



新型冠状病毒信息 简报

第 33 期（2020 年 4 月 20 日报）

上海科技大学免疫化学研究所

生物学大数据平台和高通量筛选平台领衔编译制作

联系人：蒋立春 jianglch@shanghaitech.edu.cn

内容介绍

分类	标题名称
疫情播报	1. 2020年4月19日疫情
流行病学	2. 加州圣克拉拉县 COVID-19 抗体血清流行率 3. 新冠肺炎抗体检测的前景和危险
疾病检测	4. 使用冠状病毒抗原微阵列分析 COVID-19 康复病人血浆中的 SARS-CoV-2 抗体
疾病病理	5. 严重 SARS-CoV-2 感染患者的神经系统特征 6. 新冠病毒怎么导致病人死亡？医生们发现它可以猛烈攻击全身上下各部位
药物研发	7. 超分子结构的组织特征预示了蛋白纳米颗粒递送至中性粒细胞可能性，可以用于急性肺炎的诊断和治疗
基础研究	8. 亚基因组 RNA 分析揭示 SARS-COV-2 与其他冠状病毒的转录差异 9. 患者源性突变影响 SARS-CoV-2 的致病性 10. SARS-CoV-2 在体外、离体、体内系统里面激起了宿主的一个特别的转录特征

免责声明：

本简报仅作为科研参考之用，不构成医疗建议，如您怀疑自己感染新型冠状病毒，请去正规医院或者咨询医生

1. 2020年4月19日疫情

编译：王玮

数据来源：WHO

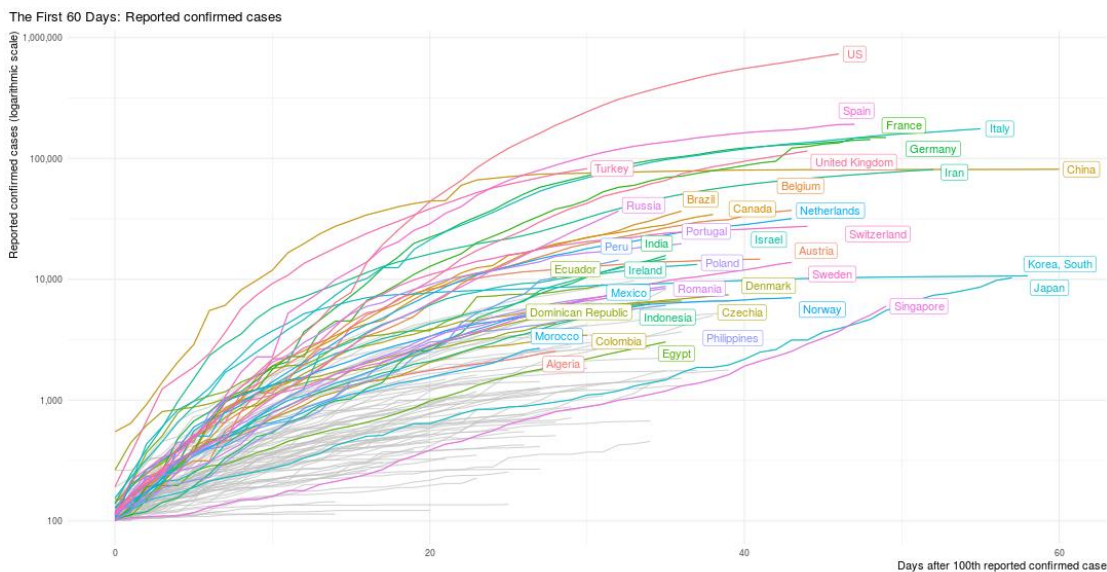
发布时间：2020年4月19日北京时间下午4点

链接：<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

根据WHO提供的数据，2020年4月19日全球累计确诊新型冠状病毒病人2241359例，当日新增确诊81153例，累计死亡152551例，当日新增死亡6463。

中国累计确诊84201例，累计死亡4642例，当日新增确诊21例，新增死亡0例。

新：关注美国详细疫情相关统计数据可浏览网站：<https://coronavirus.jhu.edu/us-map>



Case data: Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE). Data obtained on April 19, 2020. The sample is limited to countries with at least 7 days of data. Code: <https://github.com/joachim-gassen/tidycovid19>.

重点国家确诊数量曲线（<https://jgassen.shinyapps.io/tidycovid19/>，数据截止4月19日北京时间下午4点）



全国新型冠状病毒肺炎新增确诊病例分布图（4月19日，来源：<http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>）

2. 加州圣克拉拉县 COVID-19 抗体血清流行率

COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California

来源: medRxiv

发布时间: 2020-04-16

链接: <http://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.04.14.20062463>

第一作者: Eran Bendavid

通讯作者: Eran Bendavid

通讯作者单位: 斯坦福大学医学院医学部

DOI 或 PUBMED ID: Preprint

编译者: 张鹏伟

中文摘要:

背景: 解决 COVID-19 是一个紧迫的健康和社会问题。迄今为止, 许多针对 COVID-19 的流行病预测和政策都是在没有血清流行率数据的情况下设计的告知流行病参数。我们测量了圣克拉拉县 SARS-CoV-2 抗体的血清流行率。

方法: 在 2020 年 4 月 3 日至 4 月 4 日, 我们用侧流免疫分析法检测了县居民对 SARS-CoV-2 的抗体。用 Facebook 广告招募参与者, 根据人口和地理特征, 以该县的代表性样本为目标。我们报告了 3330 人样本中 SARS-CoV-2 抗体的流行情况, 并根据邮政编码、性别和种族/民族进行了调整。我们还使用 3 种不同的估计值调整测试性能特征: (i) 测试制造商的数据, (ii) 在斯坦福大学测试的 37 个阳性和 30 个阴性对照的样本, 以及 (iii) 两者的组合。

结果: 圣克拉拉县 SARS-CoV-2 抗体未经校正的患病率为 1.5% (精确二项 95CI 为 1.11-1.97%), 人群加权患病率为 2.81% (95CI 为 2.24-3.37%)。在测试性能特征的三种情况下, COVID-19 在圣克拉拉的流行率从 2.49% (95CI 为 1.80-3.17%) 到 4.16% (2.58-5.70%)。这些流行率估计数表明, 到 4 月初, 圣克拉拉县感染人数在 4.8 万至 8.1 万之间, 是确诊病例数的 50-85 倍。

结论: 圣克拉拉县人群中 SARS-CoV-2 抗体的流行情况表明, 该感染比确诊病例的数量要广泛得多。人口流行率估计现在可以被用来校准流行病和死亡率预测。

Abstract:

Background: Addressing COVID-19 is a pressing health and social concern. To date, many epidemic projections and policies addressing COVID-19 have been designed without seroprevalence data to inform epidemic parameters. We measured the seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in Santa Clara County.

Methods: On 4/3-4/4, 2020, we tested county residents for antibodies to SARS-CoV-2 using a lateral flow immunoassay. Participants were recruited using Facebook ads targeting a representative sample of the county by demographic and geographic characteristics. We report the prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in a sample of 3,330 people, adjusting for zip code, sex, and race/ethnicity. We also adjust for test performance characteristics using 3 different estimates: (i) the test manufacturer's data, (ii) a sample of 37 positive and 30 negative controls tested at Stanford, and (iii) a combination of both.

Results: The unadjusted prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in Santa Clara County was 1.5% (exact binomial 95CI 1.11-1.97%), and the population-weighted prevalence was 2.81% (95CI 2.24-3.37%). Under the three scenarios for test performance characteristics, the population prevalence of COVID-19 in Santa Clara ranged from 2.49% (95CI 1.80-3.17%) to 4.16% (2.58-5.70%). These prevalence

estimates represent a range between 48,000 and 81,000 people infected in Santa Clara County by early April, 50–85-fold more than the number of confirmed cases. Conclusions: The population prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in Santa Clara County implies that the infection is much more widespread than indicated by the number of confirmed cases. Population prevalence estimates can now be used to calibrate epidemic and mortality projections.

3. 新冠肺炎抗体检测的前景和危险

The Promise and Peril of Antibody Testing for COVID-19

来源: JAMA

发布时间: 2020-04-17

链接: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764954>

作者: Jennifer Abbasi

DOI 或 PUBMED ID: 10.1001/jama.2020.6170

编译者: 刘焕珍

中文摘要:

抗体检验并非旨在诊断活性冠状病毒感染,相反,是通过血液样本检查免疫系统中的抗体蛋白,若检验发现人体存在新冠肺炎病毒抗体,也意味这个人曾接触过该病毒并产生相应的抗体,这也意味着抗体携带者至少具有一定的免疫力(尽管专家不确定这种免疫力有多强或者能持续多久)。由于多达四分之一的 SARS-CoV-2 感染者症状轻或无症状,可能不经意地传播了病毒,血清抗体测试不仅可以在事后确认疑似病例,还可以揭示谁被感染而自己却不知道。美国食品和药物管理局(FDA)正在协调一项全国性的努力,以开发基于血液的,富含抗体的新冠病毒治疗方法。这些方法包括恢复期血浆和由其衍生的超免疫球蛋白,理想情况下,它们将为接触该病毒的人们提供被动免疫。血清学检查可用于在其恢复后检查其抗体状态,免疫力低或没有免疫力的人将是疫苗的主要候选者。如果从血清学上发现您是免疫的,则极不可能再次感染,这意味着您无法将病毒传播给您的同事或其他患者。尽管商业制造商声称他们的血清学测试具有很高的灵敏度和特异性,但他们尚未发布相关的数据,缺乏数据的透明度令人担忧。即使抗体产生后,个体也可能是 PCR 阳性的。将阳性抗体测试与阴性 PCR 结果相结合可以减少仍然具有传染性的人们重新进入社会的机会。最终,抗体检测阳性可能是一种摆脱隔离的指标。

Abstract:

Antibody tests aren't intended to identify active SARS-CoV-2 infections. Antibody tests reveal markers of immune response—the IgM and IgG antibodies that for most people show up in blood more than a week after they start to feel sick. Up to a quarter of people with SARS-CoV-2 infection may unwittingly spread the virus because they have mild or no symptoms. Serologic antibody tests not only can confirm suspected cases after the fact, they can also reveal who was infected and didn't know it. The US Food and Drug Administration (FDA) is coordinating a national effort to develop blood-based, antibody-rich COVID-19 therapies. They include convalescent plasma and the hyperimmune globulin derived from it, which ideally will provide passive immunity to people who have been exposed to the virus. Serologic testing could be used to check their antibody status after they've recovered; those with low or no immunity would be prime candidates for a vaccine when one becomes available. If we find serologically

that you are immune, it's very unlikely that you can get reinfected, which means you can't pass the virus on to your colleagues or to other patients. Although commercial manufacturers claim their tests have high sensitivity and specificity, they haven't published their data yet. This lack of transparency is worrisome. Individuals can be PCR positive even after antibodies develop. Coupling a positive antibody test with a negative PCR result could reduce the chance that people who are still contagious reenter society. Ultimately, a positive antibody test could be a sort of get-out-of-isolation card.

4. 使用冠状病毒抗原微阵列分析 COVID-19 康复病人血浆中的 SARS-CoV-2 抗体

Analysis of SARS-CoV-2 Antibodies in COVID-19 Convalescent Plasma using a Coronavirus Antigen Microarray

来源: bioRxiv

发布时间: 2020-04-17

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.043364v1>

第一作者: Rafael R. de Assis

通讯作者: Saahir Khan

通讯作者单位: Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California Irvine Health, Orange, CA

DOI: 10.1101/2020.04.15.043364

编译者: 宋珂

中文摘要: 现行针对 COVID-19 的诊断, 是以具有流行病学高风险的有症状患者的咽/呼吸道样本的 SARS-CoV-2 病毒 PCR 检测结果为基础, 有可能会低估真实的感染率。血清检测方法可以克服现有检测质量的不足, 发现被漏检的感染者, 从而更准确地评估疫情压力。本文中, 作者测试了一款冠状病毒抗原微阵列, 该阵列负载有多种重要的免疫抗原, 除 SARS-CoV-2 外, 还有 SARS-CoV, MERS-CoV, 常见人类冠状病毒株, 以及其他常见的呼吸道病毒抗原。以疫情爆发前收集的血清样本为对照, 作者对比了经病毒学确认的 COVID-19 患者康复后的血液样本, 通过比较微阵列上检测到的抗体信息, 完全可以将两组样本区分开。该阵列可以作为 COVID-19 的诊断工具, 或更准确评估疫情压力的流行病学工具, 还可以作为研究抗体反应与临床结果相关性的工具。

Abstract: The current practice for diagnosis of COVID-19, based on SARS-CoV-2 PCR testing of pharyngeal or respiratory specimens in a symptomatic patient at high epidemiologic risk, likely underestimates the true prevalence of infection. Serologic methods can more accurately estimate the disease burden by detecting infections missed by the limited testing performed to date. Here, we describe the validation of a coronavirus antigen microarray containing immunologically significant antigens from SARS-CoV-2, in addition to SARS-CoV, MERS-CoV, common human coronavirus strains, and other common respiratory viruses. A comparison of antibody profiles detected on the array from control sera collected prior to the SARS-CoV-2 pandemic versus convalescent blood specimens from virologically confirmed COVID-19 cases demonstrates complete discrimination of these two groups. This array can be used as a diagnostic tool, as an epidemiologic tool to more accurately estimate the disease burden of COVID-19, and as a research tool to

correlate antibody responses with clinical outcomes.

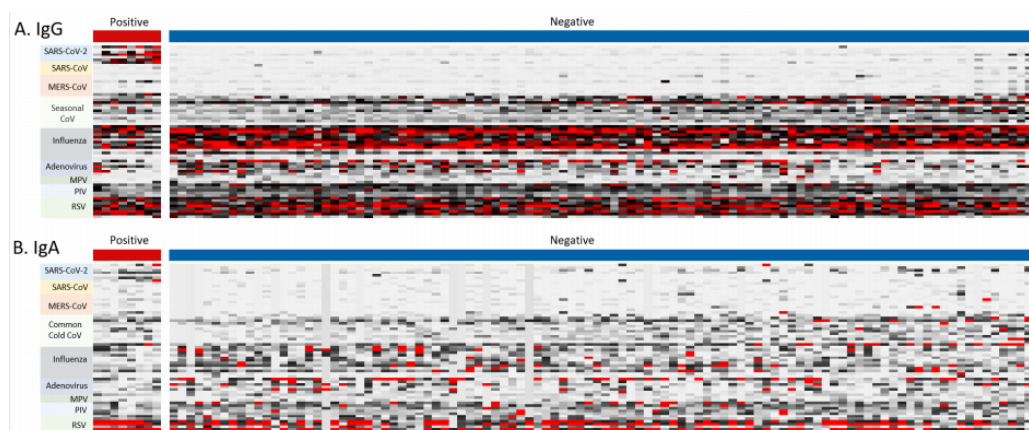


Figure 1. Heatmap for coronavirus antigen microarray. The heatmap shows IgG (A) and IgA (B) reactivity measured as mean fluorescence intensity across four replicates, against each antigen organized into rows color coded by virus, for sera organized into columns classified as positive (convalescent from PCR-positive individuals) or negative (prior to pandemic from naïve individuals). Reactivity is represented by color (white = low, black = mid, red = high).

编者注:

该文章与我们之前报道的北京蛋白质中心的预印本文章“SARS-CoV-2 proteome microarray for mapping COVID-19 antibody interactions at amino acid resolution”中方法的异同。

两篇文章中所述的方法均是基于荧光检测技术。本文中的方法样本准备简单，微阵列上负载有多种抗原，主要侧重于对患者的快速诊断，区分 COVID-19 与其他病毒感染。

而“SARS-CoV-2 proteome microarray for mapping COVID-19 antibody interactions at amino acid resolution”文中介绍的方法，样本仅来自 SARS-CoV-2 病毒，根据 SARS-CoV-2 的蛋白序列制备了短肽库，负载于阵列上。样本前期准备比较复杂，但是具有较高的特异性和分辨率。主要目的是研究抗体和抗原的相互作用，用于抗体和疫苗的开发。

(译者水平有限，翻译和理解有误之处，还请读者批评指正!)

5. 严重 SARS-CoV-2 感染患者的神经系统特征

Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection

来源: NEJM (to the editor)

发布时间: 2020-04-15

链接: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597?query=featured_home

作者: Julie Helms, M.D., Ph.D. 1, Stéphane Kremer, M.D., Ph.D. 1, Hamid Merdji, M.D. 1, Raphaël Clere-Jehl, M.D. 1, Malika Schenck, M.D. 1, Christine Kummerlen, M.D. 1, Olivier Collange, M.D., Ph.D. 1, Clotilde Boulay, M.D., 1 Samira Fafi-Kremer, Pharm.D., Ph.D. 1, Mickaël Ohana, M.D., Ph.D. 1, Mathieu Anheim, M.D., Ph.D. 1, Ferhat Meziani, M.D., Ph.D. 2

作者单位: 1Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

2University of Strasbourg, Strasbourg, France

DOI: 10.1056/NEJMc2008597

编译者: 宋珂

中文摘要:

作者对 2020 年 3 月 3 日至 4 月 3 日期间, 法国 Strasbourg 的两个重症监护病房 (ICU) 收治的 64 例由 COVID-19 引起的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者的神经系统特征进行了连续观察, 并报告了其中 58 例患者的结果。

由于在收集神经病学数据时, 患者出现神经肌肉阻滞麻痹, 或因患者离世而未能进行神经病学检查, 有 6 名患者的结果被排除在外。所有 58 例患者的鼻咽样本的 SARS-CoV-2 病毒 RT-PCR 检测均为阳性。患者年龄的中位数为 63 岁, 在进行神经系统检查时, Simplified Acute Physiology Score II 的中位数是 52 (范围从 0 至 163, 四分位间距为 37 至 65。分数越高表明疾病越严重)。其中 7 名患者曾有神经系统疾病, 包括短暂性脑缺血发作, 部分癫痫和轻度认知功能障碍。

在 58 例患者中, 有 8 例 (14%) 在入院后 (治疗前) 记录了神经系统检查结果, 有 39 例 (67%) 在使用镇静剂和神经肌肉阻滞剂前记录了检查结果。停用神经肌肉阻滞剂后, 有 40 名患者 (69%) 出现躁动。根据 ICU 的 Confusion Assessment Method, 40 名患者中有 26 例出现了意识混乱。当这些患者恢复反应后, 可以对其进行评估 (例如: 可以对他们的 Richmond Agitation and Sedation Scale 进行 -1 至 1 的评分, 在 -5 [无反应] 至 +4 [好斗] 间评分)。有 39 例患者 (67%) 出现了弥漫性皮质脊髓束症状, 其肌腱反射增强, 踝关节阵挛和双侧伸肌足底反射增强。撰写本文时, 在 45 例已出院的患者中, 有 15 名 (33%) 患有执行不当综合症, 包括: 注意力不集中, 迷失方向或对命令的反应失调。

有 13 例患者进行了大脑的 MRI 检测。尽管这些患者没有中风的神经机能症状, 由于原因不明的脑病特征, 他们仍接受了 MRI 检查。其中, 8 例患者发现了脑膜旁间隙的增强, 在所有 11 例进行了灌注显像的患者中, 都发现了双侧额颞叶灌注不足。2 例无症状患者均在弥散加权成像中发现了小的急性缺血性中风的病灶增强信号, 表观弥散系数重叠减弱。1 例患者出现亚急性缺血性中风, 弥散加权成像增强与表观弥散系数信号增强出现叠加。

在 8 例接受脑电图检查的患者中, 仅发现了非特异性的变化。8 名患者中, 有 1 名发现与脑病相一致的弥散性双前叶减慢。对 7 例患者的脑脊液 (CSF) 样品进行检查后, 未发现细胞。其中 2 例患者的寡克隆条带在血清中具有相同的电泳模式, 1 例患者的蛋白质和 IgG 水平升高。所有 7 例患者的 CSF 样品的 SARS-CoV-2 病毒 RT-PCR 检测均为阴性。

在这些患者中, SARS-CoV-2 感染引起的 ARDS 会伴有脑部疾病发生, 表现为明显的躁动和神志不清, 以及皮质脊髓束症状。在接受脑部 MRI 检查的 13 例患者中, 有 2 例患有单一急性缺血性中风。目前仍然缺乏数据来确定其中哪些特征是由严重脑部疾病造成的, 哪些是由于细胞因子, 药物的使用或停用所致, 哪些特征是 SARS-CoV-2 感染特有的。

6. 新冠病毒怎么导致病人死亡? 医生们发现它可以猛烈攻击全身上下各部位

How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes

来源: biorxiv *

发布时间: 2020-04-17

链接: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes#>

第一作者:

通讯作者: Meredith Wadman

通讯作者单位: Science

DOI:

编者: 蒋立春

中文简介：

COVID-19 中，肺部症状是大家最开始认识到的症状，该疾病其实会累及到很多器官，包括心脏，血管、肾脏、消化道以及大脑。

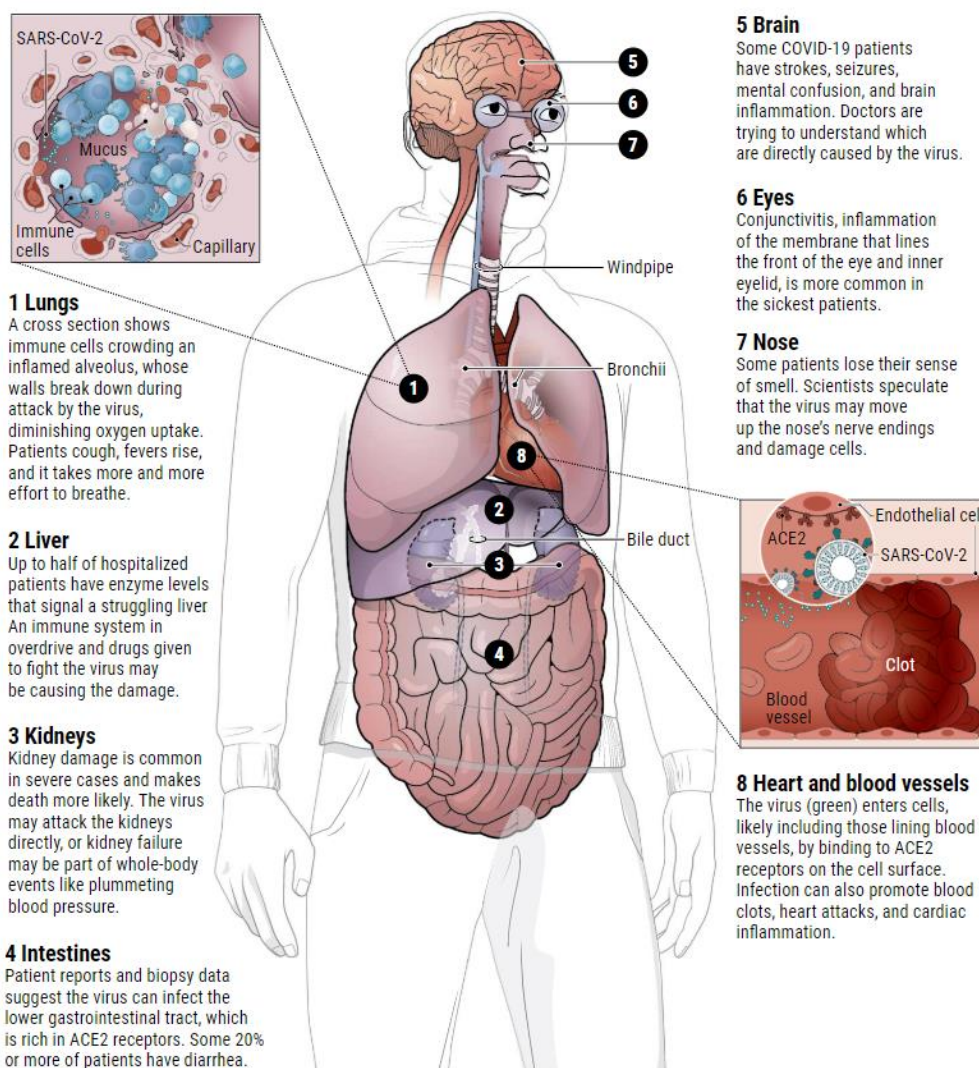
医生们评论说“COVID-19 可能攻击任何一个器官并且引起灾难性的后果”，“这个病毒的凶猛让人窒息，震撼人心”。

虽然现在每周有上千篇发表或者预发表的文章，要清楚描述 COVID-19 的怎样让人生病依然很难。这个病毒的行为模式和人类以前认识的微生物都不一样。

因为缺乏大的前瞻性对照试验，科学家们现在只能从小的研究和案例报告里抽出相关信息，拼凑出一幅完整的图景。

医生们评论说“我们必须保持开放的心态来认识这个疾病，我们仍然在不断的学习和了解 COVID-19”。

下面这个草图列出了 COVID-19 对机体可能做出的损坏。要进一步了解比如 COVID-19 中的心血管事件以及免疫反应，可能需要科学家们数年艰苦卓绝地研究。我们唯一能希望的是当科学家们拼命在显微镜下观察组织切片或者在病人身上进行药物测试时，能找到一个比这个病毒更加“狡猾”的治疗方案，这样我们的世界才能重新回到正轨。



7. 超分子结构的组织特征预示了蛋白纳米颗粒递送至中性粒细胞可能性，可以用于急性肺炎的诊断和治疗

Supramolecular Organization Predicts Protein Nanoparticle Delivery to Neutrophils for Acute Lung Inflammation Diagnosis and Treatment

来源: bioRxiv

发布时间: 2020.04.15

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.037564v1>

第一作者: Jacob W. Myerson

通讯作者: Jacob W. Myerson

通讯作者单位: 宾夕法尼亚大学医学院

DOI 或 PUBMED ID: Preprint

编译者: 孔娟

中文摘要:

COVID-19 患者的肺部炎症往往导致肺毛细血管中大量中性粒细胞积聚，文中基于不同类型带有凝集蛋白 (NAPs) 的纳米颗粒的结构特性对肺边缘中性粒细胞趋向性的影响进行了相关研究。研究者定义了带有凝集蛋白 (NAPs) 纳米颗粒的术语，将 NAP 归为一类、而非单一的颗粒类型。提出了多种 NAP 设计方案，并发现对肺边缘中性粒细胞具有趋向性的纳米颗粒在超分子结构中具有共同点。

研究者筛选了 23 个 NAPs 纳米颗粒，包括不同的脂质体制剂，比较了天然小鼠和脂多糖诱导的炎症小鼠中肺边缘中性粒细胞对不同纳米材料的吸收。研究表明相对对照组在脂多糖 LPS 诱导的小鼠肺炎模型中其中 13 种 NAPs 纳米颗粒在肺边缘中性粒细胞具有较明显的富集，至少有 3 种 NAPs 纳米颗粒物种特异性地聚集在中性粒细胞中。这些炎症特异性纳米颗粒具有如下特性可大致分为：基于蛋白质之间疏水相互作用的结构的纳米颗粒；基于非位点特异性蛋白质交联的结构的纳米颗粒；蛋白质静电相互作用的纳米颗粒，这三类都基于蛋白质凝集而分类。研究中同时发现与 NAP 相比，蛋白质亚基高度对称排列的三个颗粒（腺病毒，AAV 和铁蛋白）并未在肺边缘中性粒细胞中积聚。具体而言，具有凝集蛋白 (NAP) 的纳米颗粒会堆积在边缘化的中性粒细胞中，而具有更对称蛋白质组织的纳米颗粒则不会。此外在 NAPs 可能的诊断作用相关研究表明，诊断成像实验中使用 NAPs 可以区分炎性肺损伤和 CPE（心源性肺水肿）。

总之，NAP 纳米颗粒嗜中性粒细胞的趋向性将有助于开发 NAP 作为 ARDS 的诊断和治疗剂。

Abstract

Acute lung inflammation has severe morbidity, as seen in COVID-19 patients. Lung inflammation is accompanied or led by massive accumulation of neutrophils in pulmonary capillaries (“margination”). We sought to identify nanostructural properties that predispose nanoparticles to accumulate in pulmonary marginated neutrophils, and therefore to target severely inflamed lungs. We designed a library of nanoparticles and conducted an in vivo screen of biodistributions in naive mice and mice treated with lipopolysaccharides. We found that supramolecular organization of protein in nanoparticles predicts uptake in inflamed lungs. Specifically, nanoparticles with agglutinated protein (NAPs) efficiently home to pulmonary neutrophils, while protein nanoparticles with symmetric structure (e.g. viral capsids) are ignored by pulmonary neutrophils. We validated this finding by engineering protein-conjugated liposomes that recapitulate NAP targeting to neutrophils in inflamed lungs. We show that NAPs

can diagnose acute lung injury in SPECT imaging and that NAP-like liposomes can mitigate neutrophil extravasation and pulmonary edema arising in lung inflammation. Finally, we demonstrate that ischemic ex vivo human lungs selectively take up NAPs, illustrating translational potential. This work demonstrates that structure-dependent interactions with neutrophils can dramatically alter the biodistribution of nanoparticles, and NAPs have significant potential in detecting and treating respiratory conditions arising from injury or infections.

8. 亚基因组 RNA 分析揭示 SARS-COV-2 与其他冠状病毒的转录差异

Transcriptional Difference between SARS-COV-2 and other Human Coronaviruses Revealed by Sub-genomic RNA Profiling

来源: biorxiv

发布时间: 2020-04-18

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.043224v1>

第一作者: Lin Lv, Xiaoqing Xie

通讯作者: 陈磊

通讯作者单位: 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所

DOI 或 PUBMED ID:

编译者: 王玮

中文摘要:

SARS-COV-2 等冠状病毒通过亚基因组 RNA (sub-genomic RNA, sgRNA) 表达其 3 个主要基因。由于这些病毒的基因组以 RNA 的形式存在, 只有通过分析这些 sgRNAs 的相对丰度, 才能揭示病毒的转录组。利用从患者样本中获得的公开的宏转录组数据, 能够推断出体内的病毒转录组, 这与细胞培养的体外转录组不同。该研究还观察到样本间的多样性, 并鉴定了样本特异性转录本。通过对 MERS 和 SARS 数据进行同样的分析, 该研究比较了三者转录方面的差异。在这些差异中, SARS-COV-2 显著提高了 Spike 基因的表达, 这可能是其高传染性的原因之一。

亮点

用 sgRNA 谱分析法对全球 25 例 SARS-CoV-2 患者的体内转录组进行了研究。

在 SARS-CoV-2 中, Spike 蛋白的表达比 MERS-CoV 或 SARS-CoV 高一个数量级, 这可能是导致病毒传播能力提高的原因之一。

SARS-CoV-2 基因在体内的转录组与体外细胞培养的转录组不同, 所有的辅助基因表达在体内都有上调, 说明小病毒基因组的表达调控机制是复杂的。

Abstract:

SARS-COV-2 and all other coronaviruses express its 3 prime genes by forming sub-genomic RNA. As the genome of these virus exist in RNA form, only by profiling the relative abundance of these sgRNAs, can the viral transcriptome be revealed. Utilizing publically available meta-transcriptomic data generated from patient samples, we were able to infer the viral transcriptome in vivo, which is distinct from the in vitro one derived from cell culture. Inter-sample diversity was also observed and a sample specific transcript was identified. By doing the same

analysis to MERS and SARS data, we were able to compare the three in terms of transcription. Among the differences, SARS-CoV-2 has significantly elevated expression of the Spike gene, which may contribute to its high transmissibility.
Highlights

1) The in vivo transcriptome of SARS-CoV-2 revealed by sgRNA profiling, for 25 patient samples around the globe.

2) The Spike protein expression is an order of magnitude higher in SARS-CoV-2 than MERS-CoV or SARS CoV, possibly contributing to the virus' elevated transmissibility.

3) The in vivo SARS-CoV-2 transcriptomes, as inferred from human patient data was distinct from the in vitro one derived from cell line culture, all the accessory genes were up-regulated in vivo, suggesting intricate expression regulation mechanism for the small viral genome

9. 患者源性突变影响 SARS-CoV-2 的致病性

Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2

来源: medRxiv

发布时间: 2020-04-19

链接: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20060160v1>

第一作者: Hangping Yao, Xiangyun Lu, Qiong Chen

通讯作者: 郑敏, 吴南屏, 蒋超, 李兰娟

通讯作者单位: 浙江大学医学院附属第一医院

DOI 或 PUBMED ID: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20060160>

编译者: 宋张悦

中文摘要:

SARS-CoV-2 的突然爆发已在全球范围内蔓延, 目前的基因组调查数据表明, 单核苷酸变异 (SNVs) 有很多, 但是, 没有突变与病毒致病性的功能改变直接相关。在本文中, 研究团队报道了 11 个患者来源的病毒分离株的功能特征, 它们都至少有一个突变。本研究涉及的 11 例患者的样本收集于中国 COVID-19 爆发的早期阶段, 时间为 2020 年 1 月 22 日至 2020 年 2 月 4 日, 全部收治于浙江大学医学院附属医院, 研究人员在选择这些患者时没有明确的标准, 还对这些病人做了详细的流行病学史总结, 发现几乎都有武汉旅居史和接触史。为了评估这 11 个病毒分离株的突变谱, 研究人员在 Illumina Novaseq 6000 平台上对分离的病毒基因组 RNA 进行了超深度测序, 平均每个样本 67.16 Gb (测序深度超过 2,000,000 X)。根据与 GISAID 在 2020 年 3 月 24 日提供的 1111 个基因组序列的比较, 总共鉴定出 33 个突变, 其中 19 个是新突变。为了研究 11 个病毒分离株的系统发育情况, 研究人员还比对了其与来自 GISAID 的 725 个高质量和高覆盖的 SARS-CoV-2 基因组 (于 2020 年 3 月 21 日下载), 包括云南 RaTG13 病毒株和广东穿山甲病毒株作为 outgroup, 结果显示 11 个病毒分离株有不同的进化史。另外, 当感染 Vero-E6 细胞时, 这些病毒分离株在细胞病变效应和病毒载量方面表现出显著差异, 差异高达 270 倍。研究人员还观察了个体内变异和刺突糖蛋白 (S 蛋白) 的 6 种不同突变, 其中有 2 种不同的 SNVs 导致了相同的错义突变 (T22303G 和 A22301C 突变导致 S 蛋白的同一 S247R 突变)。因此, 本研究提供的直接证据表明, SARS-CoV-2 已经发生突变, 能够大幅度改变其致病性。

Abstract:

The sudden outbreak of the severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-

CoV-2) has spread globally with more than 1,300,000 patients diagnosed and a death toll of 70,000. Current genomic survey data suggest that single nucleotide variants (SNVs) are abundant. However, no mutation has been directly linked with functional changes in viral pathogenicity. Here we report functional characterizations of 11 patient-derived viral isolates, all of which have at least one mutation. Importantly, these viral isolates show significant variation in cytopathic effects and viral load, up to 270-fold differences, when infecting Vero-E6 cells. We observed intrapersonal variation and 6 different mutations in the spike glycoprotein (S protein), including 2 different SNVs that led to the same missense mutation. Therefore, we provide direct evidence that the SARS-CoV-2 has acquired mutations capable of substantially changing its pathogenicity.

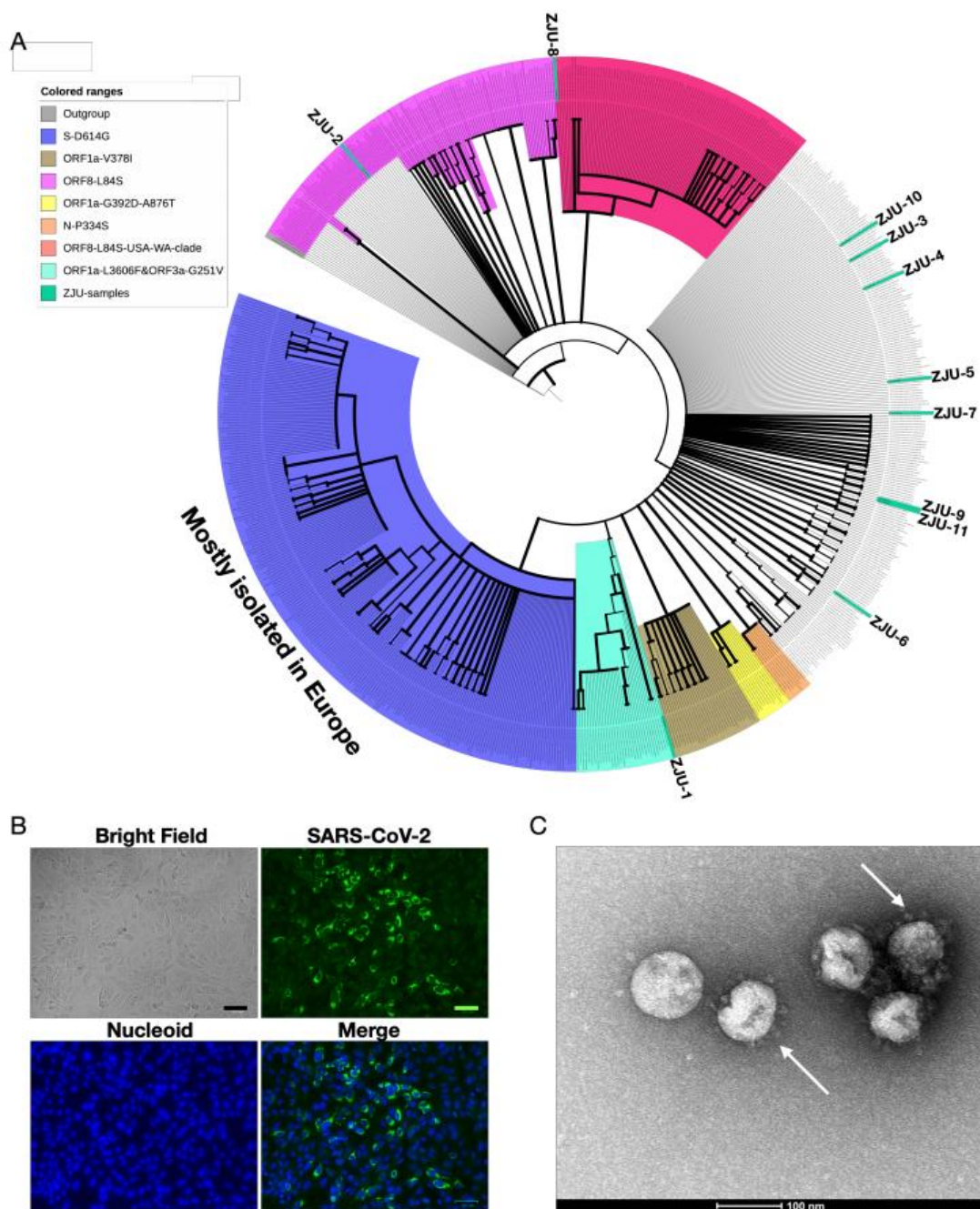


Fig. 2. Characterizations of the patient-derived SARS-CoV-2 isolates. (A)

Phylogenetic analyses of the 11 viral isolates in the context of 725 SARS-CoV-2 sequences downloaded from GISAID. The 1000-times bootstrapped maximum likelihood tree was constructed to demonstrate the phylogenetic context of the 11 viral isolates. Major and minor clusters were color-coded and denoted as shown in the “colored ranges” inset box. All ZJU- samples were color-coded as green. The width of a branch indicates bootstrap supporting level. (B) Fluorescent labeling of the viral S protein indicates that isolated SAR-CoV-2 viral particles (Green) bind to the peripherals of the Vero-E6 cells (DNA stained as Blue) prior to entry. Scale bars, 50 μ m. (C) A representative TEM picture of the isolated SAR-CoV-2 viral particles, arrows indicate the iconic “crown” consisted of S proteins (Spike). Scale bar, 100 nm.

根据 4 月 19 日的简报，回看了一篇文章中用到的转录组数据。发现之前漏报了这篇很重要的文章。

10. SARS-CoV-2 在体外、离体、体内系统里面激起了宿主的一个特别的转录特征

SARS-CoV-2 launches a unique transcriptional signature from in vitro, ex vivo, and in vivo systems

来源: biorxiv *

发布时间: 2020-03-24

链接: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.004655v1>

第一作者:

通讯作者: Randy A. Albrecht, Benjamin R. tenOever

通讯作者单位: Icahn School of Medicine at Mount Sinai

DOI:

编译者: 蒋立春

*根据昨天简报第 10 条文章

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.047480v1> 的引用显示，这篇文章已经被 CELL 杂志接受，正在出版中。

中文简介:

目前尚没有针对 SARS-CoV-2 的特效治疗药物或者疫苗，所以了解宿主会怎么应对病毒非常重要。这篇文章用肺癌细胞系，病人来源的肺细胞系，貂等体内、离体以及体外模型对宿主感染 SARS-CoV-2 后的转录变化进行了全面研究（注：对应的 GEO 数据比预印本对应更丰富的数据）。该研究团队的研究主题是呼吸道病毒，所以他们同时研究了宿主感染甲流以（IAV），以及呼吸道融合病毒（RSV）后的转录变化。和甲流（IAV），以及呼吸道融合病毒（RSV）相比，SARS-CoV-2 引起的宿主变化不如呼吸道融合病毒（RSV）厉害，但是比甲流厉害。SARS-CoV-2 引起的宿主转录变化和呼吸道融合病毒（RSV）引起的变化很相似，但是没有观察到一型干扰素、二型干扰素以及其他一些趋化因子。另外一个 SARS-CoV-2 特异的宿主转录变化是两个细胞因子 EDN1 和 TNFSF15 的表达上调。这些独特宿主反应和所用细胞系是否高表达 ACE2 无关。

病毒是否有机制主动抑制掉干扰素的应答尚未知。这些独特宿主反应是否也在 SARS 以及 MERS 感染中也未知。作者提到这些独特的宿主转录信号可能是 COVID-19 在老年人中重病率和死亡率高的缘故一年轻人因为有足够强的免疫力，即使病毒诱导的干扰素表达相对低，仍然足够清除病毒。

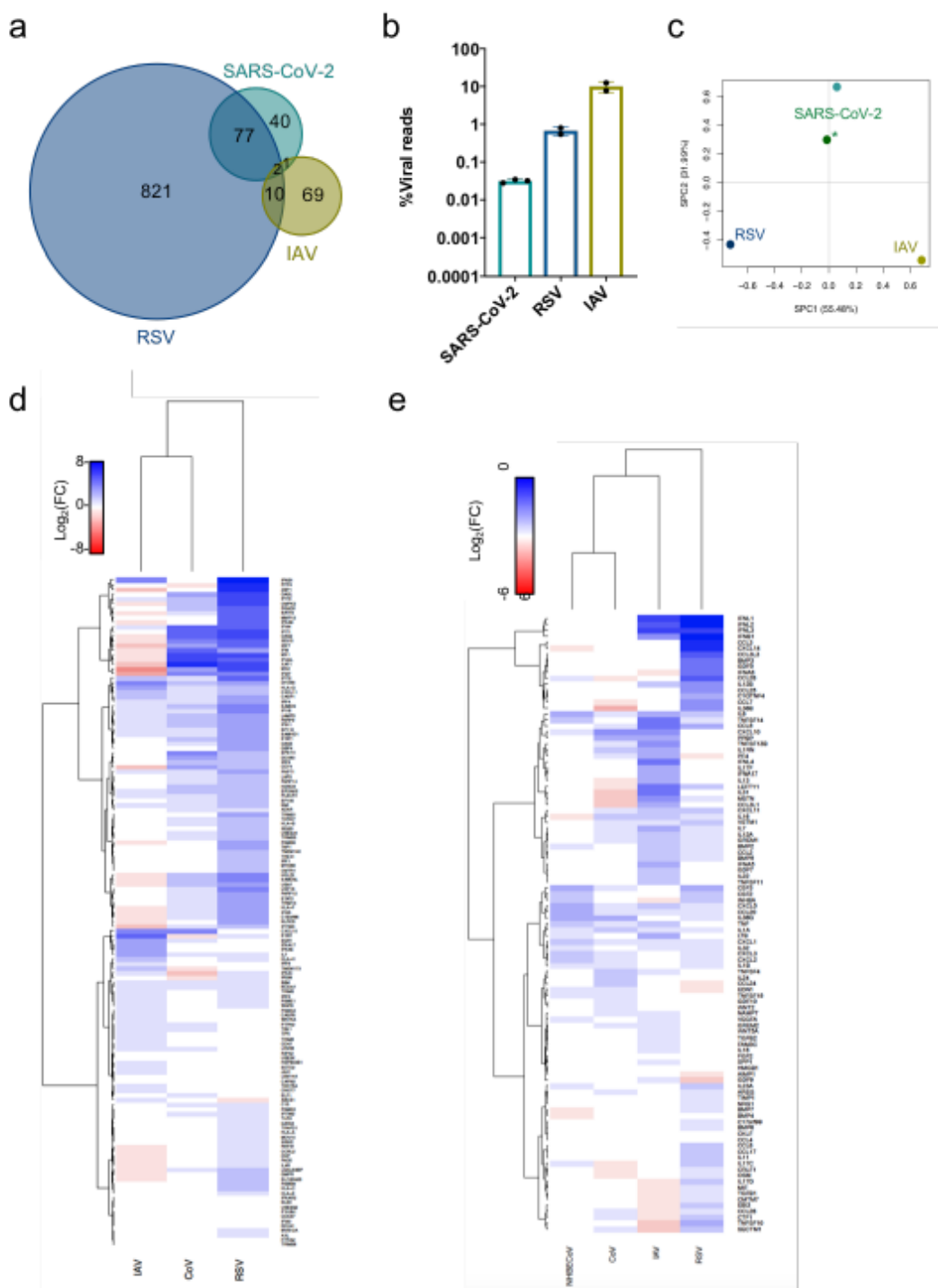


Figure 3: Unique host transcriptional profiles elicited differentially in response to diverse respiratory viruses. (a) Shared DEGs in SARS-CoV-2, RSV and IAV infected A549 cells. Venn diagram of DEGs in each sample, genes shared/unique between each sample are indicated. (b) Virus replication levels in A549 cells. Percentage of virus aligned reads (over total reads) for each infected sample. Data from 3 independent biological replicates. (c) Principal component analysis (PCA) for the global transcriptional response to respiratory viruses. Sparse PCA

depicting global transcriptome profiles between samples. All data from infections in A549 cells, except for (*) that was performed in NHBE cells. (d-e) Heatmaps depicting the expression levels of genes involved in the type-I IFN response (d) or with cytokine or chemokine activity (e).

ABSTRACT

One of the greatest threats to humanity is the emergence of a pandemic virus. Among those with the greatest potential for such an event include influenza viruses and coronaviruses. In the last century alone, we have observed four major influenza A virus pandemics as well as the emergence of three highly pathogenic coronaviruses including SARS-CoV-2, the causative agent of the ongoing COVID-19 pandemic. As no effective antiviral treatments or vaccines are presently available against SARS-CoV-2, it is important to understand the host response to this virus as this may guide the efforts in development towards novel therapeutics. Here, we offer the first in-depth characterization of the host transcriptional response to SARS-CoV-2 and other respiratory infections through *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* model systems. Our data demonstrate that each virus elicits both core antiviral components as well as unique transcriptional footprints. Compared to the response to influenza A virus and respiratory syncytial virus, SARS-CoV-2 elicits a muted response that lacks robust induction of a subset of cytokines including the Type I and Type III interferons as well as a number of chemokines. Taken together, these data suggest that the unique transcriptional signature of this virus may be responsible for the development of COVID-19.