



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Pascale Cossart

The corona virus SARS-CoV-2 and the pandemic Covid19

Volume 344, issue 1 (2021), p. 1-5


Published online: 21 June 2021

Issue date: 21 June 2021

<https://doi.org/10.5802/crbio.51>

Part of Special Issue: SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19 pandemic

Guest editor: Pascale Cossart (Institut Pasteur, France)

 This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte

www.centre-mersenne.org

e-ISSN : 1768-3238



SARS-Cov2 and the many facets of the Covid19 pandemic / *Le SARS-Cov2 et les multiples facettes de la pandémie Covid19*

The corona virus SARS-CoV-2 and the pandemic Covid19

Le coronavirus SARS-CoV-2 et la pandémie Covid19

Pascale Cossart^{® a}

^a Académie des Sciences, Quai Conti, Paris 75015, France

E-mail: pascale.cossart@academie-sciences.fr

Available online 21st June 2021

In 2020, the infectious disease COVID-19 caused by the virus SARS-CoV-2 spread from China to the whole planet resulting at the beginning of May 2021 in 160,000,000 cases and 3300,000 deaths among which nearly 590,000 in the US and 110,000 in France.

In this volume, several members of our Academy are discussing various aspects of the virus and of the disease, including the infectious process and the drugs used to cure the disease, the immune response to this pathogen, the vaccines, the appearance of variants etc. The readers should also refer to the factsheets for the experts and the factsheets for the general public produced by many members of the “cellule de crise Corona of the Académie des sciences” (<https://www.academie-sciences.fr/fr/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/questions-scientifiques-sur-la-maladie-a-coronavirus-covid-19.html>).

Here are some of the main features which characterize the virus and the disease. This summary may help reading the articles included in this special issue.

1. The virus SARS-CoV-2

The virus belongs to the *Coronaviridae* family of lipid-enveloped viruses with a single-stranded,

positive sense RNA genome. This family comprises four genera: the alpha and beta-coronaviruses, which infect mammals and humans in particular; the gamma-coronaviruses, which infect birds and the delta-coronaviruses infecting birds and mammals.

The alpha-coronaviruses are responsible for respiratory and intestinal pathologies relatively benign, in particular in children. They are adapted to humans since many years. Among the alpha-coronaviruses, one finds the NL63-CoV a seasonal virus which causes benign pathologies.

Among the beta-coronaviruses, one finds viruses causing different pathologies: either benign pathologies as those due to the seasonal viruses HKU1 and OC43-Cov or severe pathologies as those due to the 2003 SRAS and the MERS in 2012 and the SARS-CoV-2 in 2020.

2. The proteins encoded by the virus

The genome once in the cytosol of infected cells is first translated into a long polyprotein and generates the production of four other independent transcripts. The polyprotein is cleaved by proteases which generate 16 non-structural proteins (NSP proteins) responsible for genome replication (polymerase, helicase, protease, ...).

The four other transcripts produce:

- The protein S (for Spike): a trimer which binds to the receptor ACE2 on host cells upon infection.
- The protein M (for membrane) has three transmembrane domains and gives the virus its shape.
- The protein E (for envelope) is necessary for the assembly and the release of virus particles out of the infected cell.
- The protein N (for nucleoprotein) binds to the genomic RNA to form a ribonucleoprotein complex involved in the budding of new virions in the cell.

3. The cell biology of the infectious process and virions production

The receptor for the virus is the protein ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), a membrane protease which can cleave the circulating angiotensin II and decreases its concentration and its activity. ACE2 is present in the lung but also in other organs and tissues explaining some clinical manifestations such as intestinal troubles, heart problems and renal insufficiency.

The surface protease TMPRSS2 is also involved in the entry process and facilitates the entry of the virus into its target cells.

It is the interaction between the S protein and the ACE2 which mediates the entry. Soon after the viral-cell interaction, the virus is internalized in a vacuole called an endosome. Acidification of this endosome leads to the viral uncoating and liberation of the viral RNA in the cytosol of the infected cell. A second mechanism of entry by direct fusion between the virus and the cell also occurs leading to the release of the genomic RNA into the cytoplasm more rapidly.

Non-structural proteins are the first proteins produced in the cytosol after direct translation of the positive strand RNA genome. The RNA is then replicated in double membrane vacuoles leading to the production of negative and then positive RNA. Structural proteins are then made and together with positive strand RNA spontaneously form the virions, which exit the cell by exocytosis.

4. The immune response

Numerous studies carried out during 2020 and 2021 led to the concept that the early innate immune response to the virus, i.e. the interferon type I response appears critical for the severity of infection. The lack of sufficient innate immune response leads to a cytokine storm with high production of inflammatory cytokines such as IL6. The adaptive immune response seems somewhat less critical as patients arriving in hospitals for intensive care have high doses of antibodies.

Strikingly, the innate immune response is lower in older patients than in younger ones correlating with more severe infections. Genetic defects in interferon immunity (TLR3, IRF7 and IFNAR1) or autoantibodies against interferon are also responsible for severe Covid 19. Other factors such as obesity are also involved. COVID-19 appears primarily a disease of immune dysregulation.

5. The vaccines

Several vaccines have been generated in various countries and continents with messenger RNA vaccines from Pfizer/BioNTech and Moderna being the first to have been approved at about the same time on both sides of the Atlantic. The recombinant vaccine from Astra-Zeneca was approved at nearly the same time. The mRNA vaccines are revolutionary in their conception. The recombinant adenovirus vaccines expressing the S protein as the AstraZeneca vaccine are also quite novel. Both types of vaccines are directed against the S protein and are highly efficient.

The appearance of viral variants with a higher capacity to disseminate have raised the question of the efficacy of the vaccines. Recent results show that the mRNA vaccines are efficient against both the English (B1.17) and the South African (B1.351) variants while the AstraZeneca vaccine is efficient against the English variant but seems less efficient against the South African variant.

6. Drugs

As soon as the pandemic started to expand, a major effort of the medical community has been to repurpose Food and Drug Administration approved drugs to treat patients, especially the most severe patients. However, despite initial promise these drugs

including remdesivir, IFN-beta, the combination of antiproteases lopinavir/ritonavir and the highly promoted hydroxychloroquine were inefficient.

The only efficient drug was the anti-inflammatory dexamethasone, which was effective in the case of the severely affected individuals. Other anti-inflammatory strategies include tocilizumab an antibody blockade against the IL-6 receptor. Other efforts may lead soon to others drugs.

7. Lessons from the Covid 19 pandemics

Several reviews are now written to draw lessons from the pandemic (e.g. Refs. [1] and [2]). We refer the

French version

En 2020, la maladie infectieuse COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 s'est propagée de la Chine à la planète entière entraînant début mai 2021 160 000 000 cas et 3300 000 décès dont près de 590 000 aux Etats-Unis et 110 000 en France.

Dans ce volume, plusieurs membres de notre Académie abordent divers aspects du virus et de la maladie, notamment le processus infectieux et les médicaments utilisés pour soigner la maladie, la réponse immunitaire à cet agent pathogène, les vaccins, l'apparition de variants, etc. Le lecteur pourra également se référer aux fiches rédigées à l'attention des experts et aux fiches rédigées pour le grand public, réalisées par les nombreux membres de la cellule de crise Corona de l'Académie des sciences (<https://www.academie-sciences.fr/fr/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/questions-scientifiques-sur-la-maladie-a-coronavirus-covid-19.html>).

Voici quelques-uns des principaux éléments qui caractérisent le virus et la maladie. Ce résumé peut faciliter la lecture des articles inclus dans ce numéro spécial.

1. Le virus SARS-CoV-2

Le virus appartient à la famille des Coronaviridae, des virus à enveloppe lipidique dont le génome est constitué d'un ARN simple brin à sens positif. Cette famille comprend quatre genres : les alpha et bêta-coronavirus, qui infectent les mammifères et notamment l'homme; les gamma-coronavirus, qui

infectent les oiseaux et les delta-coronavirus qui infectent les oiseaux et les mammifères.

Les alpha-coronavirus sont responsables de pathologies respiratoires et intestinales relativement bénignes, en particulier chez les enfants. Ils sont adaptés à l'homme depuis de nombreuses années. Parmi les alpha-coronavirus, on trouve le NL63-CoV, un virus saisonnier qui provoque des pathologies bénignes.

Parmi les bêta-coronavirus, on trouve des virus provoquant différentes pathologies : soit des pathologies bénignes comme celles dues aux virus saisonniers HKU1 et OC43-Cov, soit des pathologies sévères comme celles dues au SRAS 2003 et au MERS en 2012 et au SARS-CoV-2 en 2020.

infectent les oiseaux et les delta-coronavirus qui infectent les oiseaux et les mammifères.

Les alpha-coronavirus sont responsables de pathologies respiratoires et intestinales relativement bénignes, en particulier chez les enfants. Ils sont adaptés à l'homme depuis de nombreuses années. Parmi les alpha-coronavirus, on trouve le NL63-CoV, un virus saisonnier qui provoque des pathologies bénignes.

Parmi les bêta-coronavirus, on trouve des virus provoquant différentes pathologies : soit des pathologies bénignes comme celles dues aux virus saisonniers HKU1 et OC43-Cov, soit des pathologies sévères comme celles dues au SRAS 2003 et au MERS en 2012 et au SARS-CoV-2 en 2020.

2. Les protéines codées par le virus

Le génome une fois dans le cytosol des cellules infectées est d'abord traduit en une longue polyprotéine et génère la production de quatre autres transcrits indépendants. La polyprotéine est clivée par des protéases qui génèrent 16 protéines non structurales (protéines NSP) responsables de la réplication du génome (polymérase, hélicase, protéase, ...).

Les quatre autres transcrits produisent :

- La protéine S (pour Spike) : un trimère qui se lie au récepteur ACE2 des cellules hôtes lors de l'infection.
- La protéine M (pour membrane) possède trois domaines transmembranaires et donne sa forme au virus.

- La protéine E (pour enveloppe) est nécessaire à l'assemblage et à la libération des particules virales hors de la cellule infectée.
- La protéine N (pour nucléoprotéine) se lie à l'ARN génomique pour former un complexe ribonucléoprotéique impliqué dans le bourgeonnement de nouveaux virions dans la cellule.

3. La biologie cellulaire du processus infectieux et la production de virions

Le récepteur du virus est la protéine ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), une protéase membranaire qui peut cliver l'angiotensine II circulante et diminuer sa concentration et son activité. L'ACE2 est présente dans les poumons mais aussi dans d'autres organes et tissus expliquant certaines manifestations cliniques telles que des troubles intestinaux, des problèmes cardiaques et une insuffisance rénale.

La protéase de surface TMPRSS2 est également impliquée dans le processus d'entrée et facilite l'entrée du virus dans ses cellules cibles.

C'est l'interaction entre la protéine S et l'ACE2 qui permet l'entrée. Peu après l'interaction entre le virus et la cellule, le virus est internalisé dans une vacuole appelée endosome. L'acidification de cet endosome entraîne la décapsidation virale et la libération de l'ARN viral dans le cytosol de la cellule infectée. Un second mécanisme d'entrée par fusion directe entre le virus et la cellule se produit également conduisant à la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme plus rapidement.

Les protéines non structurales sont les premières protéines produites dans le cytosol après la traduction directe du génome ARN à brin positif. L'ARN est ensuite répliqué dans des vacuoles à double membrane, ce qui entraîne la production d'ARN négatif, puis positif. Les protéines structurales sont alors fabriquées et forment spontanément, avec l'ARN positif, les virions, qui sortent de la cellule par exocytose.

4. La réponse immunitaire

De nombreuses études menées au cours des années 2020 et 2021 ont conduit au concept selon lequel la réponse immunitaire innée précoce au virus, c'est-à-dire la réponse à l'interféron de type I, semble critique pour la gravité de l'infection. L'absence d'une

réponse immunitaire innée suffisante entraîne une tempête cytokinique avec une production élevée de cytokines inflammatoires telles que l'IL6. La réponse immunitaire adaptative semble un peu moins critique car les patients qui arrivent dans les hôpitaux pour des soins intensifs ont des doses élevées d'anticorps.

Il est frappant de constater que la réponse immunitaire innée est plus faible chez les patients âgés que chez les jeunes, ce qui est en corrélation avec des infections plus graves. Des défauts génétiques dans l'immunité à l'interféron (TLR3, IRF7 et IFNAR1) ou des auto-anticorps contre l'interféron sont également responsables de Covid 19 sévères. D'autres facteurs tels que l'obésité sont également impliqués. Le COVID-19 apparaît avant tout comme une maladie de dysrégulation immunitaire.

5. Les vaccins

Plusieurs vaccins ont été produits dans différents pays et continents, les vaccins à ARN messenger de Pfizer/BioNtech et Moderna étant les premiers à avoir été approuvés à peu près en même temps des deux côtés de l'Atlantique. Le vaccin recombinant d'AstraZeneca a été approuvé presque en même temps. Les vaccins à ARNm sont révolutionnaires dans leur conception. Les vaccins adénoviraux recombinants exprimant la protéine S, comme le vaccin d'AstraZeneca, sont également assez nouveaux. Les deux types de vaccins sont dirigés contre la protéine S et sont très efficaces.

L'apparition de variants viraux ayant une plus grande capacité de dissémination a soulevé la question de l'efficacité des vaccins. Des résultats récents montrent que les vaccins à ARNm sont efficaces à la fois contre le variant anglais (B.1.17) et le variant sud-africain (B.1.351), tandis que le vaccin d'AstraZeneca est efficace contre le variant anglais mais semble moins efficace contre le variant sud-africain.

6. Médicaments

Dès que la pandémie a commencé à s'étendre, un effort majeur de la communauté médicale a été de réutiliser des médicaments approuvés par la Food and Drug Administration pour traiter les patients, en particulier les plus graves. Cependant, malgré les

promesses initiales, ces médicaments, dont le remdesivir, l'IFN-beta, l'association d'antiprotéases lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine, dont on a beaucoup parlé, se sont révélés inefficaces.

Le seul médicament efficace était l'anti-inflammatoire dexaméthasone, qui a été efficace dans le cas des personnes gravement atteintes. D'autres stratégies anti-inflammatoires incluent le tocilizumab, un anticorps bloquant le récepteur de l'IL-6. D'autres efforts pourraient bientôt déboucher sur d'autres médicaments.

7. Les leçons des pandémies du Covid 19

Plusieurs revues ont été rédigées pour tirer les leçons de la pandémie (par exemple, réf. [1] et [2]). Nous renvoyons les lecteurs à ces revues — et aux références qui y figurent — qui ont, en quelque sorte, mis en évidence les faiblesses des systèmes de soins de santé dans le monde. Pourtant, de nombreuses réalisations scientifiques étonnantes ont été obtenues

dans notre compréhension d'une nouvelle maladie, et un vaccin révolutionnaire a été généré... Malheureusement, l'image de la science et l'importance de la recherche scientifique auraient pu bénéficier davantage de la pandémie... Espérons que 2022 verra la fin de la crise et restaurera la confiance dans la science grâce aux succès des vaccins et autres outils pour arrêter le virus.

References

- [1] M. Merad, N. Vabret, "Highlights from a year in a pandemic", *J. Exp. Med.* **218** (2021), article no. e20210220.
- [2] T. Carvalho, F. Krammer, I. Iwasaki, "The first twelve months of COVID-19: a time line of immunological insights", *Nat. Rev. Immunol.* **21** (2021), p. 245-256.

Pascale Cossart
Paris
France
pascale.cossart@academie-sciences.fr