



Kandidaatintutkielma

# SARS-CoV-2-virus ja sen leviäminen maailmanlaajuisesti pandemiaksi

Emilia Möller

## Lyhenteet

ACE2	angiotensiinikonvertaasi 2
ARDS	äkillinen hengitysvaikeusoireyhtymä
CD4-T-solu	auttaja-T-solu
CD8-T-solu	tappaja-T-solu
CFR	kuolleisuusluku
COVID-19	SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama tauti
DNA	deoksiribonukleiinihappo
ER	endoplasmakalvosto
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
H1N1	sikainfluenssavirus
ICTV	International Committee for Taxonomy of Viruses
IgA	immunoglobuleeni A
IgG	immunoglobuleeni G
IgM	immunoglobuleeni M
kb	kilobase
MHC I	major histocompatibility complex I
MHC II	major histocompatibility complex II
mRNA	lähetti-RNA
NRP1-reseptori	neuropilin-1-reseptori
Nsp-proteiini	ei-rakenteellinen proteiini (non-structural protein)
PPR	pattern-recognition-reseptori
RCT-kompleksi	replikaatio/transkriptio-kompleksi
RNA	ribonukleiinihappo

RRAR-sekvenssi	Arg-Arg-Ala-Arg-sekvenssi
RT-PCR	käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktio
R0-luku	tartuttavuusluku
UTR	ei-koodaava alue RNA:ssa
WHO	Maailman terveysjärjestö

# Sisällysluettelo

Lyhenteet.....	2
1. COVID-19-pandemia .....	5
1.1 SARS-CoV-2-virus Suomessa .....	5
1.2 COVID-19-taudin oireet ja tarttuminen .....	6
1.3 Taudin ennuste ja kuolleisuus .....	7
1.4 COVID-19-testaus.....	8
2. Ihmisen immuunipuolustusmekanismit virusinfektiota vastaan.....	10
2.1 RNA-virukset .....	11
2.2 Koronavirukset .....	11
3. SARS-CoV-2.....	14
3.1 SARS-CoV-2-viruksen alkuperä.....	14
3.2 SARS-CoV-2-viruksen rakenne.....	15
3.3 SARS-CoV-2-viruksen infektioreitti isäntäsoluun.....	17
3.4 SARS-CoV-2-viruksen replikaatio soluissa.....	19
4. SARS-CoV-2-viruksen hoitomenetelmät .....	21
4.1 SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamien tautien hoito.....	21
4.2 Rokotetutkimukset .....	21
4.2.1 Kehon immuunipuolustusreaktiot SARS-CoV-2-virusta vastaan .....	22
4.2.2 Rokotteet COVID-19-tautia vastaan .....	23
4.3 Lääketutkimukset .....	25
5. Kirjallisuus.....	27

# 1. COVID-19-pandemia

Joulukuussa 2019 Kiinan Wuhanissa havaittiin ensimmäinen SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama tartunta, joka oletettavasti oli lähtöisin eläintuotteita myyvältä torilta. SARS-CoV-2-virus tarttuu tehokkaasti ihmisestä toiseen, minkä seurauksena virus lähti nopeasti leviämään Wuhanista muualle Kiinaan. Pian virushavaintoja tehtiin myös Kiinan ulkopuolella ja maaliskuun 11. päivä WHO julisti COVID-19:n maailmanlaajuiseksi pandemiaksi (Sarkodie & Owusu, 2020).

Viruksen leviämällä ja pandemiaksi muuttumisella tulee olemaan paljon kauaskantoisia vaikutuksia niin terveydenhuoltoon, yksilöiden terveyteen, ympäristöön kuin talouteenkin. Pandemian leviämisen hillitsemiseksi on maailmanlaajuisesti tehty paljon töitä. Merkittävimpiä toimia ovat olleet karanteenimääräykset, matkustuskiellot ja sosiaalisten kontaktien minimointi ihmisten välillä. Toimenpiteiden tavoitteena on ollut hidastaa viruksen leviämistä ja näin suojella ihmisten terveyttä ja toisaalta samalla myös turvata terveydenhuollon kykyä hoitaa virukseen sairastuneita potilaita (Sarkodie & Owusu, 2020).

COVID-19-pandemian aikana on havaittu, että eristystoimilla ja matkustuskielloilla on ollut suoria vaikutuksia ympäristöön. On huomattu, että monilla alueilla COVID-19-pandemian myötä energiankulutus ja liikennemäärät ovat pienentyneet, minkä seurauksena öljyn ja kivihiilen kysyntä energianlähteenä on vähentynyt. Fossiilisten polttoaineiden käytön vähentyessä hiilidioksidi- ja typpioksidipäästöt ovat monilla alueilla laskeneet huomattavasti pandemiaa edeltäneistä lukemista. Toisaalta myös negatiivisia ympäristövaikutuksia on havaittu, sillä esimerkiksi sairaalajätteen määrän monissa sairaaloissa on havaittu lisääntyneen. Huomattavaa kuitenkin on, että näillä hetkellisillä positiivisilla ympäristövaikutuksilla ei välttämättä tule olemaan kauaskantoisia seurauksia, eikä COVID-19-pandemian vaikutuksia ympäristöön pystytä vielä tarkasti ennustamaan. Ympäristön lisäksi COVID-19-pandemialla on ollut laajoja vaikutuksia talouteen. Viruksen leviämisen ennaltaehkäisemiseksi tehdyt toimet ovat maailmanlaajuisesti vaikuttaneet negatiivisesti taloustilanteeseen ja heikentäneet niin yritysten kuin kansalaistenkin ekonomista tilannetta (Sarkodie & Owusu, 2020).

## 1.1 SARS-CoV-2-virus Suomessa

Suomessa todettiin ensimmäinen positiivinen SARS-CoV-2 tartunta helmikuussa 2020 (Spiteri et al., 2020). Tämän jälkeen tautitapauksia on ilmaantunut tasaisesti ja helmikuuhun 2021 mennessä on

Suomessa todettu runsaat 55 000 vahvistettua COVID-19-tautitapausta ja tautiin sairastuneista noin 700 potilasta on menehtynyt (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2021a) Ensimmäinen COVID-19-taudin aiheuttama kuolema raportoitiin Suomessa 20.3.2020 (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2021b). Suomessa ei ole havaittu muutosta kokonaiskuolleisuudessa COVID-19-pandemian seurauksena. Suurin osa kuolleista on ollut pitkäaikaissairaita ja työikäisten SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamat kuolemat ovat harvinaisia. Tauti on levinnyt laajasti ympäri Suomea ja tautitilanne sekä viruksen leviämistä vaihtelee runsaasti eri sairaanhoitopiirien välillä. Helmikuussa 2021 eniten tautitapausta on kirjattu Uudenmaan ja Varsinais-Suomen alueilla (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2021a).

## **1.2 COVID-19-taudin oireet ja tarttuminen**

COVID-19 on koronavirusperheeseen kuuluvan SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama infektio tauti. COVID-19:a taudinkuva vaihtelee yksilöittäin suuresti, mutta yleisimpiä oireita SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamassa infektiossa ovat päänsärky, kuume, kuiva yskä, väsymys ja lihaskivut. Myös nuhaa, kurkkukipua, ruuansulatushäiriöitä ja muutoksia hajuaistissa on havaittu COVID-19-potilailla. Oireiden esiintyvyys ja voimakkuus vaihtelevat eri ihmisten välillä. Kuitenkin suuri osa potilaista sairastaa taudin lieväoireisena, eivätkä he tarvitse sairaalahoitoa taudista paranemiseksi (Lechien et al., 2020). Oireiden on havaittu alkavan potilailla 14 päivän kuluessa viruksen tarttumisesta. Keskimäärin ensioireet alkavat potilailla noin viiden vuorokauden kuluttua tartunnasta (Pascarella et al., 2020).

Vaikka taudinkuva COVID-19-infektiossa on useimmilla potilailla lievä, vaihtelee taudin vakavuus potilaiden välillä paljon. Lievimmissä tapauksissa COVID-19 voi olla potilaalla täysin oireeton, mutta toisaalta se voi aiheuttaa joillakin potilailla äkillisen hengitysvaikeusoireyhtymän eli ARDS:n ja johtaa pahimmillaan jopa kuolemaan (Ihle-Hansen et al., 2020). COVID-19-infektioon sairastuneita potilaita tutkimalla on havaittu, että tietyt perussairaudet altistavat potilaita vakavan taudinkuvan ilmenemiselle. Tällaisia riskitekijöitä ovat mm. kohonnut verenpaine, diabetes ja sydän- ja verisuonitaudit (Pascarella et al., 2020).

SARS-CoV-2-virus tarttuu ihmisestä toiseen pääasiallisesti hengitysteiden kautta pisaratartuntana. Yleensä tartunta tapahtuu ilmassa olevien viruspartikkelien välityksellä, mutta viruksen on todettu säilyvän elinvoimaisena myös kehon ulkopuolella. Tämän seurauksena tartunta on mahdollista saada myös viruksilla kontaminoituneilta pinnoilta, esimerkiksi käsien välityksellä. Tutkimustulosten mukaan SARS-CoV-2-virus säilyy tartuttamiskykyisenä pinnoilla jopa yhdeksän päivän ajan. On

huomattu myös, että COVID-19-tautiin sairastuneet potilaat tartuttavat virusta eteenpäin noin kahdeksan päivän ajan ensimmäisten oireiden ilmaannuttua. Viruksen tarttumista havainnollistetaan usein  $R_0$ -luvulla, joka kertoo kuinka monta ihmistä SARS-Cov-2-viruksen kantaja keskimäärin tartuttaa. SARS-Cov-2-virusta tutkimalla on määritelty sen  $R_0$ -luvun olevan noin 2.5–2.9 (Pascarella et al., 2020).

On havaittu, että SARS-CoV-2-viruksen tarttumista on mahdollista ennaltaehkäistä tiettyjen varotoimenpiteiden avulla. Yleisen hygienian parantaminen on näistä tärkein. Viruksen tarttumista voidaan ehkäistä myös käyttämällä kasvomaskeja, suojapukuja, suojahanskoja ja silmäsuojaimia. Erityisen tärkeää suojavarusteiden käyttö on terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa, sillä viruksen leviämisen kannalta sairaalat ja hoivakodit ovat hyvin kriittisiä. On huomattu, että SARS-CoV-2-virus leviää erittäin tehokkaasti etenkin näissä ympäristöissä ja sairaiden ja huonokuntoisten henkilöiden riski sairastua COVID-19-taudin vakavimpaan muotoon on suurin (Pascarella et al., 2020).

### **1.3 Taudin ennuste ja kuolleisuus**

On havaittu, että COVID-19-potilailla oireidenkuva vaihtelee hyvin paljon eri henkilöiden välillä. Myös taudin vakavuus ja paranemisennuste ovat hyvin pitkälti riippuvaisia viruksen aiheuttamista oireista. Lieväoireiset potilaat toipuvat infektiosta keskimäärin kahdessa viikossa, mutta potilailla, joiden oireet ovat vakavammat voi paranemisessa kestää jopa yli kuusi viikkoa. SARS-CoV-2-infektion on havaittu aiheuttavan potilaille monia eri terveysongelmia ja komplikaatioita. Erityisesti vakavista oireista kärsivien potilaiden keskuudessa on havaittu esiintyvän keuhkokuumeesta aiheutuvaa ARDS:ää, joka voi pahimmillaan johtaa keuhkojen ja muidenkin elinten, kuten sydämen, munuaisten ja maksan, vakaviin toimintahäiriöihin sekä vaurioihin. Tämän lisäksi COVID-19-tauti lisää potilaiden veritulppien muodostumisriskiä huomattavasti (Kumar, et al.,2020).

COVID-19-taudin aiheuttamaa kuolleisuutta on hankala tarkasti arvioida, sillä se on suoraan riippuvainen eri maissa suoritettujen testauksen määrästä ja tulosten luotettavuudesta. On todennäköistä, että kaikkia COVID-19-tartuntoja ei ole pystytty testaamaan ja rekisteröimään. Kuitenkin eri maiden määrittelemiä kuolleisuusarvoja (CFR-arvoja) vertaamalla on huomattu, että COVID-19-potilaiden kuolleisuudessa esiintyy suurta vaihtelua eri ikäryhmien välillä. Eniten kuolemantapauksia on rekisteröity yli 80-vuotiaiden keskuudessa. Puolestaan alle 50-vuotiailla ja lapsilla riski kuolla SARS-CoV-2-viruksen aiheuttaman infektion seurauksena on pieni (Kumar et al., 2020).

Eri maiden COVID-19-kuolleisuuslukuja tutkimalla on huomattu tiettyjen perussairauksien lisäävän COVID-19-potilaiden kuolleisuutta. Ihmisillä, joilla ei ole COVID-19-taudin vakavalle muodolle altistavia perussairauksia, taudin aiheuttaman kuolleisuuden arvioidaan olevan noin 0,9 %. Esimerkiksi sydänsairauksia sairastavien potilaiden SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama CFR-luku on 10,5 % ja diabeetikoilla 7,3 %. Muita kuolleisuutta lisääviä riskitekijöitä ovat krooniset keuhkosairaudet, kohonnut verenpaine ja syöpä. Ylipäätään voidaan sanoa, että COVID-19-taudista paranemiseen vaikuttaa suuresti potilaan oman luonnollisen immunitetin puolustautumiskyky viruksia vastaan ja perussairauksia sairastavilla ihmisillä riski kuolla COVID-19-tautiin on terveisiin potilaisiin verrattuna kymmenkertainen (Kumar et al., 2020).

#### **1.4 COVID-19-testaus**

Nopeasti kehittyvän COVID-19-pandemian hillitsemiseksi monessa maassa jouduttiin nopealla aikataululla tehostamaan laboratorioden testauskapasiteettia ihmisten massatestauksen mahdollistamiseksi. On äärimmäisen tärkeää, että SARS-CoV-2-viruksen tartuntaketjut pystyttäisiin kartoittamaan ja katkaisemaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Jotta tartuntaketjuja pystytään tehokkaasti jäljittämään, tarvitaan tehokkaita testausmenetelmiä. SARS-CoV-2-infektioita voidaan tutkia ihmisistä kahden eri menetelmän avulla: nukleiinihappotestauksella tai vasta-ainetestauksella (La Marca et al., 2020).

Nukleiinihappotestauksessa tarkoituksena on havaita tutkittava virus ja sen aiheuttama infektio potilaassa. SARS-CoV-2-viruksen aiheuttaman infektion tutkimiseksi viruksen RNA pyritään havaitsemaan nukleiinihappojen monistukseen perustuvan testin, kuten esimerkiksi käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktion (RT-PCR:n) avulla. SARS-CoV-2-viruksella on genomissaan useita eri kohtia, joita voidaan käyttää RT-PCR:ssä viruksen tunnistamiseen. Yleisimmin RT-PCR:ssä käytetään alukkeita, jotka ovat komplementaarisia geeneille, jotka koodaavat viruksen N- tai E-proteiineja tai RNA:sta riippuvaista RNA-polymeraasia (La Marca et al., 2020).

RT-PCR on yleisimmin käytössä oleva keino SARS-CoV-2-infektion havaitsemiseksi. RT-PCR:n etuna on, että sen avulla pystytään nopeasti ja vaivattomasti analysoimaan tuhansia näytteitä päivittäin ja testitulosten luotettavuus on noin 95 %. On kuitenkin huomattava, että tälläkin menetelmällä virheellisten negatiivisten ja positiivisten tulosten saaminen on mahdollista. On myös hyvin tärkeää huolehtia, etteivät pandemian aikaisissa massatestauksissa näytteet pääse kontaminoitumaan keskenään ja tuottamaan näin virheellisiä analyysituloksia (D'Cruz et al., 2020).



Potilaiden testauksessa tulee huomioida näytteenottotapa ja -paikka, näytteen keräyksen ajankohta ja saatavilla olevat resurssit ja laboratoriovälineet. SARS-CoV-2-infektioepäilyssä tutkittava näyte otetaan yleensä potilaan nenänielusta, sillä tällaisia näytteitä pidetään luotettavimpina. Tarvittaessa näyte voidaan ottaa myös verikokeesta tai ulostenäytteestä, mutta näiden näytteenottotapojen luotettavuus on nenänielusta otettuja näytteitä heikompi (La Marca et al., 2020).

Vasta-ainetutkimukset ovat epäsuoria kokeita, joilla ei havaita itse virusta, vaan etsitään merkkejä potilaan jo aikaisemmin sairastetusta virusinfektiosta. Vasta-ainetutkimusta varten tutkittava näyte kerätään potilaan verinäytteestä. SARS-CoV-2-viruksen kohdalla tutkimuksessa hyödynnetään entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä. Vasta-ainetutkimuksessa tarkoituksena on selvittää, onko tutkittavalla potilaalla vasta-aineita SARS-CoV-2-virusta vastaan, eli onko hän jo aiemmin sairastanut viruksen aiheuttaman taudin (D'Cruz et al., 2020).

Entsyymivälitteisessä immunosorbenttimäärityksessä keskitytään IgA-, IgM- ja IgG-vasta-aineiden tunnistukseen. SARS-CoV-2-virusinfektiossa IgM on ensimmäinen vasta-aine, jota kehon immuunipuolustuksen solut alkavat tuottaa altistuttuaan viruksen antigeenille. Virusinfektion edetessä immuunipuolustuksen solut alkavat tuottaa myös IgG- ja IgA-vasta-aineita. Antigeenille altistuminen tuottaa eniten IgG-vasta-ainetta ja se myös säilyy kehossa pitkään infektion jälkeenkin (D'Cruz et al., 2020).

Vasta-ainetestauksen etuna on menetelmän yksinkertaisuus. Sen avulla pystytään helposti tutkimaan useita näytteitä samalta potilaalta. Tutkimalla verestä löytyviä vasta-aineita pystytään epidemian levinneisyyttä kartoittamaan ja havaitsemaan sellaisia vanhoja tartuntoja, joita ei enää nukleinihappotestauksella havaittaisi. Toisaalta vasta-ainetestausta ei pidetä yhtä luotettavana SARS-CoV-2-viruksen havaitsemiseksi ja testauksen tulokset voivat vaihdella suurestikin riippuen siitä, missä taudin vaiheessa analysoidavat näytteet on kerätty. Vielä ei myöskään ole varmaa, kuinka kauan infektion tuottamat vasta-aineet säilyvät veressä ja kuinka nopeasti oireiden ilmaantumisen jälkeen potilaan verestä voi luotettavasti löytää vasta-aineita (D'Cruz et al., 2020).

## 2. Ihmisen immuunipuolustusmekanismit virusinfektiota vastaan

Ihmisen immuunipuolustus on kehittynyt suojautumaan elimistön ulkopuolelta tulevia taudinaiheuttajia, kuten viruksia, vastaan tehokkaasti. Immuunipuolustus jaetaan usein kahteen eri luokkaan: synnynnäiseen eli luonnolliseen vastustuskykyyn ja hankittuun eli adaptiiviseen vastustuskykyyn. Luonnolliseen immunitettiin ihmisillä kuuluu monia myeloidisia ja lymfoidisia soluja, joiden toiminta puolustusreaktiossa on epäspesifistä, eikä vaadi aikaisempaa kokemusta kyseisestä taudinaiheuttajasta. Hankittuun immunitettiin lasketaan kuuluvaksi T- ja B-lymfosyytit. B-solut tuottavat vasta-aineita ja aktivoivat T-solujen toimintaa. Toisin kuin luonnollisen puolustuksen soluilla, T- ja B- solujen toiminta on spesifistä ja perustuu antigeenien tunnistamiseen. Nämä solut muodostavat uuden antigeenin kohdattuaan muistisoluja, jotka kykenevät reagoimaan nopeasti kohdatessaan uudestaan saman taudinaiheuttajan (Vivier et al., 2011).

Virusinfektiossa virusten tunkeuduttua elimistöön ensimmäisenä aktivoituvat luonnollisen immunitetin solut. Ne tunnistavat viruksen rakenteen reseptoriensa avulla. Tunnistaminen aktivoi solujen immuunipuolustusmekanismit ja käynnistää niiden välittäjäaineiden tuotannon. Välittäjäaineiden tehtävänä on viestiä muille immuunipuolustuksen soluille virusinfektiosta ja aktivoita ne osaksi puolustusvastetta. Makrofagit ja dendriittisolut prosessoivat viruksen proteiineja ja muodostavat antigeenirakenteita, joita ne esittelevät hankittuun immunitettiin kuuluville T-soluille. Tämän lisäksi luonnolliseen immunitettiin kuuluvat fagosyytit, granulosyytit ja luonnolliset tappajasolut eli NK-solut toimivat virusinfektioita vastaan tuhoamalla soluja, jotka virus on ehtinyt jo infektoimaan (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2020).

T-soluja on luonteeltaan kolmenlaisia: sytotoksisia T-soluja, auttaja T-soluja ja regulatorisia T-soluja. Tunnistettuaan esitellyn viruksen antigeenin, sytotoksiset T-solut hajottavat viruksen infektoimia soluja. Auttaja-T solut lisäävät ja stimuloivat muiden immuunipuolustuksen solujen toimintaa ja aktivoivat virukselle vasta-aineita tuottavia B-soluja toimimaan osana puolustusvastetta. Regulatoristen T-solujen tehtävänä puolestaan on hiljentää ja säädellä dendriittisolujen, sytotoksisten T-solujen ja auttaja T-solujen toimintaa puolustusreaktion aikana (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2020).

## 2.1 RNA-virukset

Moni ihmiselle vaarallinen virusinfektio, kuten AIDS ja SARS ovat RNA-viruksiin lukeutuvien virusten aiheuttamia. RNA- virusten genomi koostuu kaksi- tai yksijuosteisesta RNA:sta ja on kooltaan usein verrattain pieni. RNA-virusten genomien koko vaihtelee noin kolmen ja 30 kb:n välillä (Moya et al., 2004).

Yksijuosteiset ssRNA-virukset voidaan jakaa positiivisiin, negatiivisiin tai ambisense-muotoisiin viruksiin. Positiivisten ssRNA-virusten RNA on polaarisuudeltaan samanlaista kuin mRNA. Tämän ansiosta sitä voidaan hyödyntää translaatiossa mRNA:n tavoin ja solu alkaa nopeasti tuottamaan virusproteiineja virus-RNA:n päästyä sisälle soluun. Negatiivisten ssRNA virusten polaarisuus on eri kuin mRNA:n, jonka takia viruksen RNA:ta ei voida suoraan hyödyntää templaattina translaatiossa. Kuitenkin RNA:sta riippuvaisen RNA-polymeraasin avulla negatiivisesti varautuneen ssRNA-viruksen RNA voidaan muuttaa translaatiota varten sopivaan muotoon. On olemassa myös yksijuosteisia RNA-virusia, joiden genomista osa on polaarisuudeltaan negatiivista ja osa positiivista. Nämä ambisense-muotoiset virukset voivat translatoida positiivisen polaarisuuden omaavia kohtia genomistaan ilman RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin apua (Nguyen & Haenni, 2003).

Kaksijuosteisiin dsRNA-viruksiin lukeutuu laaja joukko taudinaiheuttajia ja niitä on havaittu esiintyvän kaikissa eliökunnan organismeissa. Esimerkiksi ihmisille vakavia ripulioireita aiheuttava rotavirus on rakenteeltaan dsRNA-virus. Kaksijuosteisen dsRNA-viruksen päästyä isäntäsolun sisälle sen genomi on muutettava transkriptiota tai replikaatiota varten sopivaan muotoon. Tällöin RNA:sta riippuvainen RNA-polymeraasi rakentaa dsRNA-viruksen geeniaineksestä positiivisesti varautuneen RNA-juosteen. Tämä positiivisesti varautunut RNA-juoste toimii samalla tavalla kuin mRNA ja on sopivassa muodossa transkriptiota varten. Sen avulla voidaan isäntäsolun sisällä rakentaa virusproteiineja dsRNA:n mallin mukaan (Wickner, 1993).

## 2.2 Koronavirukset

Koronavirukset ovat Coronaviridae-heimoon kuuluvia yksijuosteisia RNA-virusia. Coronaviridae-heimoon kuuluvat virukset voidaan edelleen jakaa alphakoronaviruksiin, beetakoronaviruksiin, deltakoronaviruksiin ja gammakoronaviruksiin. Näistä kaksi ensimmäistä aiheuttavat sairauksia ja

leviävät suurimmaksi osaksi nisäkkäiden keskuudessa ja kaksi jälkimmäistä infektoivat puolestaan pääosin lintuja (Wang et al., 2020).

Koronaviruksia tunnetaan kymmeniä erilaisia ja ne voivat aiheuttaa tauteja niin ihmisille kuin eläimillekin. Koronavirusten genomi on kooltaan 26.4–31.7 kb, joka on huomattavan suuri verrattuna muihin RNA-viruksiin. Kaikkien koronavirusten genomi on varaukseltaan positiivinen ja virusten genomien ympärillä on isäntäsolulta peräisin oleva lipidimembraani, johon on kiinnittyneenä virusproteiineja (Ludwig & Zarbock, 2020).

Koronavirusten RNA-genomi koodaa RNA:sta riippuvaisen RNA-polymeraasin lisäksi neljää virusten rakenteelle tärkeää proteiinia. Näistä nukleokapsidin muodostama N-proteiini ympäröi virusten genomia ja kolme muuta (E, S ja M) esiintyvät viruksen lipidimembraanin pinnalla. Virusten pintaproteiineista S-glykoproteiini voi kiinnittyä isäntäsolujen ACE2-reseptoreihin aiheuttaen solujen infektoitumisen viruksilla. Ihmisillä ACE2-reseptoreita on runsaasti etenkin alempien hengitysteiden soluissa (Ludwig & Zarbock, 2020).

On havaittu, että koronavirusten genomissa tapahtuu helposti muutoksia. Koska koronavirusten geneettisen materiaalin kopioitumisesta vastaa RNA:sta riippuvainen RNA-polymeraasi, ovat virukset erityisen alttiita mutaatioille. Koronaviruksilla on tämän lisäksi todettu tapahtuvan homologista rekombinaatiota. Rekombinaatioalttiutensa johdosta koronavirukset muuntautuvat helposti ja niiden tyyppikirjo on laaja. Niitä esiintyy luonnossa useita eri muotoja, ja koronavirukset pystyvät geneettisen monimuotoisuutensa avulla infektoimaan niin ihmisiä kuin monia eri eläinlajejakin (Ludwig & Zarbock, 2020).

Ensimmäiset ihmisiin tarttuvat koronaviruksen muodot (HCoV-229E ja HCoV-OC43) opittiin tunnistamaan 1960-luvulla. Näiden virusten aiheuttama taudinkuva on yleensä hyvin lievä ja iso osa tavallisista kausiflunssatapauksista on näiden virusten aiheuttamia. Vuonna 2002 Kiinassa alkoi levitä huomattavasti vaarallisempi koronaviruksen muoto, SARS-CoV (Ludwig & Zarbock, 2020).

SARS-CoV-virus levisi Kiinassa ja sairastutti arviolta noin 8000 ihmistä. Viruksen leviäminen kansainväliseksi pandemiaksi saatiin kuitenkin pysäytettyä tehokkaiden testaus- ja eristystoimenpiteiden ansiosta. SARS-CoV-virus oli aikaisempiin koronaviruksiin verrattuna huomattavasti vaarallisempi ja sen aiheuttama kuolleisuus virukseen sairastuneiden potilaiden joukossa oli noin 9,5 prosenttia. Myöhemmin vuonna 2012 toinen koronaviruksiin kuuluva, MERS-

CoV-virus, alkoi levitä ihmisten keskuudessa aiheuttaen samankaltaisia vakavia hengitystieoireita kuin SARS-CoV-viruskin. Tämän viruksen aiheuttama kuolleisuus oli noin 30 prosenttia ja suurin osa tartunnoista esiintyi Arabian niemimaan alueella (Ludwig & Zarbock, 2020).

### 3. SARS-CoV-2

Vuoden 2019 lopussa Kiinan Wuhanissa alkoi levitä keuhkokuumetta aiheuttava virus, joka tammikuussa 2020 tunnistettiin koronavirukseksi. Myöhemmin informaation lisääntyessä ICTV nimesi tautia aiheuttavan viruksen SARS-CoV-2:ksi. WHO puolestaan määritteli viruksen aiheuttaman taudin nimeksi COVID-19. Koska SARS-CoV-2-virus tarttuu hyvin tehokkaasti ihmisestä toiseen, levisi COVID-19 nopeasti maailmanlaajuisesti pandemiaksi (Ludwig & Zarbock, 2020).

#### 3.1 SARS-CoV-2-viruksen alkuperä

Joulukuussa 2019 Kiinan Hubein maakunnassa havaittiin ensimmäiset COVID-19-tautitapaukset. Keuhkokuumeeseen sairastuneiden potilaiden hengitysteiden epiteelisoluista pystyttiin eristämään viruksia, jotka myöhemmin tunnistettiin ja nimettiin SARS-CoV-2:ksi. Viruksen leviämisen lähtöpaikaksi paikallistettiin Wuhanissa sijaitseva eläintuotteita myyvä tori. SARS-CoV-2 on seitsemäs ihmisiin tarttuva koronavirus. Kun virusta tutkittiin tarkemmin, huomattiin sen muistuttavan rakenteeltaan ja toiminnaltaan suuresti SARS-CoV-virusta (Wang et al., 2020).

SARS-CoV-2-virus muistuttaa genomiltaan hyvin paljon lepakoissa esiintyvää koronavirus CoVRaTG13:ta. Näiden virusten genomien yhteneväisyys on 96,2 %. Genomien suuren samankaltaisuuden seurauksena on perusteltua olettaa SARS-CoV-2-viruksen olevan alun perin lähtöisin lepakoista ja levinneen myöhemmin muihin isäntälajeihin ja sitä kautta myös ihmisiin. (Ludwig & Zarbock, 2020).

On epätodennäköistä, että virus olisi levinnyt suoraan lepakoista ihmisiin, sillä ihmiset ja lepakot ovat niin geneettisesti kuin ekologiselta elinympäristöltään hyvin erilaisia. Onkin paljon todennäköisempää, että SARS-CoV-2-virus on ensin tarttunut lepakoista johonkin muuhun nisäkäslajiin, joka on toiminut virukselle väli-isäntänä. Nisäkkäiden keskuudessa levitessään, virus on todennäköisesti mutatoitunut ja mutaatioiden avulla muuntunut ihmisiin tarttuvaan muotoon. Varmaa tietoa siitä, mikä nisäkäslaji on toiminut väli-isäntänä ei ole, mutta tutkijat ovat löytäneet malaijanmuurahaiskävyistä viruksia, jotka ovat hyvin samankaltaisia SARS-CoV-2-viruksen kanssa. Muurahaiskävyistä eristetyissä viruksissa on havaittu esiintyneen kaikkia niitä mutaatioita, joiden uskotaan edesauttaneen viruksen tarttumista ihmisiin ja mahdollistaneet sen sitoutumisen ACE2-

reseptoreihin. Tämän takia malaijanmuurahaiskäpyä pidetään hyvin todennäköisenä SARS-CoV-2-viruksen välittäjänä (Zhang & Holmes, 2020).

Koska SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama COVID-19 on uusi tauti, ei sitä vastaan ollut vielä ehditty kehittää toimivaa rokotetta tai virukselle spesifistä hoitokeinoa. Ainoana keinona ehkäistä viruksen leviämistä oli tehostaa varhaista testausta ja pyrkiä eristämään SARS-CoV-2-viruksen infektoimat potilaat uusien tartuntojen ehkäisemiseksi. Nämä toimet kuitenkin eivät riittäneet pandemian ehkäisemiseksi ja SARS-CoV-2-virus suuren tartuttamiskykynsä ansioista levisi nopeasti eri puolille maailmaa (Wang et al., 2020).

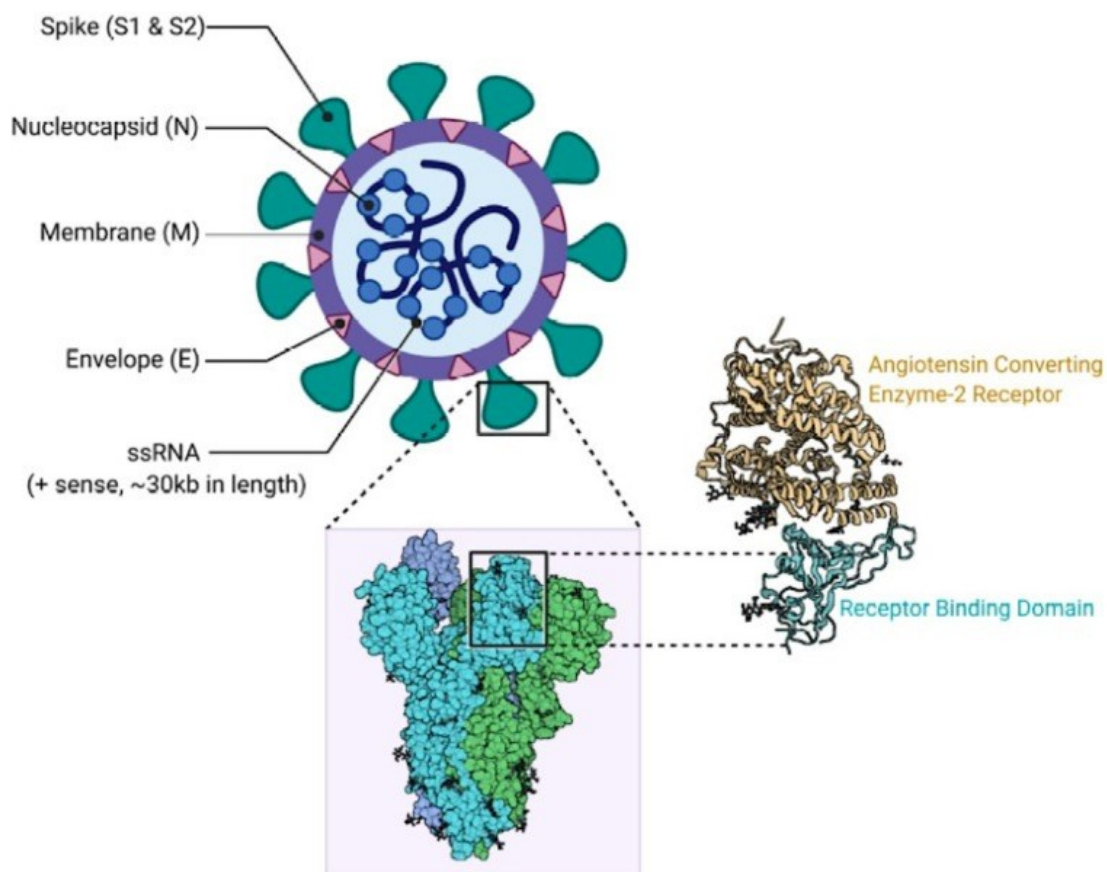
### **3.2 SARS-CoV-2-viruksen rakenne**

SARS-CoV-2 on beetakoronaviruksiin kuuluva positiivisjuosteinen ssRNA-virus. Se muistuttaa rakenteeltaan paljon SARS-CoV- ja MERS-CoV-virusia ja näiden virusten genomit ovatkin noin 82 prosenttisesti identtiset. SARS-CoV-2 on muiden koronavirusten tapaan vaipallinen virus ja sen genomia ympäröi proteiinista koostuva nukleokapsidi (Kuva 1). SARS-CoV-2-virukset koodaavat neljänlaisia niiden toiminnalle ja rakenteelle merkittäviä proteiineja. Näistä N-proteiini muodostaa viruksen DNA:ta ympäröivän nukleokapsidin ja proteiinit S (spike), E (envelope) ja M (membrane) sijaitsevat virusta ympäröivän lipidimembraanin pinnalla. SARS-CoV-2-viruksen rakenne on esitetty kuvassa 1 (Naqvi et al., 2020).

Koronavirusten ja siten myös SARS-CoV-2-viruksen lipidimembraanin pinnalla sijaitsevilla E-proteiineilla on virusten toiminnan kannalta monia tehtäviä. E-proteiini on kooltaan pieni proteiini, jolla on rooli monissa viruksen elinkaaren eri vaiheissa. Se osallistuu esimerkiksi virusten kokoamiseen, vapautumiseen ja niiden patogeneesiin. Toinen SARS-CoV-2-virusten pintaproteiini on M-proteiini. Sen tehtävänä on osallistua viruksen morfogeneesiin ja osallistua yhdessä N-proteiinin kanssa viruksen RNA:ta ympäröivän nukleokapsidin muodostukseen (Yoshimoto, 2020).

SARS-CoV-2-viruksen pinnalla oleva S-glykoproteiini on hyvin tärkeä viruksen toiminnalle. Proteiinin avulla virus pystyy kiinnittymään isäntäsoluun ja infektoimaan sen. S-proteiini rakentuu kolmesta osasta: viruksen ulkopuolisesta ektodomeenista, transmembraanisesta ankkuriproteiinista ja lyhyestä viruksen sisäisestä hännästä. Jokaisella S-proteiinin osalla on oma roolinsa viruksen kiinnittymisen avustamisessa. Ektodomeeni voidaan edelleen jakaa kahteen alayksikköön, jotka ovat nimetty S1:ksi ja S2:ksi (Vellingiri et al., 2020).

SARS-CoV-2-viruksen S-proteiinin ektodomeenin S1 osan avulla virus kiinnittyy isäntäsolun ACE2-reseptoriin. S2 osa puolestaan auttaa isäntäsolun ja viruksen membraaneja sulautumaan yhteen ja mahdollistaa viruksen pääsyn isäntäsolun sisälle. Koska viruksen S-proteiinin tehtävänä on säädellä virusten pääsyä isäntäsoluun, ja se sijaitsee viruksen pinnalla, kohdistuu kehon immuunivaste ja B-solujen tuottamat vasta-aineet viruksen tähän osaan. Myös rokote- ja lääketutkimuksissa S-proteiinin toimintaan vaikuttaminen on nähty potentiaalisena keinona estää virusinfektion eteneminen (Walls et al., 2020).



**Kuva 1** Kuvassa koronaviruksiin kuuluva SARS-CoV-2 virus. Viruksella esiintyy neljänlaisia sen toiminnalle merkittäviä rakenteellisia proteiineja E, S, M ja N. Näistä E, S, ja M ovat viruksen lipidimembraanin pinnalla nähtäviä pintaproteiineja, ja N-proteiini muodostaa viruksen RNA-genomia ympäröivän nukeokapsidin. S-glykoproteiinin avulla SARS-CoV-2-virus kiinnittyy isäntäsolunsa ACE2-reseptoriin. (Kuva lähteestä ja teksti mukailtuna lähteestä (Hasöksüz, Kiliç, & Saraç, 2020))

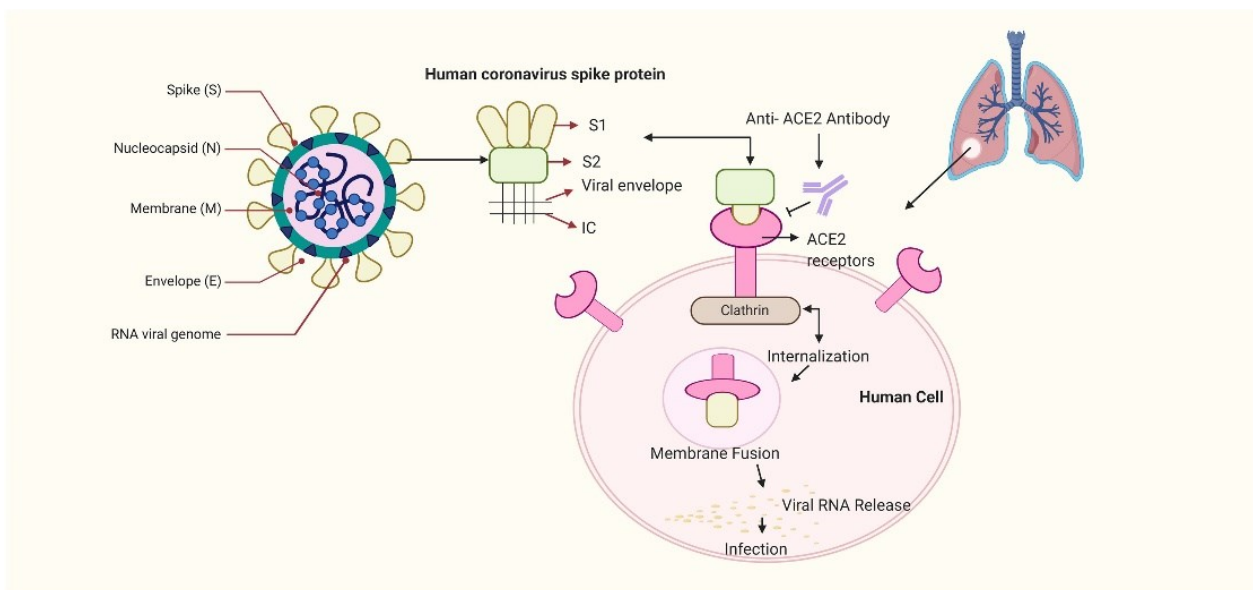


### 3.3 SARS-CoV-2-viruksen infektioreitti isäntäsoluun

SARS-CoV-2-virus muistuttaa solujen infektoimismekanismeiltaan suuresti SARS-CoV-virusta, mutta sen infektoimis- ja leviämisenopeus on huomattavasti suurempi. Tämä selittyy todennäköisimmin SARS-CoV-2-viruksessa tapahtuneilla mutaatioilla, jotka ovat tehostaneet sen virulenssia. SARS-CoV-2-virus käyttää SARS-CoV-viruksen lailla isäntäsolun ACE2-reseptoria solun infektoimiseen. Kuitenkin sen sitoutumisvoimakkuuden on havaittu olevan suurempi kuin SARS-CoV-viruksella. Myös tämä omalta osaltaan saattaa antaa selityksen sille, miksi SARS-CoV-2 levisi niin tehokkaasti maailmanlaajuisesti pandemiaksi (Vellingiri et al., 2020).

Kun SARS-CoV-2-virus infektoi solun, tarttuu se ensin kiinni solun ACE2-reseptoriin S-glykoproteiini-rakenteensa avulla. ACE2-reseptoreita on ihmisillä runsaasti etenkin hengitysteiden epiteelisoluissa ja keuhkorakkuloissa. Kuitenkin ennen tätä viruksessa tapahtuu muutamia muutoksia. Viruksen S-proteiini jaetaan proteaasientsyymien avustamana S1- ja S2-domeeneihin. S1-domeeni sisältää ACE2-reseptorin tunnistavan ja siihen sitoutuvan proteiinidomeenin ja S2-domeenissa on solujen kalvojen yhdistymisen mahdollistavia fuusiopeptideitä (Vellingiri et al., 2020).

SARS-CoV-2-viruksen S-glykoproteiini koostuu siis N-terminaalisesta S1-domeenista ja C-terminaalisesta S2-domeenista. Virus tarttuu S1-domeenin avustamana kiinni isäntäsolun ACE2-reseptoriin ja S2-domeenin avulla viruksen ja isäntäsolun membraanit sulautuvat toisiinsa mahdollistaen viruksen pääsyn sisälle soluun. Kun virus on isäntäsolun sisällä, ADAM17-entsyymi irrottaa ACE2-reseptorin viruksesta ja viruksen RNA vapautuu lopulta solun sisälle. (Vellingiri et al., 2020).



**Kuva 2** SARS-CoV-2-virus infektoi isäntäsolun kiinnittymällä kiinni sen ACE2-reseptoriin. Tämä tapahtuu viruksen S-glykoproteiinin avulla. S-glykoproteiini jaetaan toiminnallisesti S1- ja S2-domeeneihin. S1-domeeni kiinnittyy isäntäsolun ACE2-reseptoriin ja S2-domeenin avulla viruksen ja isäntäsolun pintamembraanit sulautuvat toisiinsa ja virus pääsee isäntäsolun sisälle. (Kuva ja teksti mukailtuna lähteestä (Vellingiri et al., 2020))

Viruksille on tyypillistä niiden kyky mutatoitua ja mutatoitumisen avulla virukset pystyvät parantamaan niiden kelpoisuutta. Myös SARS-CoV-2-viruksen on todettu mutatoituneen. Alkuperäinen Kiinassa leviämään lähteneen aspartaatti-614 aminohappo on mutatoitunut glysiiniksi. Tätä viruksen uutta mutatoitunutta muotoa kutsutaan G614:ksi. G614:n on havaittu olevan vanhaa virusmuotoa huomattavasti herkempi tarttumaan ihmisestä toiseen ja G614:n syrjäyttikin nopeasti viruksen alkuperäisen D614-muodon eri puolilla maailmaa. Mutaation syntyminen saattaa osaltaan selittää, miksi SARS-CoV-2-viruksen infektointi- ja leviämiskyky on ollut niin suurta ja COVID-19 muuttunut niin globaaliksi terveysuhaksi (Korber et al., 2020).

Vaikkakin ACE2-reseptori toimii SARS-CoV-2-viruksen pääasiallisena reittinä sisälle soluun, on uusissa tutkimuksissa huomattu, että myös neuropilin 1- reseptori (eli NRP1-reseptori) osallistuu tähän prosessiin ja edesauttaa SARS-CoV-2-viruksen etenemistä sisälle soluun. S-proteiinissa on S1- ja S2-domeenien rajapinnassa RRAR-sekvenssi (eli Arg-Arg-Ala-Arg-sekvenssi), joka tarjoaa proteiinkonvertaasina toimivalle furiinille katkaisukohtan. Vastaavia RRAR-sekvenssejä löytyy myös muilta vaarallisilta ja helposti tarttuvilta viruksilta, kuten Ebolalta ja HIV-1:ltä (Cantuti-Castelvetri et al., 2020).

RAAR-sekvenssin tarjoama domeenien välinen katkaisupinta valmistaa virusta fuusioitumaan isäntäsolun kanssa ja paljastaa S-proteiinin C-terminaalisen RXXR<sub>OH</sub>- alueen. Alueessa R kuvastaa arginiini-aminohappoa ja X:nä voi toimia mikä tahansa aminohappo. Tämän alueen avulla SARS-CoV-2-viruksen on havaittu pystyvän tarttumaan kiinni ja aktivoimaan solujen NRP1-reseptoreita ja käyttämään niitä apuna solun infektoimisessa. Ihmisillä NRP1-reseptoreita on runsaasti nenän ja keuhkojen limakalvojen epiteeli- ja endoteelisolujen pinnoilla. Sitoutumalla yhtä aikaa NRP1-reseptoriin ja ACE2-reseptoriin SARS-CoV-2-viruksen solujen infektoimiskyvyn on havaittu parantuneen ja tämä parantunut infektoimiskyky saattaa omalta osaltaan selittää, miksi virus tarttuu niin helposti ihmisestä toiseen (Cantuti-Castelvetri et al., 2020).

### 3.4 SARS-CoV-2-viruksen replikaatio soluissa

SARS-CoV-2-viruksen päästyä sisälle soluun, on sen selviytyäkseen ja lisääntyäkseen käynnistettävä oman RNA:nsa replikaatioprosessi. SARS-CoV-2-viruksen positiivinen ssRNA genomi voi isäntäsolussa toimia mRNA:n tavoin. Tämän seurauksena virusinfektiossa isäntäsolun ribosomit translatoivat viruksen RNA:ta tuottaen viruksen tarvitsemia replikaatioentsyymejä. Näiden entsyymien avulla virus pystyy tuottamaan uusia negatiivisesti varautuneita RNA-juosteita ja mRNA:ta, jonka avulla voidaan valmistaa proteiineja, joita uudet virukset tarvitsevat rakenteeseensa (Romano et al., 2020).

Viruksen genomisella RNA:lla on rakenteessaan 5'-päässä ”hattu” ja 3'-päässä poly-A-häntä. Molemmilla päissä on tämän lisäksi RNA:ta koodaamattomat alueet. Nämä UTR:t kontrolloivat viruksen RNA:n replikaatiota ja transkriptiota. SARS-CoV-2-viruksen genomissa on 14 avointa lukukehystä eli ORF-alueita. Näistä kaksi merkittävintä ovat ORF1 ja ORF1ab, jotka koodaavat replikaasipolyproteiineja PP1a ja PP1ab. Näiden polyproteiinien rakenteessa on viruksen onnistuneen replikaation kannalta äärimmäisen tärkeitä Nsp-proteiineja. Lisäksi PP1ab-polyproteiini sisältää Nsp-proteiineja, jotka muodostavat viruksen replikaatiokoneiston. RNA:n 3'-pään avulla virus pystyy valmistamaan rakenteellisia proteiineja (S, E, N ja M), jotka ovat välttämättömiä uusien virusten toiminnan kannalta (Romano et al., 2020).

SARS-CoV-2-viruksen RNA:n replikaatio tapahtuu RCT-kompleksin toimesta. RCT-kompleksi muodostuu PP1ab:n koodaamista Nsp-proteiineista ja sen tehtävänä on luoda RNA:n replikaatiolle suotuisat olosuhteet isäntäsolun sisälle. Nsp-proteiineilla on tämän lisäksi myös muita merkittäviä tehtäviä viruksen replikaatiossa ja translaatiossa. Ne koodaavat esimerkiksi RNA:sta riippuvaista RNA-polymeraasia, RNA-helikaasia ja eksoribonukleaasia (Vellingiri et al., 2020).

Replikaatioprosessin aikana SARS-CoV-2-viruksen rakenteellinen N-proteiini sitoutuu kiinni viruksen genomiin ja M-proteiini puolestaan vuorovaikuttaa isäntäsolun ER:n kanssa. Nsp-proteiinien avustamana viruksen RNA muutetaan helikaaliseen ja kierteiseen rakenteeseen, joka kuroutuu isäntäsolun ER-kalvoston lumeniin. Golgin laite kuljettaa muodostuneet viruspartikkelit isäntäsolun solukalvolle, josta ne siirretään edelleen eksosytoosin avulla ulos isäntäsolusta (Vellingiri et al., 2020).

Onnistunut RNA-genomin replikaatio on oleellista viruksen selviytymisen kannalta. Replikaatio on monimutkainen prosessi ja se sisältää genomien kopioimisen ohella monia muita vaiheita, kuten oikolukua ja replikaation jälkeistä muokkausta. SARS-CoV-2-viruksella tästä vastaa Nsp14-proteiini. Sen N-terminaalinen domeeni toimii eksoribonukleasina ja oikolukee RNA:ta lisäten RCT-

kompleksissa tapahtuvan replikaation tarkkuutta ja vähentäen syntyvän RNA-juosteen virheitä. Nsp14-proteiinin C-terminaalinen domeeni vastaa puolestaan viruksen mRNA:n 5'-pään hatturakenteen muodostumisesta. Tämä lisää mRNA:n vakautta. Ilman 5'-pään rakennetta mRNA hajoaa helposti isäntäsolussa ja solun immuunipuolustus tunnistaa mRNA:n poikkeuksellisen rakenteen aloittaen luonnollisen immunitetin puolustusreaktiot taistellakseen vierasta perintöainesta vastaan (Romano et al., 2020).

## **4. SARS-CoV-2-viruksen hoitomenetelmät**

SARS-CoV-2-virus on levinnyt nopeasti ympäri maailmaa ja aiheuttanut globaalin terveyskriisin. COVID-19:ta aiheuttava virus tarttuu hyvin helposti ihmisestä toiseen ja moni siihen sairastunut tarvitsee terveydenhuollon apua taudista paranemiseksi. Tämän lisäksi SARS-CoV-2-viruksen aiheuttama kuolleisuus on huomattavan korkea ja näiden tekijöiden summana monien maiden terveydenhuolto on viruspandemian takia kuormittunut (Prete et al., 2020).

### **4.1 SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamien tautien hoito**

COVID-19-pandemian hallinnassa ja potilaiden hoidossa ongelmia on aiheuttanut se, ettei virukselle ollut valmiiksi kehiteltyä spesifistä lääkehoitoa tai rokotetta. Potilaiden hoidon pääpainona onkin oireiden lievittäminen ja ARDS:n muodostumisen ennaltaehkäisy. ARDS heikentää huomattavasti COVID-19-potilaiden selviämisenustetta ja iso osa potilaista, joilla SARS-CoV-2-infektio etenee ARDS-vaiheeseen, tarvitsevat tehohoitoa taudin oireiden lievittämiseen ja hallintaan (Prete et al., 2020). Tutkijat ovat kuitenkin hyvin nopealla aikataululla pystyneet kehittämään rokotteita SARS-CoV-2-virusta vastaan vuoden 2020 aikana ja rokotteiden käyttöönotto on alkanut maailmanlaajuisesti vuoden 2021 alusta lähtien.

COVID-19-taudin lievemmissä muodoissa potilaat pystyvät hoitamaan oireitaan kotioloissa tavallisen kausiflunssan tavoin. On kuitenkin ensiarvoisen tärkeää, että SARS-CoV-2-infektion saaneet henkilöt noudattavat karanteeniohjeita taudin leviämisen ennaltaehkäisemiseksi. Karanteeniohjeet koskevat myös sellaisia potilaita, joilla SARS-CoV-2-infektio esiintyy oireettomana. Taudin hoidossa keskitytään oireiden lievittämiseen. Kurkkukivun, yskän ja kuumeen hallintaan on tarjolla monia lääkevaihtoehtoja ja infektioita sairastavien tulee huolehtia riittävästä nesteiden- ja ravinnonsaannista. Mikäli oireet ovat pahoja, saattaa sairaalahoito olla tarpeellista taudin etenemisen hillitsemiseksi (Pascarella et al., 2020).

### **4.2 Rokotetutkimukset**

SARS-CoV-2-virus levisi huomattavan nopeasti koko maailman laajuisesti pandemiaksi ja tutkijoiden haasteena on ollut kehittää pikaisella aikataululla toimiva rokote virusta vastaan. Toistaiseksi tuntemattomista syistä useiden tunnettujen koronavirusten aiheuttamien infektioiden luoma

immuniteetti uutta infektiota vastaan on hyvin lyhytkestoinen. Immuniteetti kestää usein vain 80 päivästä muutama vuoteen. Myös SARS-CoV-2-viruksen infektoimien henkilöiden on havaittu sairastuneen COVID-19-tautiin uudestaan. Viruksen on myös havaittu muodostavan eri mutaatioita ja nämä tekijät asettavat haasteita tehokkaan rokotteen luomiselle (Poland et al., 2020).

Tarve COVID-19-rokotteelle on suuri, sillä SARS-CoV-2-virus on osoittautunut hyvin helposti leviäväksi. COVID-19 on pahimmillaan potilaan henkeä uhkaava sairaus ja sen on havaittu aiheuttavan osalle sairastuneista kroonisia ongelmia keuhkoihin, sydämeen ja hermostoon. Rokote on turvallisin ja toimivin vaihtoehto COVID-19-taudin ja sen aiheuttamien kuolemien ennaltaehkäisyssä. Toimiva rokote antaa pohjan myös tulevaisuudessa mitä todennäköisimmin ilmenevien virusvarianttien leviämisen ehkäisylle. Viimeaikainen rokotekehitys on ollut huomattavan nopeaa (ks. luku 4.2.2) ja SARS-CoV-2-virusta vastaan hyödynnetään jo samantapaisia rokotestrategioita, joita on tällä hetkellä käytössä influenssaviruksien kanssa (Chung et al., 2021).

SARS-CoV-2-virusta vastaan on kehitteillä ja kehitetty useita rokotteita, joiden avulla pandemiaa pyritään hillitsemään. Tarkoituksena on luoda rokote, joka aktivoi tehokkaasti ihmisten immuunipuolustusreaktioita ja rokotteen vaikutuksen tulisi olla riittävän pitkäkestoinen. Rokotteen tulisi myös olla turvallinen kaikille ikään tai terveydentilaan katsomatta, eikä se saisi aiheuttaa vasta-aineriippuvaista taudin vaikeutumista eli ADE:tä tai keuhkojen immunopatologiaa. Rokotteen jakelun kannalta olisi myös tärkeää, ettei se vaatisi erittäin alhaisia säilytyslämpötiloja. Mikäli rokote ei ole riittävän termostabiili, on sen jakelu ihmisille hankalaa, varsinkin kehitysmaissa, joissa rokotteen kylmäsäilytysmahdollisuudet ovat hyvin rajalliset (Tumban, 2020).

#### **4.2.1 Kehon immuunipuolustusreaktiot SARS-CoV-2-virusta vastaan**

Kun virus pääsee infektoimaan soluja, käynnistyy kehossa immuunipuolustusreaktiot, joiden tehtävänä on hidastaa ja estää viruksen leviämistä. Virusinfektiossa ensin aktivoituu luonnollinen immuniteetti ja pian sen jälkeen myös hankittu immuniteetti, johon kuuluu vasta-aineita tuottavat B-lymfosyytit ja viruksen infektoimia soluja tuhoavat T-lymfosyytit. Nämä molemmat käynnistävät muistisolujen syntymisen uuden infektion varalle (Khalaj-Hedayati, 2020).

Virusinfektiossa keuhkon epiteelisolut tunnistavat SARS-CoV-2-viruksen patogeeneiksi ”pattern recognition”-reseptoreiden (PRR) avulla. Ensimmäisenä virusinfektioon reagoivat keuhkosolujen makrofagit. Pian osa keuhkojen dendriittisoluista eli antigeenejä esittelevistä soluista läpäisee solujen epiteelin antigeenin nappaamiseksi, minkä jälkeen antigeeni muokataan ja esitellään MHC I- ja MHC

II -molekyylien avulla T-soluille. Osa dendriittisoluista matkustaa kehon imusolmukkeisiin valmistamaan naiiveja T-soluja puolustautumaan SARS-CoV-2-viruspartikkeleja vastaan (Chung et al., 2021).

Antigeenin esittelyn jälkeen CD4-T-solut alkavat stimuloimaan B-solujen vasta-aineiden tuotantoa ja stimuloivat interleukiinien muodostusta. CD8-T-solut säätelevät vasta-ainevälitteistä immuunipuolustusta ja solujen immuunipuolustusreaktioita sekä luovat virukselle spesifisiä muistisoluja. CD8-T-solut tämän lisäksi tuhoavat viruksen saastuttamia soluja perforiiniproteiinien ja grantsyymien avulla (Chung et al., 2021).

Kun SARS-CoV-2-virus kiinnittyy isäntäsolun ACE2-reseptoriin, solun sisäiset TLR7/8- ja RIG-I/MDA-5 -sensorit käynnistävät tyypin I interferonien ja sytokiinien tuotannon, mikä edesauttaa viruksen leviämisen hillitsemistä ja muiden immuunipuolustuksen solujen toimintaa. SARS-CoV-2-virus pystyy kuitenkin SARS-CoV- ja MERS-CoV-virusten tavoin supressoimaan interleukiinien vaikutusta ja tällä uskotaan olevan yhteys COVID-19-taudin vakavampien muotojen oireille (Chung et al., 2021).

SARS-CoV-2-virusinfektiossa elimistö pyrkii humoraaliseen immunitettiin kuuluvien vasta-aineiden avulla hillitsemään infektion etenemistä. Vasta-aineiden toiminta kohdistuu pitkälti viruksen pinnalla olevaan S-glykoproteiiniin ja nukleokapsidin muodostamaan N-proteiiniin. Kehon immuunipuolustuksen solut alkavat tuottaa vasta-aineita virusinfektion aikana tai rokotuksen seurauksena. COVID-19-potilailla on infektion aikana havaittu nousua etenkin virusspesifisten IgM-, IgA- ja IgG-vasta-aineiden määrissä (Poland et al., 2020).

B-solujen tuottamilla vasta-aineilla on suuri merkitys virusinfektion hallinnassa. SARS-CoV-2-viruksen infektoimia potilaita tutkittaessa on havaittu, että viruksen aiheuttama serokonversio käynnistyy 7–14 päivän kuluttua ensioireiden ilmestymisestä. Elimistö alkaa ensin tuottamaan IgM- ja IgA-vasta-aineita ja myöhemmin noin kahden viikon kuluttua sairastumisesta myös IgG-vasta-aineen määrä alkaa nousta (Arashkia et al., 2020).

#### **4.2.2 Rokotteet COVID-19-tautia vastaan**

COVID-19-pandemia saadaan hallintaan ja viruksen leviämistä pystytään hillitsemään, kun laumaimmunitetti kattaa vähintään 70 prosenttia koko väestöstä. Ongelmana on, että SARS-CoV-2-virus on ihmisille uusi, eikä ihmisten verenkierrossa ole ennestään vasta-aineita virusta vastaan. Tämän

tason laumaimmunitietin saavuttamiseksi tehokkaat rokotustoimet ovat avainasemassa. Rokotteiden avulla COVID-19-taudin aiheuttamaa kuolleisuutta pystytään vähentämään ja syksyllä 2020 tutkittiin ja testattiin kiivaasti monia erilaisia rokotekandidaatteja. Tutkimuksissa on ollut mukana useita toimintatavoiltaan erilaisia rokotekandidaatteja, kuten nukleiinihappopohjaisia rokotteita, inaktivoituja viruksia sisältäviä rokotteita, heikennetyn viruksen toimintaan perustuvia rokotteita, virusproteiinin tai peptidin sisältäviä rokotteita ja virusvektorin käyttöön pohjautuvia rokotteita (Poland et al., 2020).

Oxfordin yliopisto ja AstraZeneca ovat kehittäneet rokotteen käyttäen apunaan simpansseista eristettyä adenovirusta, joka on muokattu tuottamaan SARS-CoV-2-viruksen S-glykoproteiineja. Rokotetta tutkittaessa on koehenkilöiden immuunivasteiden havaittu aktivoituneen ja heidän verestään otetuissa näytteissä on havaittu viruksen S-proteiinia vastaan kohdistuvaa IgG-vasta-ainetta, neutraloivia vasta-aineita ja T-solujen tuottamia gammainterferoneita jo ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen. Toisen annoksen tarkoituksena on vahvistaa immuunivastetta entisestään virusta vastaan. Rokotteen aiheuttamat muutokset koehenkilöiden immuunivasteessa ovat olleet hyvin samankaltaisia kuin COVID-19-taudin sairastaneilla potilailla. Yhtenä rokotteen etuna voidaan pitää sitä, että vaikkakin se vaatii kylmäsäilytyksen, ei sitä monien muiden SARS-CoV-2-rokotteiden tapaan tarvitse säilyttää erityisen alhaisissa lämpötiloissa (Poland et al., 2020).

Moderna on kehittänyt yhdessä Yhdysvaltain terveysministeriön kanssa mRNA-tekniikkaan perustuvaa rokotetta. Rokote sisältää pienien lipidipartikkelien ympäröivän mRNA-sekvenssin, joka koodaa SARS-CoV-2-viruksen pinnalla olevaa S-proteiinia. Tämäkin rokote annostellaan kahtena annoksena ja tutkimuksissa on havaittu sen aktivoivan rokotettujen henkilöiden humoraalista immuunivastetta tehokkaasti. Rokotteiden saaneiden henkilöiden verinäytteistä on havaittu T-auttajasolujen aktivoitumista mutta T-tappajasolujen reagointi rokotteeseen on ollut nähtävillä vain suurilla rokoteannoksilla. Modernan kehittelemän rokotteen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia sivuvaikutuksia. Tyypillisiä oireita, joita rokote voi aiheuttaa, ovat aristus pistokohdassa, vilunväristykset, lihassärky ja kuume. Rokotteen aiheuttamat sivuvaikutukset alkavat useimmiten muutaman päivän kuluessa rokotuksesta. Modernan kehittelemä rokote tulee säilyttää -20 °C:ssa (Poland et al., 2020).

Pfizer ja BioNtech ovat myös luoneet mRNA-tekniikkaan perustuvan rokotteen. Myös tämä rokote sisältää SARS-CoV-2-viruksen S-proteiinin sekvenssin sisältämää mRNA:ta, jota ympäröi lipidinanopartikkelikotelo. Rokote aktivoi tehokkaasti IgG:n ja neutraloivien vasta-aineiden toimintaa. Myös tämä rokote annostellaan kahtena annoksena lihakseen ja tämänkään rokotteen ei ole havaittu



aiheuttavan vakavia sivuvaikutuksia rokotetuissa henkilöissä. Rokote vaatii säilytyksen -80 °C:ssa, mikä asettaa omat haasteensa rokotteen kuljetukselle ja jakelulle (Poland et al., 2020).

### 4.3 Lääketutkimukset

Koska COVID-19-tauti voi aiheuttaa vakavia oireita ja leviää helposti ihmisestä toiseen, on sen hoitoon kehitteillä useita eri lääkevalmisteita. Kehitteillä olevat lääkkeet voidaan karkeasti jakaa viiteen eri luokkaan: antiviraalisiin lääkkeisiin, malarialääkkeisiin, HI-viruslääkkeisiin, tulehdusta hillitseviin lääkkeisiin ja monoklonaalisia vasta-aineita hyödyntäviin lääkkeisiin (Vellingiri et al., 2020).

Antiviraalisiin lääkkeisiin kuuluvat kandidaatit joko hillitsevät viruksen replikaatiota tai inhiboivat ionikanavia tai seriiniproteaasia (Vellingiri et al., 2020). Yksi näistä lääkkeistä on Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n hiljattain hyväksymä Veklury (remdesiviiri), jolla voidaan hoitaa COVID-19-potilaita, jotka ovat yli 12-vuotiaita ja painavat vähintään 40 kiloa. Veklury on ensimmäinen lääke COVID-19-taudin hoitoon, jonka FDA on hyväksynyt. Remdesiviiri kohdistaa toimintansa RNA:sta riippuvaiseen RNA-polymeraasiin ja pystyy tällä tavalla hillitsemään SARS-CoV-2-viruksen replikaatiota soluissa (Tumban, 2020).

Toinen paljon tutkittu lääke COVID-19-tautia vastaan on monoklonaalista vasta-ainetta sisältävä bamlanivimab. Lääkkeessä oleva vasta-aine kohdistaa toimintansa SARS-CoV-2-viruksen S-pintaproteiiniin ja tällä tavalla estää viruksen sitoutumisen isäntäsolun reseptoriin (Tumban, 2020). Vasta-aineet ovat jokaiselle virukselle spesifisiä ja niillä on merkittävä rooli virusinfektion hallinnassa. Sen takia niitä on aikaisemminkin hyödynnetty esimerkiksi SARS-CoV-, MERS-CoV- ja H1N1-virusinfektioiden hoidossa. Marraskuussa 2020 FDA hyväksyi bamlanivimabin käytön hätätilanteissa sellaisille potilaille, joilla on suuri riski kärsiä taudin vakavista komplikaatioista (Chung et al., 2021).

Virusinfektioita hillitsevien lääkkeiden lisäksi maailmanlaajuisesti on jonkin verran käytetty myös COVID-19-taudista jo toipuneiden potilaiden veriplasmaa tautiin sairastuneiden hoidossa. Veriplasmaan perustuva hoito on havaittu tehokkaaksi etenkin taudin alkuvaiheessa ja sen avulla on COVID-19-potilaiden oireita pystytty lievittämään. Veriplasmaa saaneiden potilaiden kehon lämpötilan on havaittu laskevan ja hoidon on todettu vähentävän heidän elimistössään havaittujen virusten lukumäärää huomattavasti. Plasmaterapian avulla myös potilaiden sairaalassaoloaika on

lyhentynyt hoitamattomiin potilaisiin verrattuna ja taudin vakavista hengitystiekomplikaatioista kärsivien potilaiden tilaa on plasmaterapian avulla pystytty vakauttamaan (Tumban, 2020).

## 5. Kirjallisuus

- Arashkia, A., Jalilvand, S., Mohajel, N., Afchangi, A., Azadmanesh, K., Salehi-Vaziri, M., . . . Shoja Z. SARS CoV-2 Rapid Response Team of Pasteur Institute of Iran (PII). (2020). Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. *Reviews in Medical Virology*, , e2183. doi:10.1002/rmv.2183 [doi]
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., . . . Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6518), 856-860. doi:10.1126/science.abd2985 [doi]
- Chung, J. Y., Thone, M. N., & Kwon, Y. J. (2021). COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 1-25. doi:https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.addr.2020.12.011
- D'Cruz, R. J., Currier, A. W., & Sampson, V. B. (2020). Laboratory testing methods for novel severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 468. doi:10.3389/fcell.2020.00468 [doi]
- Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 549-556. doi:10.3906/sag-2004-127 [doi]
- Ihle-Hansen, H., Berge, T., Tveita, A., Rønning, E. J., Ernø, P. E., Andersen, E. L., . . . Myrstad, M. (2020). COVID-19: Symptoms, course of illness and use of clinical scoring systems for the first 42 patients admitted to a norwegian local hospital. [Covid-19: Symptomer, forløp og bruk av kliniske skåringsverktøy hos de 42 første pasientene innlagt på et norsk lokalsykehus] *Tidsskrift*

for Den Norske Laegeforening : Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke, 140(7),  
10.4045/tidsskr.20.0301. Print 2020 May 5. doi:10.4045/tidsskr.20.0301 [doi]

Khalaj-Hedayati, A. (2020). Protective immunity against SARS subunit vaccine candidates based on spike protein: Lessons for coronavirus vaccine development. *Journal of Immunology Research*, 2020, 7201752. doi:10.1155/2020/7201752 [doi]

Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., . . . Montefiori, D. C. (2020). Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 182(4), 812-827.e19. doi:S0092-8674(20)30820-5 [pii]

Kumar, M., Taki, K., Gahlot, R., Sharma, A., & Dhangar, K. (2020). A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *The Science of the Total Environment*, 734, 139278. doi:S0048-9697(20)32795-9 [pii]

La Marca, A., Capuzzo, M., Paglia, T., Roli, L., Trenti, T., & Nelson, S. M. (2020). Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): A systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive Biomedicine Online*, 41(3), 483-499. doi:S1472-6483(20)30318-7 [pii]

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., . . . Saussez S. COVID-19 Task Force of YO-IFOS. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 european patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Internal Medicine*, doi:10.1111/joim.13089

Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A brief overview. *Anesthesia and Analgesia*, 131(1), 93-96. doi:10.1213/ANE.0000000000004845 [doi]

- Moya, A., Holmes, E. C., & González-Candelas, F. (2004). The population genetics and evolutionary epidemiology of RNA viruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2(4), 279-288.  
doi:10.1038/nrmicro863
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., . . . Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165878. doi:S0925-4439(20)30226-X [pii]
- Nguyen, M., & Haenni, A. -. (2003). Expression strategies of ambisense viruses. *Virus Research*, 93(2), 141-150. doi:10.1016/S0168-1702(03)00094-7
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., . . . Agrò, F. E. (2020a). COVID-19 diagnosis and management: A comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 192-206. doi:10.1111/joim.13091 [doi]
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., & Kennedy, R. B. (2020). SARS-CoV-2 immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet (London, England)*, 396(10262), 1595-1606. doi:S0140-6736(20)32137-1 [pii]
- Prete, M., Favoino, E., Catacchio, G., Racanelli, V., & Perosa, F. (2020). SARS-CoV-2 inflammatory syndrome. clinical features and rationale for immunological treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3377. doi: 10.3390/ijms21093377. doi:10.3390/ijms21093377 [doi]
- Romano, M., Ruggiero, A., Squeglia, F., Maga, G., & Berisio, R. (2020). A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells*, 9(5), 1267. doi: 10.3390/cells9051267. doi:10.3390/cells9051267 [doi]

Sarkodie, S. A., & Owusu, P. A. (2020). Global assessment of environment, health and economic impact of the novel coronavirus (COVID-19). *Environment, Development and Sustainability*, doi:10.1007/s10668-020-00801-2

Spiteri, G., Fielding, J., Diercke, M., Campese, C., Enouf, V., Gaymard, A., . . . Ciancio, B. C. (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO european region, 24 january to 21 february 2020. *Eurosurveillance*, 25(9) doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (24.2.2021) b Ensimmäinen koronavirustartunnan aiheuttama kuolema Suomessa. <https://thl.fi/fi/-/ensimmainen-koronavirustartunnan-aiheuttama-kuolema-suomessa>

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (24.2.2021) a Tilannekatsaus koronaviruksesta. <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta>

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (08.11.2020) Virusinfektion laukaisemat puolustusvasteet. <https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/puolustusvasteet-vakavissa-virusinfektioissa/virusinfektion-laukaisemat-puolustusvasteet>

Tumban, E. (2020). Lead SARS-CoV-2 candidate vaccines: Expectations from phase III trials and recommendations post-vaccine approval. *Viruses*, 13(1), 54. doi: 10.3390/v13010054. doi:10.3390/v13010054 [doi]

Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., . . . Subramaniam, M. D. (2020). COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment*, 725 doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138277

- Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., . . . Ugolini, S. (2011). Innate or adaptive immunity? the example of natural killer cells. *Science*, *331*(6013), 44-49. doi:10.1126/science.1198687
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, *181*(2), 281-292.e6. doi:S0092-8674(20)30262-2 [pii]
- Wang, H., Li, X., Li, T., Zhang, S., Wang, L., Wu, X., & Liu, J. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *39*(9), 1629-1635. doi:10.1007/s10096-020-03899-4 [doi]
- Wickner, R. B. (1993). Double-stranded RNA virus replication and packaging. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(6), 3797-3800. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0027457909&partnerID=40&md5=8dc64e5642be95cb5cba50745d3af5ff>
- Yoshimoto, F. K. (2020). The proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the cause of COVID-19. *The Protein Journal*, *39*(3), 198-216. doi:10.1007/s10930-020-09901-4 [doi]
- Zhang, Y. Z., & Holmes, E. C. (2020). A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*, *181*(2), 223-227. doi:S0092-8674(20)30328-7 [pii]