



COVID-19-rokote- ja lääkekehitys- tutkimuksen erityisrahoitus

Tutkimushankkeiden
tilannekatsaus syksyllä 2021



SUOMEN AKATEMIA

Suomen Akatemia rahoittaa tutkimusta covid-19-epidemiaan liittyen



- Koronaviruspandemia on korostetusti tuonut esiin korkealaatuisen tieteen ja osaamisen merkityksen hyvinvoinnille ja yhteiskunnalle. Vahva tutkimuspohja ja siihen pohjautuva hyödyntämiskyky ovat mahdollistaneet eri alojen nopean reagoinnin koronapandemiasta selviämiseksi.
- Pitkäjänteinen tutkimus antaa valmiuden tarttua äkillisesti ilmeneviin kriiseihin. Tutkimus luo osaamista ja kyvykkyyttä vastata haasteisiin ja sitä kautta edistää yhteiskunnan selviytymistä ja ennakointikykyä.
- Suomen Akatemian rahoittamasta tutkimuksesta covid-19-epidemiaan ja muihin yhteiskunnallisiin kriiseihin liittyen ja sen hyödyntämisestä yhteiskunnassa voit lukea lisää verkkosivulla www.aka.fi/resilience

Covid-19-rokote- ja lääkekehitystutkimuksen erityisrahoitus

- Valtioneuvosto osoitti lisätalousarvioesityksessään (3/2020) Suomen Akatemian valtuuteen 10 miljoonaa euron lisäyksen kansallisen COVID-19 rokote- ja lääkekehitystutkimuksen tukemisen ja uusien koronavirusrokotteiden ja -lääkkeiden tehon, turvallisuuden ja vaikuttavuuden tutkimuksen vuoksi.
- Akatemia avasi tähän tarkoitukseen tutkimusrahoitushaun 05/2020



Tavoite I



- Erityisrahoituksella rahoitettiin rokote- ja lääkekehitystutkimusta, jonka tavoitteena on ennaltaehkäistä covid-19-epidemian haitallisia terveysvaikutuksia ja/tai edistää tautitapausten hoitoa.
- Rahoituksella edistetään laadukasta tutkimusta, jolla on sekä tieteellistä että muuta vaikuttavuutta.
- Tavoitteena on kansainvälisesti korkeatasoinen tieteellinen tutkimus, mahdolliset tieteelliset läpimurrot sekä potentiaalisesti merkittävä vaikuttavuus ihmisten terveyden turvaamisessa.

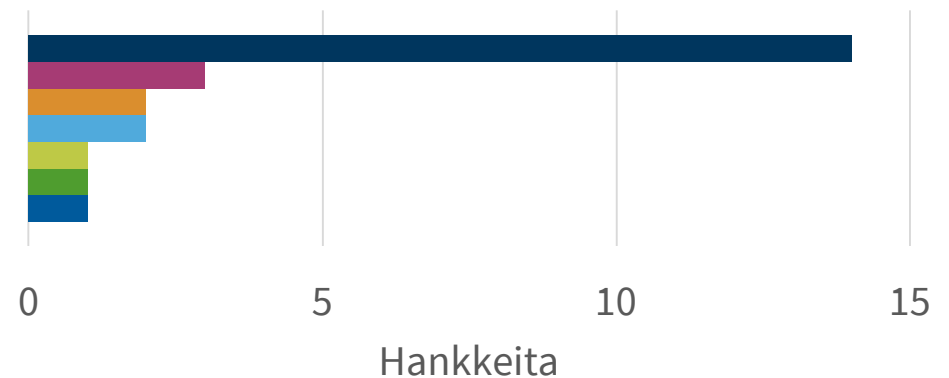
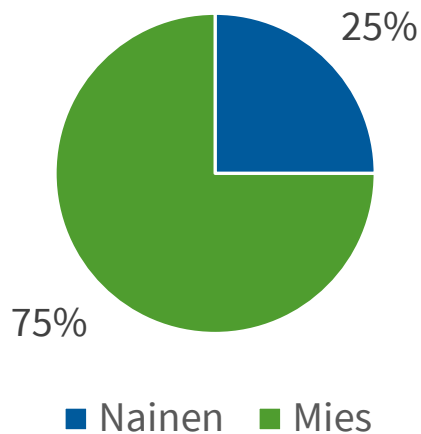
Tavoite II



- Lähtökohtana on, että rahoitetut hankkeet palvelevat alan suomalaisen tutkimusosaamisen kehittymistä, yhteiskuntaa, potilaita ja kansainvälistä yhteistyötä.
- Tärkeä tavoite on myös rokote- ja lääkekehitysprosesseihin liittyvän osaamisen ja asiantuntijuuden vahvistuminen Suomessa sekä koronavirusinfektioon sairastuneiden potilaiden hoitokäytäntöjen kehittäminen.

Rahoitettujen hankkeiden organisaatiot

- Haussa rahoitettiin 10 konsortiohanketta (24 osahanketta) seitsemästä organisaatiosta
- Rahoitetuista tutkijoista 25% ovat naisia



- Helsingin yliopisto HY
- Jyväskylän yliopisto JY
- Itä-Suomen yliopisto UEF
- Turun yliopisto TY
- VTT OY
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL
- Helsingin yliopistollinen keskussairaala HYKS

Tutkimushankkeiden tilannekatsaus syksyllä 2021

- Tässä yhteenvedossa kuvaamme Covid-19-rokote- ja lääkekehitystutkimuksen erityisrahoituksella toteutettavia tutkimushankkeita sekä miten tutkimustuloksia voi mahdollisesti hyödyntää yhteiskunnassa.
- Kuvaukset eivät ole kattavia tieteellisiä raportteja hankkeiden tuloksista vaan toimivat lyhyinä ja yleistajuisina yhteenvetoina hankkeiden työstä ja sen vaikuttavuudesta covid-19-epidemiassa.

COVID-19-rokotteiden ja luonnon infektion aikaansaama immuunisuoja ja rokotteiden teho ja turvallisuus

Ilkka Julkunen (Turun yliopisto), Seppo Meri (Helsingin yliopisto) ja Merit Melin (THL)

Tutkimuksen tavoite

SARS-CoV-2 virus aiheuttaa oireettomien ja lievien tautitapausten lisäksi myös vakavia hengitystieinfektioita ja hengitysvajavuutta, mikä voi johtaa potilaan kuolemaan. Tutkimuskonsortiomme keskittyy tutkimaan tautiin sairastuneiden henkilöiden **vasta-aine- ja soluvälitteistä immuunivastetta** COVID-19-infektiossa ja **rokotteen aikaansaamaa immuniteettia ja rokoteturvallisuutta**. Tunnistamme immuunisuojan kannalta merkittävät viruksen osat ja seuraamme pitkäaikaistutkimuksissa immuniteetin säilymistä ja immuunisuojaa yksilö- ja väestötasolla.

Tutkimuksen edistyminen

Tutkimuskonsortiomme on kehittänyt **herkät ja tarkat menetelmät** COVID-19-infektion synnyttämän ja rokotusten aikaansaaman **immuniteetin seuraamiseksi**. Olemme havainneet, että lähes kaikki SARS-CoV-2-tartunnan saaneet muodostavat vasta-aineita, joiden määrissä on kuitenkin suurta yksilöllistä vaihtelua. COVID-19 mRNA-rokote saa aikaan hyvän immuunivasteen käytännössä kaikilla rokotetuilla ja vasta-aineita SARS-CoV-2:ta vastaan voidaan todeta vielä 6 kk rokotuksen jälkeen. Tulosten perusteella COVID-19-rokotteet saavat aikaan hyvän ja suhteellisen pitkäkestoisen immuniteetin, mutta tehosterokotusten tarvetta on kuitenkin harkittava.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Tutkimuksemme keskittyy COVID-19-infektion ja rokotusten **synnyttämän immuunisuojan voimakkuuden, laadun ja keston seuraamiseen**. Tämä tieto vaikuttaa suoraan Suomen rokotusohjelman tämänhetkiseen tilaan ja tulevaan toteutukseen. Lisäksi tutkimuksesta saamamme tieto edistää kansallista rokoteohjelmaa ja siten vaikuttaa myönteisesti kansanterveyteen.

Avainsanat

rokotukset
COVID-19
koronavirukset
infektio
vasta-ainevälitteinen immuniteetti
soluvälitteinen immuniteetti
rokotteiden teho
rokoteturvallisuus

Adenovirusvektoriin perustuva COVID-19 rokote

Kalle Saksela, Kari Alitalo (Helsingin yliopisto) ja Seppo Ylä-Herttuala (Itä-Suomen yliopisto)

Tutkimuksen tavoite

Hankkeen tavoite on kehittää **tehokas ja turvallinen nenän kautta annosteltava COVID-19 rokote**, jonka teollinen valmistus Suomessa on mahdollista. Hanke perustuu viruspohjaiseen Ad5-geeninkuljetusvektoriin, jonka avulla SARS-CoV-2 virukseen kohdistuvan immuuni-puolustuksen käynnistävää viruksen S-proteiinia tuotetaan rokotettavien nenänielun limakalvolla. Tavoite on, että **kehitettävä rokote tehoaisi myös erilaisiin SARS-CoV-2 variantteihin**, ja soveltuisi käytettäväksi tehosteena henkilöille, jotka ovat jo saaneet lihakseen pistettävän COVID-19 rokotteen.

Tutkimuksen edistyminen

Hankkeessa on kehitetty lukuisia joukko rokoteaihioita yllä kuvatun tavoitteen saavuttamiseksi, ja niistä on saatu runsaasti lupaavia tuloksia koe-eläinmalleissa. Näiden tulosten perusteella on valittu rokotekandidaatti, joka parhaiten vastaa jatkuvasti muuntuvan SARS-CoV-2 viruksen tuottamaan haasteeseen sekä nähtävissä oleviin rokotekehitystarpeisiin niin Suomessa kuin muuallakin maailmassa. Valmistelut ihmiskokeiden aloittamiseksi tällä ns. FINCoVac rokotekandidaatilla ovat jo pitkällä.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Hanke tähtää monella tavalla merkittävään yhteiskunnalliseen vaikuttavuuteen:

- 1) **Yhteiskunnan avaamisen helpottaminen:** tavoitteena on tehokas suoja uusilta SARS-CoV-2 varianteilta sekä estää rokotettuja henkilöitä oireettomasti levittämästä virusta.
- 2) **Auttaa kehittyvien maiden rokotusohjelmia:** tavoitteena on edullinen, puutteellista kylmäketjua kestävä ja ilman terveydenhoidon ammattilaista annosteltava rokote.
- 3) **Rokotuskattavuuden parantaminen** myös kehittyneissä maissa: nenäsuihkeena annettava rokote lisänee vaivattomuutensa ansiosta yleistä rokotushalukkuutta.
- 4) **Suomalaisen rokoteteollisuuden ja -omavaraisuuden kehittäminen:** hankkeen taustalle on perustettu yritys (Rokote Laboratories Finland Oy), joka on jo onnistunut hankkimaan tarvittavan alkuvaiheen rahoituksen pysyen kuitenkin pääosin suomalaisessa omistuksessa.

Avainsanat

SARS-CoV-2
COVID-19
rokotteet
adenovirusvektori
limakalvoimmunitetti
intranasaali annostelu
virusvariantit
huoltovarmuus

Vasta-ainetehosteinen COVID-19 rokotus

Marko Salmi (Turun yliopisto)

Tutkimuksen tavoite

COVID-19 rokotusten haaste on **tuottaa tehokas ja suojaava immuunivaste ikääntyneillä henkilöillä**. Tarkoituksenamme on käyttää kliinisesti hyväksytyjä terapeuttisia vasta-ainelääkkeitä näiden rajoitteiden voittamiseen. Annostelemme COVID-19 rokoteantigeenia yhdessä immunostimulatoristen vasta-aineiden kanssa **elvyttääksemme ikääntyneenkin immuunijärjestelmän aktivoitumaan tehokkaasti**. Käytämme myös immuno-modulatorisia vasta-ainelääkkeitä ohjataksemme rokotevastetta sellaiseen suuntaan, joka tuottaa mahdollisimman hyvän suojaavan immuunivasteen.

Tutkimuksen edistyminen

Olemme havainneet, että immunostimulatoriset vasta-aineet ovat uusi käyttökelpoinen adjuvantti (tehosteaine) rokotuksissa. Kokeellisissa malleissamme ihon alle annostellut vasta-aineet kulkivat toimintakykyisinä paikalliseen imusolmukkeeseen yhdessä rokoteantigeenin kanssa. Havaitsimme, että rokoteantigeenin annostelu immunostimulatoristen vasta-aineiden kanssa tehosti imusolujen aktivoitumista. Vasta-ainetehosteisella rokotuksella saimme aikaan immuunivasteen käynnistymisen hyvin pienellä rokoteantigeeniannoksella ja kohdennettuna haluttuun imusolmukkeeseen.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Tutkimme lääketieteellisesti uutta ajattelutapaa, **jossa hyväksytyjä terapeuttisia vasta-ainelääkkeitä hyödynnetään uudella tavalla paikallisesti rokotuksen tehosteaineina**. Onnistuessaan tutkimuksemme mahdollistaa tehokkaammat rokotusvasteet pienemmillä rokoteannoksilla (kustannussäästö) erityisesti ikääntyneillä ja muilla immuunivasteiltaan heikentyneillä henkilöillä.

Avainsanat

rokotukset
COVID-19
terapeuttiset vasta-aineet
immuunivasteet
immuunijärjestelmän ikääntyminen
immunoaktivaation vapauttajat
imusolmukkeet

Suojaava immuunivaste COVID-19 infektiassa: kehitys, kesto, sovellus toipilasplasmahoitona

Anu Kantele (Helsingin yliopistollinen keskussairaala)

Tutkimuksen tavoite

Yksi pandemian alkuvaiheen innovaatioista oli hoitaa COVID-19 -potilaita taudista toipuneiden veriplasmalla. Tätä lähestymistapaa on nyt tutkittu maailmalla jo suhteellisen runsaasti ja on ilmeistä, että taudin myöhäisessä vaiheessa annetusta plasmasta ei ole apua. Varhain annetun valmisteen osalta tulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia.

Suomen Akatemian rahoituksen turvin HUS:n sairaaloissa on käynnissä kaksiosainen COVID-19 -tutkimus: perusosassa **selvitetään immuunivastetta ja sen kestoa**, toisessa osassa **toipilasplasmahoidon tehoa sairaalapotilailla**. Perusosa on laajennettu kattamaan myös koronavirusrokotteiden immunologiaa ja virusvariantteihin kohdistuvaa immuunivastetta. Samalla se tähtää plasmapankin luomiseen, mikä on toipilasplasmaa koskevan osan välttämätön edellytys. Toipilasplasmaturkimus toteutetaan kaksoissokkotutkimuksena.

Tutkimuksen edistyminen

Molemmat osatutkimukset ovat aktiivisesti käynnissä. Perusosaan on jo osallistunut tuhansia tutkittavia. Tulokset osoittavat, että sairaalahoitoisille kehittyy selvästi voimakkaampi vasta-ainevaste kuin lievempioireisille, kotihoitoisille potilaille. Myös rokotetuille kehittyy voimakas vasta-ainevaste. Alfavarianttia vastaan vasteet ovat hyvät, betaa ja deltaa vastaan heikommat. Tutkimusyhteistyössä on syntynyt **uusia diagnostiikan ja tutkimuksen menetelmiä**. Kaksoissokkotutkimukseen tarvittava potilasmäärä kertyy hitaammin, eikä tuloksia ole vielä käytettävissä.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Tutkimuksen tuloksia on voitu hyödyntää **epidemian hallinnassa ja päätöksenteossa**: on tärkeää saada tietoa sekä taudin että rokotusten synnyttämän immuunivasteen voimakkuudesta ja kestosta. Uusien menetelmien kehittäminen hyödyttää niin pandemiaan liittyvää käytännön työtä kuin tiedettä nyt ja tulevaisuudessa.

Jos toipilasplasmahoidosta saadaan apua COVID-19 -taudin hoidossa, nyt kertynyt tieto ja kokemus auttavat myös **tulevissa pandemiassa**, sillä plasmahoito on käytettävissä jo pandemian alkumetreillä. Myös negatiiviset tulokset olisivat hyödyllisiä.

Avainsanat

toipilasplasma
COVID-19
SARS-CoV-2
vasta-aineet
neutraloivat vasta-aineet
rokote
veren hyytyminen

Vakavasta COVID-19 sairaudesta seuraavien bakteeriperäisen keuhkokuumeetapausten hoitaminen faagiterapian avulla

Matti Jalasvuori (Jyväskylän yliopisto ja Saija Kiljunen (Helsingin yliopisto)

Tutkimuksen tavoite

Bakteriofagit ovat viruksia, jotka infektoivat ja tappavat bakteerisoluja. SARS-Cov-2 infektiota heikentää keuhkojen luontaista puolustusta, mikä altistaa potilaat vaaralliselle bakteeriperäiselle keuhkokuumeelle. Sairaalasta saadut bakteerit ovat usein antibiooteille vastustuskykyisiä, minkä vuoksi hoitomahdollisuudet tällaisissa tapauksissa ovat vähissä. Tässä projektissa me **eristämme ja valmistamme bakteriofagiyhdistelmiä ongelmallisimpia keuhkokuumeen aiheuttajia vastaan**. Bakteriofagien avulla on mahdollista hoitaa myös muita kuin keuhkoinfektioita.

Tutkimuksen edistyminen

Projektissa on eristetty ja tutkittu toistasataa uutta bakteriofagia. Olemme myös kehittäneet uusien faagien turvallisuusvarmennusta sekä faagipohjaisten hoitovalmisteiden tuottamista. Tulokset mahdollistavat **faagien käyttämisen laajemmin erilaisia bakteeri-infektioita ja taudinaiheuttajia vastaan**. Eristettyjä faageja on käytetty hätähoitona tapauksissa, joissa antibiootit ovat menettäneet tehonsa. Laajennettu kokoelma ja tehokas diagnostiikka on askel faagihoidon laajempaan käyttöön erityisesti yllättävissä tapauksissa, joissa hoitoa tarvitaan pikaisesti. Projektin ohessa laadittavan laatuvarmistuksen kehittäminen edesauttaa faagiterapian laajentamista myös hätätapaushoitajien ulkopuolelle.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Tällä hetkellä moniresistenttien bakteeriperäisten aiheuttamien infektioiden hoitamiseksi sairaalassa teho-osastolla käytetään ns. viimeisen linjan antibiootteja. Tällöin jokaisen hoitovuorokauden kustannus yhteiskunnalle on useita tuhansia euroja, ja voimakkaiden antibioottien aiheuttamat sivuvaikutukset potilaalle saattavat olla erittäin vaikeita. Faagihoidon avulla tehohoidon ja viimeisen linjan antibioottien käytön tarvetta on mahdollista vähentää, mikä puolestaan **laskee hoidon yhteiskunnalle aiheuttamia kustannuksia ja vähentää potilaan kokemia terveyshaittoja**. Selvityksen alla on myös luoda kansainvälistä liiketoimintaa hyödyntäen Suomesta eristettyjä faageja ja hoitoihin liittyviä käytänteitä.

Avainsanat

COVID-19
bakteeriperäinen keuhkokuume
sekundaari-infektiot
antibioottiresistenssi
faagihoido

Koronaviruksen ja isäntäsolun interaktiot lääkekehityksen perustana

Markku Varjosalo, Sarah Butcher, Petri Auvinen (Helsingin yliopisto) ja Antti Poso (Itä-Suomen yliopisto)

Tutkimuksen tavoite

COVID-19 pandemia todisti kuinka tärkeää nopea mutta turvallinen lääke- ja rokotekehitys on pandemian aikana. Tutkimusryhmämme kehittämät proteiinien vuorovaikutuksia proteomiikan ja massaspektrometrian keinoin tutkivat menetelmät muodostivat vahvan tieteellisen perustan laaja-alaiseen virusproteiinien ja isäntäsolujen välisten vuorovaikutusten tutkimiseen. Tätä tietoa hyödynnämme **lääkekehityksen perustana, tavoitteena identifioida lääkaineita, jotka voivat modifioida viruksen lisääntymistä ihmisissä.**

Tutkimuksen edistyminen

Konsortiomme käyttää monitieteistä lähestymistapaa **testaamaan jo hyväksytyjä lääkaineita.** Hyväksytyjen lääkeainemolekyylien käyttöönotto hoidossa on merkittävästi nopeampaa kuin kokonaan uusien molekyylien löytäminen. Tutkimus keskittyy ihmisen proteiineihin, joiden avulla voidaan välttää myös mahdolliset ongelmat lääkeaineiden tehossa, sillä viruksen omat proteiinit muuttuvat nopeasti epidemian kuluessa.

Tutkimuksessa ihmisen proteiineja vastaan jo kehitettyjä lääkaineita ja niiden yhdistelmiä testataan **estämään viruksen monistumista.** Tähän mennessä olemme kattavasti määrittäneet kaikkien SARS-CoV-2:n proteiinien interaktiot isäntäsoluissa ja lisäksi seuloneet lääkaineita, jotka kohdistuvat viruksen toiminnan kannalta kriittisiin isäntäsolun proteiineihin tai signaalinvälitysreitteihin.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Nyt kartoitettujen viruksen ja isäntäsolun vuorovaikutusten avulla voidaan muodostaa tietokanta, jota voidaan **hyödyntää laajasti lääkeaineiden ja -hoitojen kohdentamiseen.** Lääkeyritykset voivat hyödyntää luomaamme tietokantaa uusien hoitojen kohdentamiseen tai esimerkiksi vanhojen lääkkeiden uusiokäyttöön. Muodostuvaa tietokantaa ja tuloksia voidaan käyttää myös muiden virustautien tutkimiseen ja käyttämämme menetelmä soveltuu hyvin myös muiden virustautien, kuten esimerkiksi kausi-influenssan tutkimiseen.

Avainsanat

COVID-19
proteiin
lääkekehitys
massaspektrometria
proteomiikka

SARS-koronavirus-2- infektion estäjät

Olli Vapalahti, Juha Huiskonen, Ville Paavilainen, Päivi Saavalainen, Olli Kallioniemi (Helsingin yliopisto) ja Petri Saviranta (VTT Oy)

Tutkimuksen tavoite

Tavoitteena on löytää lääkehoitoja **vähentämään COVID-19 taudin vakavuutta ja kuolleisuutta**, joko ehkäisemällä infektion tai hoitamalla sitä. Monitieteinen konsortiomme käyttää tässä eri lähestymistapoja; vasta-aineita tai niiden osia kloonataan COVID-19 taudista toipuneiden veren immuunisoluista, ja SARS-koronavirus-2:n estäjiä seulotaan turvallisiksi jo havaituista lääkkeistä. Molekyylitason rakennetutkimuksissa saadaan entistä tarkempaa tietoa vasta-aineiden ja lääkkeiden sitoutumisesta SARS-CoV-2 rakenteisiin, joka mahdollistaa myös uusien sitojien suunnittelun. Lisäksi työssä kehitetään eläinmalleja, joiden avulla voidaan tutkia estäjämolekyylejä *in vivo* ja testataan soluviljelmässä muuntuneiden virusten ominaisuuksia myös potentiaalisina rokotteina.

Tutkimuksen edistyminen

Olemme kehittäneet **tehoseulontamenetelmän** virusinfektion mikroskooppianalyysiin perustuen ja seuloneet toista tuhatta lääkeainetta, joista n. 20 estää SARS-CoV-2-viruksen kasvua solumalleissa. Nämä lääkeaineet ovat tällä hetkellä jatkotutkimuksissa. COVID-potilaiden valkosoluista on tutkittu viruksen piikkiproteiiniin sitoutuvia vasta-aineita. Rakennetutkimusten perusteella on räätälöity virukseen sitoutuvia synteettisiä ns. nano-vasta-aineita, joiden on osoitettu estävän solumalleissa useimpien SARS-CoV-2 varianttien infektiota. Olemme myös kehittäneet ”heikkennetyt” viruksen, jota voi mahdollisesti hyödyntää tulevaisuudessa globaalien **rokotuskampanjoiden toteuttamisessa**.

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

SARS-CoV-2-tartuntaa ja viruksen kasvua elimistössä estäville lääkeaineille on ilmeinen globaali tarve pandemian jatkuessa. Olemme uuden seulontamenetelmän sekä eläinmallien myötä pystyneet tarjoamaan mahdollisuuden **testata lääkkeitä ja lääkeaihoita nopeasti** SARS-CoV-2-viruksen ja sen eri varianttien aiheuttaman infektion estämiseksi. Vasta-aineiden kloonausmenetelmiä infektiopotilaiden soluista sekä viruksen sitoutumisen estäjiä kehitettäessä on luotu valmiudet varautua tuleviin pandemioihin.

Avainsanat

COVID-19
SARS-koronavirus-2
viruslääkkeet
vasta-aineet
solumalli
lääkeseulonta
lääkkeiden uudelleenkohdennus
Infektiokoe
rakennetutkimus
rokotteet

COVID 19 infektiota estämään kalpaiini-inhibiittoreilla

Varpu Marjomäki ja Perttu Permi (Jyväskylän yliopisto)

Tutkimuksen tavoite

Tehokas rokote COVID19-epidemiaa aiheuttavan SARS-koronaviruksen taltuttamiseksi voi viedä pitkän aikaa. Samoin on epäselvää tuottaako rokote riittävää immuniteettia. Tämän vuoksi on erittäin tärkeää **kehittää lääkkeellisiä hoitoja**, joilla voidaan lievittää pahimpia infektiotaireita ja vähentää virusinfektiota kudoksissa. Tässä projektissa kehitetään antiviraalihoitoa perustuen kalpaiini-proteasien inhibiittoriin. Hypoteesimme on, että kalpaiinientsyymit ottavat koronainfektiossa osaa viruksen polyproteiinin prosessointiin. Lisäksi uskomme aiempien tulostemme perusteella, että kalpaiini-inhibiittorit voivat myös suoraan inhiboida viruksen proteaasia tarjoten siten **tehokkaan antiviraalin COVID19:lle**.

Tutkimuksen edistyminen

Olemme kartoittaneet olemassa olevia kalpaiini-inhibiittoreita ja niiden tehoja sekä enterovirusia että koronaviruksia vastaan. Rakennetutkimusta varten on tuotettu koronaviruksen pääproteasi ja NMR-pohjainen menetelmä entsyymien kineettiseen tutkimukseen on jo osoittautunut toimivaksi. In vitro-entsyymikokeita varten tarvittava työkalu on tuotettu kesän 2021 aikana. Olemme julkaisseet katsausartikkelin koronavirusten ja enterovirusten samankaltaisuuksista ja lääkekehityskohteista

Yhteiskunnallinen vaikuttavuus

Koronapandemia on jo osoittautunut pitkittyväksi ongelmaksi. Rokotteista huolimatta yhteiskunta tarvitsee **tehokkaita keinoja vähentää oireita ja lyhentää sairastuvuusaikaa**, jotta sairaalassaoloaikaa voidaan vähentää ja välttää tehostetun sairaanhoidon tarvetta. Koko maapalloa ajatellen olemme vielä heikossa tilanteessa rokotuskattavuuden suhteen, mikä lisää mutaatioiden esiintyvyyttä ja tarvetta lääkehoidolle.

Kalpaiinientsyymien yhtä inhibiittoria jo testataan kliinisessä kokeessa sairaalahoitoa vaativille potilaille. Uskomme että kun ymmärrämme paremmin rakenteen ja toiminnan tasolla mihin kalpaiini-inhibiittorien aikaansaama koronainfektion heikkeneminen perustuu, **voimme kehittää aiempaa parempia täsmälääkkeitä**, jotka toimivat laajakirjoisemmin useita koronaviruksen muunnoksia vastaan.

Avainsanat

COVID-19
inhibiittorit
ITC
kalpaiinit
koronavirukset
NMR
proteasit
röntgenkristallografia

Functional and structural studies of the SARS-CoV-2 accessory protein Nsp8 for novel antiviral therapies

Matjaz Barboric (University of Helsinki)

Aim of the research

The lack of therapies for COVID-19 calls for detailed studies of the **life cycle of SARS-CoV-2**, the causative agent of this infectious disease. Recent studies have identified in great detail how the virus rewires the host cell and how it interacts with proteins of the host for optimal replication. Intriguingly, an essential viral accessory protein Nsp8 interacts with cellular proteins LARP7 and MePCE. These molecules play an important regulatory role in controlling expression of genes and in modifying cellular RNA molecules, potentially explaining **how the virus rewires the cells and hides from our innate immune system**.

The main goal of our work is to use multi-disciplinary approaches to reveal this important biology of the coronavirus. We will also attempt to solve the three-dimensional structure of viral proteins involved. **In conclusion, our studies shall reveal fundamental insights into how the virus hijacks regulatory mechanisms of host cells for its own benefit.** Moreover, they shall yield compounds blocking viral replication, paving the way to the urgently needed COVID-19 therapeutics.

Progress of the research

We have determined how the viral Nsp8 protein interacts with the human LARP7 and MePCE proteins and addressed whether this interaction is conserved among related coronaviruses. Importantly, we have also identified further host factors that interact with Nsp8, LARP7, and MePCE, many of which we will test in functional experiments to assess their significance in the SARS-CoV-2 life cycle.

Impact in society

Our basic science project addresses **the urgent need for medicines treating COVID-19 patients** and preventing the SARS-CoV-2 pandemic. By identifying a critical virus-host regulatory node, we shall **identify compounds inhibiting viral propagation**, offering a clear short- and long-term impact on the well-being of societies across the globe.

Key words

Nsp8

7SK snRNP

LARP7

MePCE

CDK9

RNA polymerase II

RNA modification

innate immune response

immune sensing

X-ray crystallography.

In vitro production of lectibody and bispecific antibodies targeting surface glycoproteins of SARS-CoV-2 a novel approach

Hideo Iwai (University of Helsinki)

Aim of the research

Vaccine-induced immunity protects humans from COVID-19 by producing neutralizing antibodies. However, viruses have multiple strategies to evade antiviral immune responses of the host. Whereas neutralizing antibodies bind viral surface proteins, **lectins from natural sources** are known to have **high antiviral activities** by binding to the surface glycans on enveloped viruses, including SARS-CoV-2.

Griffithsin (GRFT) is a lectin from red algae with high antiviral potency. Lectins can inhibit the entry of viruses into cells but cannot kill the infected cells. Synthetical fusion proteins of lectins and the Fc domain of IgG-antibodies, termed “lectibodies”, might, however, be able to **remove infected cells**. In this project we will produce GRFT-Fc lectibodies against SARS-CoV-2. The lectibody might stop the COVID-19 pandemic and would be helpful for other pathogenic viruses with glycosylated enveloped viruses.

Progress of the research

We designed and constructed various recently reported SARS virus-binding nanobodies (VHH) with high affinities as well as monomeric and dimeric GRFT (lectin), all of which were engineered to contain various ligation tags. We successfully produced them from bacterial expression cells and purified some of them sufficiently enough for the Fc fusion in vitro. The next step is to evaluate and optimize the protein ligation reactions for the purified fragments to produce lectibodies and bi-specific IgG-like molecules for their antiviral activities.

Impact in society

The **new protein ligation technology** we apply in this project could produce not only new modalities similar to IgG molecules such as lectibodies in vitro, but also for application to chemical modifications of proteins and peptides, production of difficult-to-produce proteins, having a broad impact on basic research as well as biotechnological applications. We anticipate even wider applications of our technology, such as the production of new functional biomaterials based on proteins and peptides for sustainable development.

Key words

Bispecific antibodies
Nanobodies
protein trans-splicing
protein ligation
Lectin
IgG
Fc