin kaksi alavarianttia: BA.1 ja BA.2. XE:n syrjäytti kuitenkin omikronin alavariantti BA.5. XAY-rekombinantti on delta-variantin ja omikronin alavariantti BA.2:n rekombinaatio, joka havaittiin samoihin aikoihin kuin XBA. XBB taas on yksi viimeaikaisemmista merkittävistä rekombinaatioista, jossa ovat rekombinoituneet BA.2.10.1.1 ja BA.2.75. XBB oli ensimmäinen rekombinaatio, jolla oli merkittävä vaikutus pandemiaan ja se tunnetaan myös nimellä ”Kraken”. Edellä mainittujen varianttien lisäksi on löydetty muitakin omikronin rekombinantteja, mutta niillä ei ole ollut suurta merkitystä pandemian kulussa.



Kuva 8. SARS-CoV-2 rekombinanttilinjat XD, XE, XAY ja XBB, jotka ovat syntyneet joko delta-variantin ja omikronin alavariantin tai kahden omikronin alavariantin rekombinaation seurauksena. Kuvassa on värikoodattu, mitkä osat genomia ovat tulleet miltäkin variantilta rekombinaatiossa. (muokattu Carabelli ym., 2023)

6 COVID-19

COVID-19 on SARS-CoV-2:n aiheuttama äkillinen hengitystieinfektio. Infektion vakavuus vaihtelee oireettoman ja vakavan taudin välillä, mikä voi johtaa pahimmassa tapauksessa kuolemaan. SARS-CoV-2 on onnistunut tähän mennessä aiheuttamaan maailmanlaajuisesti yli seitsemän miljoonan ihmisen kuoleman (WHO, 2024). Taudin vakavuuteen voivat vaikuttaa esimerkiksi sairastuneen henkilön ikä tai muut elimistön puolustuskykyä heikentävät sairaudet. Maailmanlaajuisesti kuolleisuus COVID-19 potilailla on ollut 0,9 % (WHO, 2024). COVID-19 luokiteltiin pitkään yleisvaaralliseksi tartuntataudiksi, mutta vuoden 2023 kesäkuusta lähtien COVID-19 on luokiteltu valvottavaksi tartuntataudiksi (Terveyskirjasto, 2023). Tämän lisäksi WHO ei luokittele SARS-CoV-2:sta enää kansainväliseksi terveysuhaksi.

COVID-19 tarttuu pääasiassa pisaratartuntana sairastuneen henkilön yskiessä tai aivastaessa. Yskiessä, aivastaessa sekä puhumalla syntyy myös hienojakoisia aerosoleja, joiden avulla tauti voi tarttua ilmajälitteisesti (THL, 2023). Aerosolit jäävät ilmaan leijumaan ja

voivat kulkeutua ilman mukana pitkiäkin matkoja. COVID-19 voi tarttua myös kosketuksesta tai pintojen välityksellä, mutta virus ei säily pinnoilla kuitenkaan pitkiä aikoja.

Taudin itämisajaksi on arvioitu 1–14 päivää ja se tarttuu parhaiten oireisen taudin alussa sekä 1–2 päivää ennen kuin oireet alkavat (Terveyskirjasto, 2024). COVID-19 oireisiin kuuluu esimerkiksi haju- ja makuaistin häiriöt, kuume, nenän tukkoisuus, nuha, päänsärky, yskä, kurkun karheus, hengenahdistus, väsymys, lihaskivut, voimattomuus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (THL, 2023). Suurin osa infektoiduista ihmisistä saa edellä mainittuja lieviä ja kohtalaisia oireita. Vakavassa infektiossa taas sairastunut voi saada esimerkiksi akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän tai keuhkokuumeen (THL, 2023). Infektioon menehtyneet henkilöt ovat yleensä olleet iäkkäämpiä henkilöitä ja henkilöitä, joilla on ollut elimistön puolustuskykyä heikentäviä perussairauksia (Terveyskirjasto, 2024).

COVID-19-taudista voi seurata pitkittynyt koronatauti (engl. long covid) (THL, 2023). Pitkittynyt koronatauti on SARS-CoV-2:n aiheuttaman infektion jälkitauti, jonka oireet kestävät vähintään kaksi kuukautta. Pitkittynyt koronatauti todetaan, jos henkilö on sairastanut COVID-19:n ja oireita ei voida selittää muulla diagnoosilla. Pitkittyneen koronataudin yleisimpiä oireita ovat voimakas uupumus, hengenahdistus ja aivosumu. Aivosumulla tarkoitetaan kykenemättömyyttä ajatella selkeästi tai keskittyä (THL, 2023). Oireet voivat jatkua suoraan alkuperäisen COVID-19-taudin jälkeen tai ne voivat ilmaantua vasta myöhemmin akuutista taudista toipumisen jälkeen. Oireiden voimakkuus voi myös aaltoilla ja ne voivat uusiutua ajan myötä (THL, 2023). Yleisimpien oireiden lisäksi pitkittyneeseen koronatautiin on liitetty myös monia muita oireita, kuten muistihäiriöt, jatkuva yskä, nivel- tai lihaskivut, univaikeudet sekä raajojen turvotus.

7 TILANNE NYT

Tällä hetkellä, eli kesäkuussa 2024, maailmalla kiertää lähes yksinomaan omikronista polveutuvia alavariantteja. Näistä kolme luokitellaan kiinnostuksen kohteena oleviksi varianteiksi ja neljä seurannassa oleviksi varianteiksi (WHO, 2024). Maailmalla ei siis tällä hetkellä kierrä variantteja, jotka luokiteltaisiin huolta aiheuttaviksi varianteiksi.

Kiinnostuksen kohteina olevia variantteja ovat EG.5, BA.2.86 ja JN.1 (WHO, 2024). EG.5:n ensimmäiset dokumentoidut näytteet kerättiin helmikuussa vuonna 2023 ja se on

polveutunut XBB.1.9.2-variantista. Fenotyypiltään se on verrattavissa muihin XBB-variantteihin eikä se aiheuta suurta terveydellistä riskiä maailmanlaajuisesti katsottuna. BA.2.86:n ensimmäiset dokumentoidut näytteet kerättiin heinäkuussa vuonna 2023 ja se levisi vähitellen maailmanlaajuisesti. BA.2.86 on polveutunut omikron-variantin BA.2-alavariantista ja sillä on omikronin tavoin suuri määrä mutaatioita piikkiproteiinissa. Sen aiheuttama kansanterveydellinen riski arvioidaan maailmanlaajuisella tasolla vähäiseksi. JN.1:n ensimmäiset dokumentoidut näytteet taas kerättiin elokuussa vuonna 2023 ja se on tällä hetkellä maailmanlaajuisesti yleisin SARS-CoV-2 muunnos. JN.1 on polveutunut edellä mainitusta BA.2.86-variantista ja sillä on edeltäjänsä nähden yksi piikkiproteiini-mutaatio enemmän. Rokotteiden ansiosta se ei todennäköisesti yksinään lisää kansanterveysjärjestelmien taakkaa.

Seurannassa olevia variantteja puolestaan ovat JN.1.7, KP.2, KP.3 ja JN.1.18 (WHO, 2024). Ne ovat kaikki polveutuneet edellä mainitusta JN.1-variantista ja ne kaikki nimettiin toukokuussa vuonna 2024. KP.2:n ja KP.3:n ensimmäiset dokumentoidut näytteet kerättiin tammikuussa ja helmikuussa samana vuonna. KP.2 on ollut viime aikoina paljon uutisissa ja sen osuus tartunnoissa on noussut erityisesti Yhdysvalloissa. Sen on havaittu aiheuttavan infektoita jo COVID-19:n sairastaneilla ja useammankin rokotteen saaneilla henkilöillä, jos siitä on kulunut useita kuukausia. Varianttia ei ole tiedettävästi havaittu vielä Suomessa, mutta siitä arvioidaan tulevan seuraava maailmanlaajuisesti dominantti variantti (Tauriainen, 2024).

8 YHTEENVETO

SARS-CoV-2 on pandemian aikana aiheuttanut yli seitsemän miljoonaan ihmisen kuoleman. Pandemia sai alkunsa, kun SARS-CoV-2 havaittiin ensimmäistä kertaa Kiinan Wuhanissa joulukuussa vuonna 2019. Sieltä se lähti leviämään nopeasti ympäri maailmaa kerryttäen mutaatioita genomiinsa. Osa näistä mutaatioista on johtanut aminohappomuutoksiin ja sen seurauksena uusien varianttien syntyyn. Merkittävimmät aminohappomuutokset ovat tapahtuneet SARS-CoV-2:n piikkiproteiinissa ja sen reseptoria sitovassa domeenissa, millä se tarttuu hengitysteiden epiteelisoluissa ja keuhkoissa sijaitseviin ACE2-reseptoreihin. Nämä aminohappomuutokset vaikuttavat viruksen ominaisuuksiin

ja voivat muun muassa parantaa viruksen rakenteellista vakautta, heikentää vasta-aineiden tunnistamista, lisätä viruksen patogeenisuutta, vahvistaa viruksen sitoutumista isäntäsolun ACE2-reseptoreihin ja tehdä näin viruksesta tarttuvamman.

Aminohappomuutosten seurauksena syntyneet variantit luokitellaan WHO:n laatimien kriteerien mukaan huolta aiheuttaviksi varianteiksi, kiinnostuksen kohteena oleviksi varianteiksi ja seurannassa oleviksi varianteiksi. Pandemian aikana on kehittynyt viisi merkittävää huolta aiheuttavaa varianttia: alfa, beeta, gamma, delta ja omikron. Noin vuosi ensimmäisten Wuhanin kannan aiheuttamien tapauksien jälkeen, kolmesta eri maasta raportoitiin samoihin aikoihin kolmesta merkittävästä variantista. Alfa, beeta ja gamma olivat ilmaantuneet eri puolilla maailmaa toisistaan riippumatta. Alfa havaittiin olevan huomattavasti helpommin tarttuva kuin Wuhanin kannan. Sen huomattiin aiheuttavan todennäköisemmin myös sairaalahoitoa vaativa sairaus tai potilaan kuolema. Beeta ja gamma eivät aiheuttaneet yhtä vakavaa tautia, mutta niiden huomattiin kiertävän kehon neutraloivat vasta-aineet paljon tehokkaammin kuin alfan tai Wuhanin kannan. Näitä kolmea varianttia seurasi delta-variantti, joka on ollut tappavin kaikista viidestä huolta aiheuttavasta variantista. Delta on yhdistetty potilaan suurempaan todennäköisyyteen joutua tehohoitoon tai aiheuttaa potilaan kuolema. Se oli tarttuvampi kuin sitä edeltäneet variantit ja kiersi rokotteiden ja kehon neutraloivat vasta-aineet tehokkaasti.

Viimeisimpänä huolta aiheuttavana varianttina ilmaantui omikron, joka eroaa huomattavasti muista SARS-CoV-2 varianteista ja sen synnylle on useita hypoteeseja. Omikronin suuren mutaatiomäärän ansiosta se tarttuu huomattavasti helpommin kuin muut variantit. Se tarttuu piikkiproteiineillaan ACE2-reseptoreihin niin tiukasti, että virus jää infektoimaan ylähengitysteitä sen sijaan että se päätyisi keuhkoihin saakka ja aiheuttaisi vakavan sairauden. Vakavat taudit ja kuolemat ovat siis omikronin ansiosta vähentyneet, mutta sen tehokas kyky kiertää vasta-aineet lisää sen todennäköisyyttä infektoida ihmisiä, jotka ovat jo sairastaneet COVID-19:n tai saaneet useammankin rokotteen. Omikronista on kehittynyt erityisen paljon alavariantteja ja rekombinanttilinjoja, jotka ovat tällä hetkellä ainoita maailmalla aktiivisesti kiertäviä variantteja.

Jokaisesta huolta aiheuttavasta variantista tuli vuorollaan nopeasti dominantti variantti joko alueittain tai maailmanlaajuisesti. Ne olivat siis toinen toistaan tartuntakykyisempiä syrjäyttäen samalla aikaisemmat kiertäneet variantit. COVID-19 ei ole enää kansainvälinen terveysuhka ja kaikki huolta aiheuttavat variantit on syrjäytetty ja ne luokitellaan ny-

kyään aiemmin kiertäneiksi huolta aiheuttaneiksi varianteiksi. Uusia variantteja ainutlaatuisilla mutaatioiden yhdistelmillä tulee syntymään jatkossakin, mutta viimeaikaiset omikronista polveutuneet variantit eivät ole enää aiheuttaneet suurta terveydellistä uhkaa maailmanlaajuisesti. Pandemia on tämän seurauksena voitu siis julistaa päättyneeksi ja siitä voidaan kiittää SARS-CoV-2:n omaa evoluutiota, joka johti omikronin ja sen alavarianttien syntymiseen.

9 LÄHDELUETTELO

- Achison, C. Barclay, W. Barrett, J. Chand, M. Dabrera, G. Ferguson, N. Hopkins, S. Loman, N. Rambaut, A & Volz, E. (2020) *Investigation of novel SARS-COV-2 variant Variant of Concern 202012/01*.
- Ahmad, A., Fawaz, M. A. M., & Aisha, A. (2022). A comparative overview of SARS-CoV-2 and its variants of concern. *Le Infezioni in Medicina*, 30(3), 328.
- Alkhatib, M., Salpini, R., Carioti, L., Ambrosio, F. A., D'Anna, S., Duca, L., Costa, G., Bellocchi, M. C., Piermatteo, L., Artese, A., Santoro, M. M., Alcaro, S., Svicher, V., & Ceccherini-Silberstein, F. (2022). Update on SARS-CoV-2 Omicron Variant of Concern and Its Peculiar Mutational Profile. *Microbiology Spectrum*, 10(2).
- Boni, M. F., Lemey, P., Jiang, X., Lam, T. T. Y., Perry, B. W., Castoe, T. A., Rambaut, A., & Robertson, D. L. (2020). Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nature Microbiology*, 5(11), 1408–1417.
- Bouزيد, D., Visseaux, B., Kassasseya, C., Daoud, A., Fémy, F., Hermand, C., Truchot, J., Beaune, S., Javaud, N., Peyrony, O., Chauvin, A., Vaittinada Ayar, P., Bourg, A., Riou, B., Marot, S., Bloom, B., Cachanado, M., Simon, T., Freund, Y., ... Saib, M. (2022). Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments A Retrospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 175(6), 831–837.
- Carabelli, A. M., Peacock, T. P., Thorne, L. G., Harvey, W. T., Hughes, J., de Silva, T. I., Peacock, S. J., Barclay, W. S., de Silva, T. I., Towers, G. J., & Robertson, D. L. (2023). SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. Teoksessa *Nature Reviews Microbiology* (Vsk. 21, Numero 3, ss. 162–177). Nature Research.
- Chatterjee, S., Bhattacharya, M., Nag, S., Dhama, K., & Chakraborty, C. (2023). A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. Teoksessa *Viruses* (Vsk. 15, Numero 1). NLM (Medline).

- Chen, J., & Wei, G. W. (2022). Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): High Potential for Becoming the Next Dominant Variant. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 13(17), 3840–3849.
- Cheng, M. H., Krieger, J. M., Banerjee, A., Xiang, Y., Kaynak, B., Shi, Y., Ardit, M., & Bahar, I. (2022). Impact of new variants on SARS-CoV-2 infectivity and neutralization: A molecular assessment of the alterations in the spike-host protein interactions. *iScience*, 25(3).
- Choi, J. Y., & Smith, D. M. (2021). SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal*, 62(11), 961.
- Cochin, M., Luciani, L., Touret, F., Driouich, J. S., Petit, P. R., Moureau, G., Baronti, C., Laprie, C., Thirion, L., Maes, P., Boudewijns, R., Neyts, J., de Lamballerie, X., & Nougairède, A. (2022). The SARS-CoV-2 Alpha variant exhibits comparable fitness to the D614G strain in a Syrian hamster model. *Communications Biology*, 5(1).
- Deng, S. Q., & Peng, H. J. (2020). Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Teoksessa Journal of Clinical Medicine* (Vsk. 9, Numero 2). MDPI.
- Dhar, M. S., Marwal, R., Ponnusamy, K., Jolly, B., Bhoyar, R. C., Sardana, V., Naushin, S., Rophina, M., Mellan, T. A., Mishra, S., Whittaker, C., Fatihi, S., Datta, M., Singh, P., Sharma, U., Ujjainiya, R., Bhatheja, N., Kumar Divakar, M., Singh, M. K., ... Rakshit, P. (2021). *Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India*.
- Dhawan, M., Sharma, A., Thakur, N., Kumar Rajkhowa, T., & Prakash Choudhary, O. (2022). *Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions*.
- Essalmani, R., Jain, J., Susan-Resiga, D., Andréo, U., Evagelidis, A., Derbali, R. M., Huynh, D. N., Dallaire, F., Laporte, M., Delpal, A., Sutto-Ortiz, P., Coutard, B., Mapa, C., Wilcoxon, K., Decroly, E., Pham, T. N., Cohen, É. A., & Seidah, N. G. (2022). Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity. *Journal of Virology*, 96(8).
- Eurosurveillance Editorial Team. (2020). Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Eurosurveillance*, 25(5).
- Fujino, T., Nomoto, H., Kutsuna, S., Ujiie, M., Suzuki, T., Sato, R., Fujimoto, T., Kuroda, M., Wakita, T., & Ohmagari, N. (2021). Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 27(4), 1243.
- GISAID (2024) Lineage Comparison <<https://gisaid.org/lineage-comparison/>> [Luettu 6.6.2024]

- Hillary, V. E., & Ceasar, S. A. (2023). An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines. *Teoksessa Heliyon* (Vsk. 9, Numero 3). Elsevier Ltd.
- Konings, F., Perkins, M. D., Kuhn, J. H., Pallen, M. J., Alm, E. J., Archer, B. N., Barakat, A., Bedford, T., Bhiman, J. N., Caly, L., Carter, L. L., Cullinane, A., de Oliveira, T., Druce, J., El Masry, I., Evans, R., Gao, G. F., Gorbalenya, A. E., Hamblion, E., ... Van Kerkhove, M. D. (2021). SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Teoksessa Nature Microbiology* (Vsk. 6, Numero 7, ss. 821–823). Nature Research.
- Lista, M. J., Winstone, H., Wilson, H. D., Dyer, A., Pickering, S., Galao, R. P., Lorenzo, G. De, Cowton, V. M., Furnon, W., Suarez, N., Orton, R., Palmarini, M., Patel, A. H., Snell, L., Nebbia, G., Swanson, C., & Neil, S. J. D. (2022). The P681H Mutation in the Spike Glycoprotein of the Alpha Variant of SARS-CoV-2 Escapes IFITM Restriction and Is Necessary for Type I Interferon Resistance. *Journal of Virology*, 96(23).
- Mohammadi, M., Shayestehpour, M., & Mirzaei, H. (2021). The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Teoksessa Brazilian Journal of Infectious Diseases* (Vsk. 25, Numero 4). Elsevier Editora Ltda.
- Nicolete, V. C., Rodrigues, P. T., Fernandes, A. R. J., Corder, R. M., Tonini, J., Buss, L. F., Sales, F. C., Faria, N. R., Sabino, E. C., Castro, M. C., & Ferreira, M. U. (2022). Epidemiology of COVID-19 after Emergence of SARS-CoV-2 Gamma Variant, Brazilian Amazon, 2020-2021. *Emerging Infectious Diseases*, 28(3), 709–712.
- Samieefar, N., Rashedi, R., Akhlaghdoust, M., Mashhadi, M., Darzi, P., & Rezaei, N. (2022). Delta Variant: The New Challenge of COVID-19 Pandemic, an Overview of Epidemiological, Clinical, and Immune Characteristics. *Acta bio-medica : Aetnei Parmensis*, 93(1), e2022179.
- Shahhosseini, N., Babuadze, G., Wong, G., & Kobinger, G. P. (2021). Mutation signatures and in silico docking of novel sars-cov-2 variants of concern. *Microorganisms*, 9(5).
- Sharma, P., Kaur, M., & Narwal, G. (2020). Other side of the COVID-19 Pandemic: A review. ~ 366 ~ *The Pharma Innovation Journal*, 9(5), 366–369.
- Tarcsai, K. R., Corolciuc, O., Tordai, A., & Ongrádi, J. (2022). SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa. *GeroScience*, 44(5), 2337.
- Tauriainen, R. (2024) Maailmalla leviää nyt uusi koronaviruksen muunnos – Voi tarttua rokotettuihin. Iltalehti. <<https://www.iltalehti.fi/terveysuutiset/a/dd70a87b-9547-4154-991e-be993680a94c>> [Luettu 17.6.2024]

- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (2023) Muuntuneet koronavirukset <<https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/muuntuneet-koronavirukset>> [Luettu 20.3.2024]
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (2023) Pitkittynyt koronatauti eli long covid <<https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudin-aiheuttajat-a-o/koronavirus-sars-cov-2/pitkittynyt-koronatauti-eli-long-covid>> [Luettu 27.5.2024]
- Terveyskirjasto (2024) Koronavirus (SARS-CoV-2, COVID-19) <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01257>> [Luettu 13.4.2024]
- Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., Seaman, S. R., Harris, R. J., Hope, R., Lopez-Bernal, J., Gallagher, E., Charlett, A., De Angelis, D., Presanis, A. M., Dabrera, G., Koshy, C., Ash, A., Wise, E., Moore, N., ... Gunson, R. (2022). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(1), 35.
- Washington, N. L., Gangavarapu, K., Zeller, M., Bolze, A., Cirulli, E. T., Schiabor Barrett, K. M., Larsen, B. B., Anderson, C., White, S., Cassens, T., Jacobs, S., Levan, G., Nguyen, J., Ramirez, J. M., Rivera-Garcia, C., Sandoval, E., Wang, X., Wong, D., Spencer, E., ... Andersen, K. G. (2021). Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. *Cell*, 184(10), 2587.
- Wei, C., Shan, K. J., Wang, W., Zhang, S., Huan, Q., & Qian, W. (2021). Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Journal of Genetics and Genomics*, 48(12), 1111.
- World Health Organization (WHO) (2024) COVID-19 epidemiological update – 12 April 2024, Edition 166 <<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-166>> [Luettu 13.4.2024]
- World Health Organization (WHO) (2023) Statement on the update of WHO’s working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest <<https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>> [Luettu 25.3.2024]
- World Health Organization (WHO) (2023) Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 4 October 2023
- World Health Organization (WHO) (2024) WHO COVID-19 dashboard <<https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>> [Luettu 16.6.2024]
- Xia, S., Zhu, Y., Liu, M., Lan, Q., Xu, W., Wu, Y., Ying, T., Liu, S., Shi, Z., Jiang, S., & Lu, L. (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting

- HR1 domain in spike protein. Teoksessa *Cellular and Molecular Immunology* (Vsk. 17, Numero 7, ss. 765–767). Springer Nature.
- Yan, W., Zheng, Y., Zeng, X., He, B., & Cheng, W. (2022). Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. Teoksessa *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vsk. 7, Numero 1). Springer Nature.
- Yang, H., & Rao, Z. (2021). Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. Teoksessa *Nature Reviews Microbiology* (Vsk. 19, Numero 11, ss. 685–700). Nature Research.
- Yang, W. T., Huang, W. H., Liao, T. L., Hsiao, T. H., Chuang, H. N., & Liu, P. Y. (2022). SARS-CoV-2 E484K Mutation Narrative Review: Epidemiology, Immune Escape, Clinical Implications, and Future Considerations. Teoksessa *Infection and Drug Resistance* (Vsk. 15, ss. 373–385). Dove Medical Press Ltd.
- Yu, Y., Liu, Y., Zhao, S., & He, D. (2022). A simple model to estimate the transmissibility of the Beta, Delta, and Omicron variants of SARS-COV-2 in South Africa. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 19(10), 10361–10373.
- Zhou, B., Thao, T. T. N., Hoffmann, D., Taddeo, A., Ebert, N., Labroussaa, F., Pohlmann, A., King, J., Steiner, S., Kelly, J. N., Portmann, J., Halwe, N. J., Ulrich, L., Trüeb, B. S., Fan, X., Hoffmann, B., Wang, L., Thomann, L., Lin, X., ... Beer, M. (2021). SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*, 592(7852), 122–127.
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 579:7798, 579(7798), 270–273.