



Possible host-adaptation of SARS-CoV-2 due to improved ACE2 receptor binding in mink

-  (Amsterdam UMC/RIVM)
-  (Amsterdam UMC)
-  (RIVM)
-  (RIVM/Amsterdam UMC)



SARS-CoV-2 infecties in nertsbedrijven in NL

- SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. Oreshkova *et al.*
- Jumping back and forth: anthroozoonotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. Oude Munnink *et al.*
- Deze stukken geven waardevolle informatie over transmissie routes en genetische clustering.
- Wat zijn mogelijke functionele (phenotypic) effecten van de genetische verschillen tussen humaan en nerts SARS-CoV-2? In het bijzonder receptor binding en gevoeligheid voor (beschermende) antistoffen.



SARS-CoV-2 RBD

- SARS-CoV-2 spike eiwit bindt aan de ACE2 receptor voor infectie
- Het Receptor Binding Domain (RBD) van het spike eiwit is verantwoordelijk voor de binding

- Variaties in RBD kunnen worden veroorzaakt door:
 - Aanpassing aan de receptor van een nieuwe gastheer (adaptatie)
 - Escape aan afweer/antistof respons (antigenic drift)



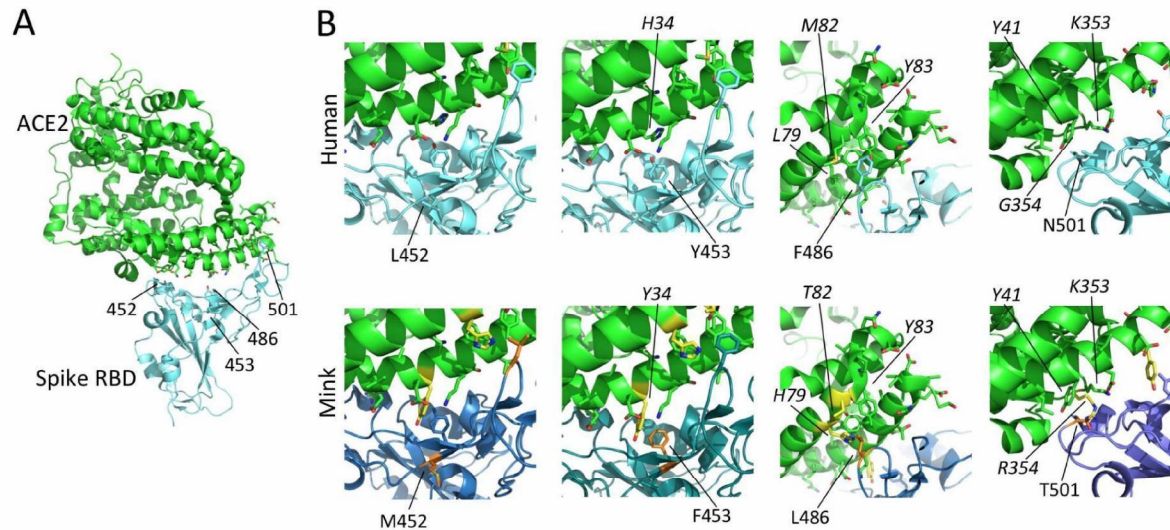
Wat hebben wij gedaan

- Alle Nederlandse nerts sequenties van GISAID gedownload
- Totaal nu 227 sequenties beschikbaar
- RBD substituties **L452M, Y453F, F486L en N501T**
- In 62% van de Nederlandse nerts sequenties zit 1 of 2 RBD mutaties.
- In 10 humane Nederlandse sequenties zitten ook 1 of meer van deze mutaties. (zoals beschikbaar op GISAID, surveillance gap?)

Substitution	Prevalence in GISAID mink sequences	Interacting residues in human ACE2 [4]	Interacting residues in mink ACE2 [4]
Y453F	39/227 (17,2 %)	H34	Y34
F486L	96/227 (42,2 %)	L79, M82, Y83	H79, T82, Y83
L452M and F486L	39/227 (17,2 %)	L79, M82, Y83	H79, T82, Y83
N501T	5/227 (2,2 %)	Y41, K353, G354,	Y41, K353, R354



Modelling: versterkte binding met nerts-ACE2





Modelling: versterkte binding met nerts-ACE2

- 3 van de 4 waargenomen substituties in RBD gaan interactie aan met een residue in ACE2 dat verschilt tussen mens en nerts ACE2
- Molecular dynamics analyses laten bij deze 3 substituties een verbeterde binding zien aan nerts ACE2
- De Y453F en N501T substituties laten ook een verbeterde binding aan humane ACE2 zien. Dit zou kunnen verklaren waarom de Y453F variant momenteel kan circuleren in Denemarken.



RBD variatie en beschermende antistoffen

- Communicatie uit Denemarken geeft aan dat de nertsen variant met substituties 69del, **Y453F**, I692V, and M1229I minder gevoelig is voor neutraliserende antistoffen (serum). De data voor deze conclusie is nog niet gedeeld.
- Recente pre-print laat zien dat een enkele mutatie in het RBD gevoeligheid voor antistoffen of serum kan veranderen.
(Zhuoming Liu - Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization)



Samenvatting

- In 62% van de gepubliceerde nerts sequenties van Nederlandse nertsen bedrijven zijn RBD mutaties gevonden.
- Modelling laat zien dat deze mutaties de binding met nerts ACE2 verbeteren.
- Meerdere van de RBD mutaties zitten op bekende epitopen voor neutraliserende antistoffen.
- Het is mogelijk dat antistoffen gericht tegen SARS-CoV-2 post-vaccinatie of post-infectie, minder effectief zijn tegen varianten met deze RBD mutaties.
- Momenteel maken wij de eiwitconstructen om dit te testen in de micro-array.