

NEWSLETTER

대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회

-Variants of SARS-CoV-2-

1. Pandemic of COVID-19 & Variant of Virus

2020년에 시작된 신종 코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의한 코로나바이러스감염증-19(코로나19, Coronavirus disease-19, COVID-19) 대유행은 백신이 개발되었음에도 불구하고 아직 진행 중이다. 최근에는 감염율이 높아진 변이(variant) 신종 코로나바이러스가 영국과 남아프리카공화국을 중심으로 해외에서 급속히 퍼지고 있다. 본 고에서는 최근 보고된 SARS-CoV-2 Variants의 현황과 특징에 대해 소개하고 한다(출간되지 않은 자료는 링크 참조).

SARS-CoV-2의 발생과 같이 바이러스의 돌연변이(mutation)는 자연적인 현상이다. 변이 자체는 목적성이 없이 발생한다. 변이로 인해 기능적 문제가 생기거나 환경에 취약해진 바이러스는 사람이 인지하기도 전에 자연적으로 사라진다(natural selection, 자연 선택). 반대로 바이러스의 생존을 높일 수 있는 변이가 발생한다면, 변이된 바이러스는 새로운 능력을 얻는 셈이 된다. 바이러스 입장에서는 숙주가 없으면 계속 존재할 수 없으므로 사망율을 높이는 것보다 전염력을 높이는 것이 생존에 유리하다. 이 때문에 시간이 지날수록 사망율보다는 전염력이 높아진 바이러스의 감염 비율이 높아지게 된다.

2. D614G Variant

D614G 변이는 스파이크 단백질(spike protein)에 있는 수용체 결합 영역(receptor binding domain, RBD)의 614번 아미노산이 아스파르트산(aspartic acid, Asp, D)에서 글라이신(glycine, Gly, G)으로 치환된 것이다. 2020년 2월 말에 남부 유럽에서 발생한 것으로 추정된다. 2020년 2월-5월 사이 전세계 수집된 10022개 샘플의 SARS-CoV-2의 genome을 분석한 결과 D614변이는 흔한 변이 중 하나였다 [1]. 하지만 시점에 따른 분포를 추적해 보면 2020년 3월 이전에는 10% 미만이었다가 2020년 5월에는 78%를 차지했다(그림1)[2].

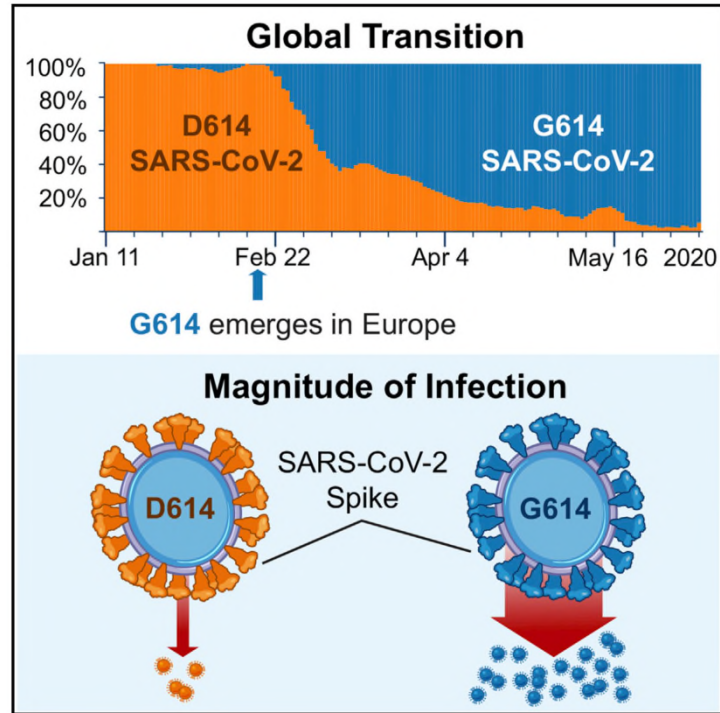


그림1. Global transition of D614 to G614[2]

RT-PCR 검사의 양성 신호인 cycle threshold (Ct) value는 viral loads를 반영하는데, Ct 값이 낮으면 viral loads가 높음을 뜻한다. G614 변이는 D614 형에 비해 사람의 상기도 샘플에서 Ct 값이 의미 있게 낮지만, 임상적인 중증도에서는 차이가 없었다[2, 3]. 스파이크 단백을 G614로 치환한 바이러스(이하 G614)와 D614 형을 사람 기도 조직(human primary airway tissue)에서 함께 배양한 결과, G614형의 바이러스 복제가 더 많이 일어났다(그림2A, 2B)[4]. 즉 G614가 D614에 비해 인체내 경쟁에서 더 우월하며(outcompete) 안정적(stable)이어서 감염에 유리하다[5].

G614와 D614를 햄스터(Syrian golden hamster model)에 감염시키고 2, 4, 7일째 nasal washes와 trachea, lung에서 virus titer를 측정 한 결과, 4일째 nasal washes와 trachea에서 G614의 titer가 D614에 비해 더 높았지만 lung에서의 viral loads는 차이가 없었다(그림2C)[4]. 햄스터의 체중 감소는 양군 간에 차이가 없었는데, 이로써 G614 변이가 감염된 숙주의 중증도는 올리지 않으면서 상기도의 바이러스 증식을 증가시켜 감염성을 올렸음을 알 수 있다. 이는 사람을 대상으로 한 역학 연구 결과와 일치한다.

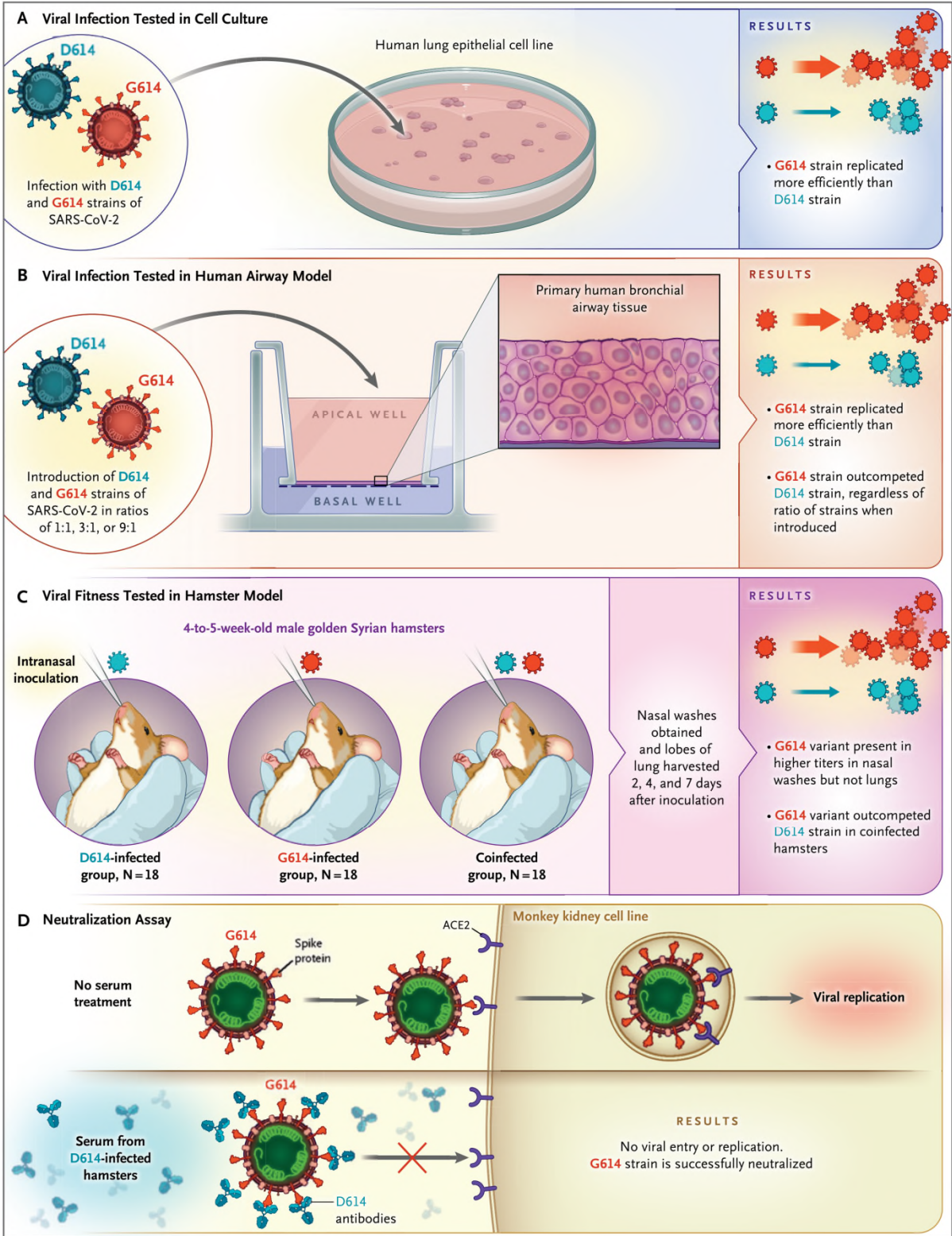


그림2. Increased Infectivity of SARS-CoV-2 Bearing the Spike Protein D614G Substitution[5]

D614에 감염된 햄스터의 혈청을 D614와 G614에 감염된 햄스터에 투여했을 때, D614뿐 아니라 G614도 중화(neutralization)시킬 수 있었다(그림2D)[4]. 사람을 대상으로 한 연구도 비슷한 결과를 보였다. 2020년 4-5월 COVID-19의 높은 발생율을 보인 뉴욕과 뉴저지에서 회복기에 있는 환자들의 혈청을 공여 받아 항체(IgG, IgM, IgA)를 측정하고 이를 D614와 G614 단백질에 반응시켜 보았다. D614에 반응한 항체들은 G614에도 비슷한 반응을 보였다(그림3)[6]. 현재까지 개발된 COVID-19 백신은 D614 스파이크 단백질을 가진 원형의(ancestral) 서열(sequence)를 기반으로 만들어졌다. G614 변이에 대한 COVID-19 백신의 효과에 대해 후속 연구가 발표되겠지만, 위의 연구들을 보면 D614형으로 개발된 백신이 G614 변이에도 효과적임을 예상할 수 있다[5].

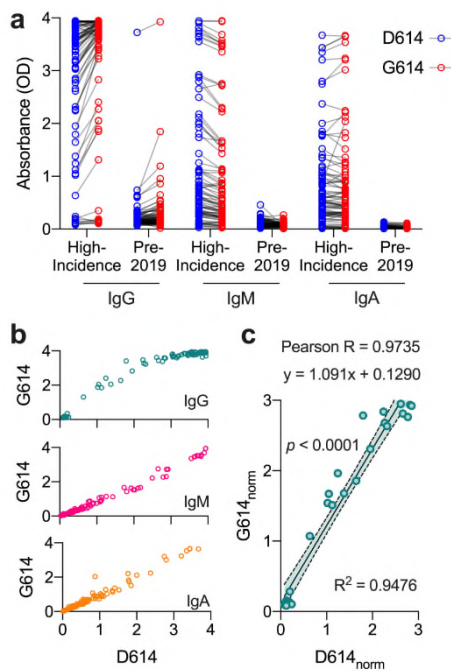


그림3. D614G Mutation does not alter antibody binding to either spike variants[6]

3. B.1.1.7 lineage

(20B/501Y.V1 Variant, Variant of Concern (VOC) 202012/01)

2020년 9월에 영국에서 발생한 것으로 추정되며, 2020년 12월 VUI-202012/01 (the first "Variant Under Investigation" in December 2020)으로 명명되고, 이후 VOC-202012/01 (Variant of Concern)으로 변경되었다. VOC-202012/01은 D614G와 달리 여러 개의 스파이크 단백질의 변이(deletion 69-70, deletion 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H)를 보인다(Preliminary

[genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations](#)). VOC-202012/01은 점점 증가추세에 있어 12월에는 영국의 모든 지역에서 확진자의 절반 이상이 이 변이에 의해 감염되었다([Report: Continued spread of VOC 202012/01 in England 31 December 2020](#), [Investigation of novel SARS-CoV-2 variant, Variant of Concern 202012/01, Technical briefing 3](#), 그림4). 다른 strain 대비 전염력이 50-75% 정도 증가(more transmissible)한 것으로 보인다([Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, European Centre for Disease Prevention and Control](#)) ([Brief summary of NERVTAG opinion](#)) [7]. 전염력이 높아진 기전은 아직 명확하지 않는데 N501Y와 P618H가 관련이 있을 것으로 추정된다. 스파이크 단백질의 RBD에 있는 N501Y 변이는 마우스 모델에서 발병력(virulence)을 증가시켰고[8], 스파이크 단백질의 다른 변이인 P618H는 SARS-CoV-2의 세포 진입과 관련된 furin-cleavage site에 인접해 있다.

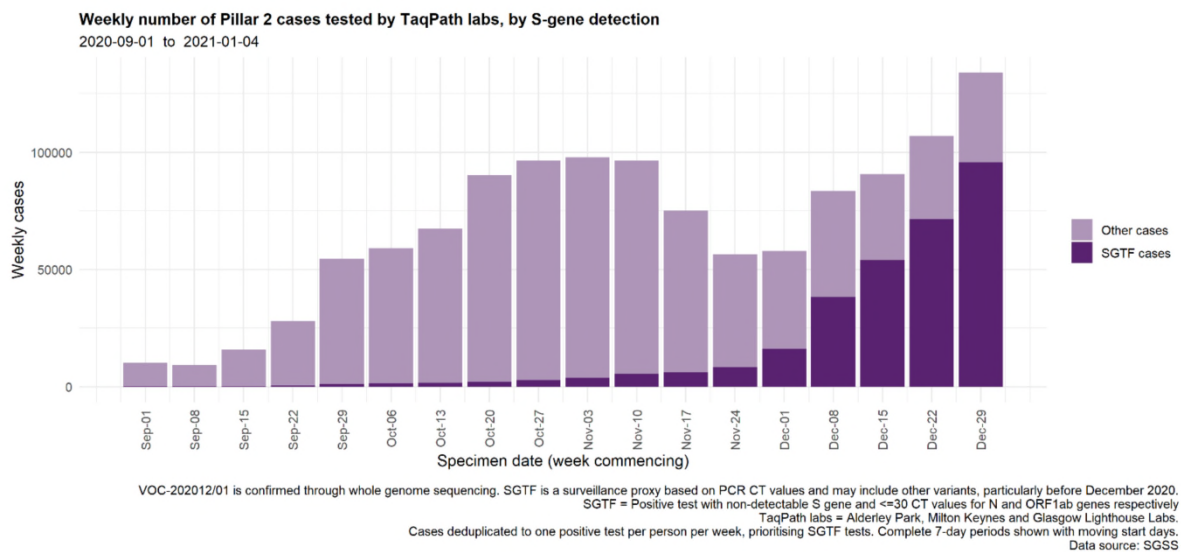


Figure 4. Weekly number of Pillar 2 cases tested by TaqPath labs, by S-gene detection (1 September 2020 to 4 January 2021)

그림4. Weekly number of VOC 202012/01 cases in UK ([Investigation of novel SARS-CoV-2 variant, Variant of Concern 202012/01, Technical briefing 3](#))

VOC-202012/01 변이의 또 다른 mutation이 del 69-70인데, 이는 스파이크 단백질의 69-70 아미노산이 결손된 것이다. 이 결손으로 인해 SARS-CoV-2의 RT-PCR 검사에서 스파이크 단백질을 감지하는 S gene에 대한 반응이 나타나지 않는다. 대부분의 SARS-CoV-2에 대한 RT-PCR 검사들은 2개 이상의 바이러스 RNA 부위를 감지하므로 검사결과가 위음성이 되지는 않는다. 따라서 del 69-70로 인한 S gene target failure (SGTF)는 VOC-202012/01 변이를 대리 확인(proxy) 하는 방법이 될 수 있다 [7]([Investigation of novel SARS-COV-2 variant, Variant of Concern 202012/01, Technical Briefing 1](#)).

VOC-202012/01 변이가 COVID-19의 중증도를 높이는지는 아직 명확하지 않다. 영국에서 VOC-202012/01 변이에 감염된 1769명의 환자를 대조군(age-, sex-, and location-matched controls)과 비교하였을 때 입원율, 사망율, 재감염률의 차이는 없었다([Investigation of novel SARS-CoV-2 variant, Variant of Concern 202012/01, Technical briefing 2](#)). 마찬가지로 현재 개발된 백신의 효과를 무력화시킬 수 있는지도 아직 연구 중인데, 백신 개발 임상연구에 참여한 대상자들의 샘플을 분석한 결과가 곧 나올 것으로 보인다.

4. B.1.351 lineage (20C/501Y.V2 Variant)

501Y.V2 변이는 남아프리카공화국에서 2020년 10월 초에 발견되었다. 앞서 언급한 영국의 변이(VOC-202012/01)와는 연관이 없으며 N501Y 변이를 보이지만 del 69-70은 없다([Emerging SARS-CoV-2 Variants](#), Centers for Disease Control and Prevention, CDC). VOC-202012/01과 마찬가지로 높은 viral loads와 증가된 감염력(transmissibility)를 가질 것으로 추정되며, 남아프리카 공화국 내에서 501Y.V2 변이의 감염 빈도가 증가하고 있다([SARS-CoV-2 Variants](#), World Health Organization, WHO). 남아프리카공화국 외 다른 국가에서도 발견되었으나 감염된 예가 얼마나 분포하는지는 불분명하다. 이 변이로 인한 COVID-19의 임상 경과 및 백신의 효과에 대한 영향 또한 아직 알려지지 않았다.

5. B.1.1.207 Variant

ACEGID (African Centre of Excellence for Genomics of Infectious Diseases)의 서열 분석을 통해 나이지리아에서 발견되었다. VOC-202012/01처럼 스파이크 단백질의 P681H 변이를 갖고 있으나 다른 공통된 변이는 없다. 언제 발생했고, 중증도에 어떤 영향을 미치며, 전염력이 변하는지 등에 대해서 아직 알려진 것이 거의 없다([Emerging SARS-CoV-2 Variants](#), CDC).

6. Cluster 5 Variant

덴마크 밍크 농장의 밍크와 농부에서 발견되었다. 스파이크 단백질에 있는 4 개의 아미노산이 변화한 조합이며, 이는 다른 변이에서는 아직 발견된 적이 없다. Cluster 5 변이가 중화 항체에 대한 반응이 낮아 백신의 효과를 떨어뜨릴 가능성이 제기되어[9], 감염된 농장의 밍크를 안락사 시키고 사육을 금했으며 농부들에 대한 격리 조치가 취해졌다. 추가 발생에 대한 모니터링이 진행 중이다([SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark](#), WHO).

7. 맺음말

인간에게는 재앙이지만 바이러스의 돌연변이와 자연 선택은 항상 일어나는 자연적인 현상이다. 현재 대두되는 SARS-CoV-2 변이들은 대체로 더 큰 전염력을 갖는 것이 공통된 특징이며, 기존의 SARS-CoV-2를 대체하고 있다. 이는 높은 전염력을 가진 바이러스로 진화하는 과정으로 보인다. 바이러스의 선택 또는 백신의 효과로 인해 사망률이 낮아지고, 아울러 집단 면역으로 전염력 또한 낮아질 날을 기대해 본다.

작성자: 한양대학교구리병원 문지용

Reference

1. Koyama, T., D. Platt, and L. Parida, *Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes*. Bull World Health Organ, 2020. **98**(7): p. 495-504.
2. Korber, B., et al., *Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus*. Cell, 2020. **182**(4): p. 812-827 e19.
3. Lorenzo-Redondo, R., et al., *A clade of SARS-CoV-2 viruses associated with lower viral loads in patient upper airways*. EBioMedicine, 2020. **62**: p. 103112.
4. Plante, J.A., et al., *Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness*. Nature, 2020.
5. Baric, R.S., *Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant*. N Engl J Med, 2020. **383**(27): p. 2684-2686.
6. Klumpp-Thomas, C., et al., *D614G Spike Variant Does Not Alter IgG, IgM, or IgA Spike Seroassay Performance*. J Infect Dis, 2020.
7. Volz, E., et al., *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data*. medRxiv, 2021: p. 2020.12.30.20249034.
8. Gu, H., et al., *Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy*. Science, 2020.
9. Dyer, O., *Covid-19: Denmark to kill 17 million minks over mutation that could undermine vaccine effort*. BMJ, 2020. **371**: p. m4338.