

<COVID-19>

- (1) 정의 : SARS-CoV-2 감염에 의한 호흡기 증후군
- (2) 질병 분류 : 법정감염병 - 제1급감염병 신종감염병증후군
- (3) 병원체 : SARS-CoV-2(사스-코로나바이러스-2)
 - 국제바이러스분류위원회(ICTV)가 SARS-CoV-2라는 이름을 제안
→ 위원회는 이 바이러스가 2003년 유행한 사스(SARS, 중증급성호흡기증후군)와 비슷하다는 점을 강조
 - 코로나 바이러스(CoV)는 사람과 다양한 동물에 감염될 수 있는 바이러스로서 Coronaviridae에 속하는 유전자 크기 27~32kb의 RNA 바이러스
 - 분류
코로나 바이러스과에는 4개의 속(알파, 베타, 감마, 델타)이 있음
 - ① 알파 · 베타 : 사람과 동물에게 감염
 - 사람 감염 코로나 바이러스는 현재까지 6종류가 알려져 있음
 - 감기를 일으키는 유형(229E, OC43, NL63, HKU1)
 - 중증폐렴을 일으킬 수 있는 유형(SARS-CoV, MERS-CoV)
 - ② 감마 · 델타 : 동물에게 감염
 - 코로나19 바이러스는 에어로졸 형태로 3시간 이상, 구리 표면에서 4시간, 마분지에서 24시간, 플라스틱이나 스테인리스 표면에서 2, 3일간 전염력을 유지할 수 있다.
- (4) 잠복기 : 1~14일 (평균 4~7일)
- (5) 치명률 : 약 3.4%(WHO 기준)
- (6) 형태
 - ① 전자현미경 관찰시 구형
 - ② 외부 spike 단백질이 특징적인 크라운 형태
- (7) 코로나 바이러스 분류표

속(genus)	사람-코로나 바이러스
알파-코로나 바이러스(alphacoronavirus)	229E, NL63
베타-코로나 바이러스(betacoronavirus)	OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV
감마-코로나 바이러스(gammaparacoronavirus)	없음
델타-코로나 바이러스(deltacoronavirus)	없음

- (8) WHO는 3월 11일 홍콩독감(1968), 신종플루(2009)에 이어 사상 세 번째로 코로나19에 대해 팬데믹(세계적 대유행)을 선포
- (9) 초기 '우한 폐렴'이라고 불렸으나 세계보건기구(WHO)가 2020년 내놓은 ▷지리적 위치 ▷사람 이름 ▷동물·식품 종류 ▷문화 ▷주민·국민 ▷산업 ▷직업군이 포함된 병명을 사용하지 말라는 권고에 따라 '신종코로나바이러스감염증'으로 불렸다. 그러다 WHO는 2020년 2월 11일 신종코로나바이러스감염증의 공식 명칭을 'COVID-19'로 정했다고 발표했는데, 여기서 'CO'는 코로나(corona), 'VI'는 바이러스(virus), 'D'는 질환(disease), '19'는 신종 코로나바이러스 발병이 처음 보고된 2019년을 의미한다. 한글 공식 명칭은 '코로나바이러스 감염증-19'(국문 약칭 : 코로나19)

(10) 코로나19 바이러스의 분류

- ① 유전자와 해당 유전자가 만드는 단백질에서의 아미노산 종류에 따라 S, V, G 등 3개 그룹(clade)으로 분류
- ② WHO가 운영하는 유전자 정보사이트(GISAID)는 약 3만 개에 이르는 SARS-CoV-2의 게놈 염기서열 중 9개를 '마커(표지)'로 삼고, 이 염기서열의 종류 조합을 기반으로 하여 S, V, L, G, GH, GR, 기타 등 7개로 코로나19 바이러스를 분류
- ③ GISAID는 2019년 말 중국 우한에서 처음 등장한 것으로 추정되는 SARS-CoV-2 중 하나를 'L'로 분류하고 참고 기준으로 삼았다. 이후 염기서열의 변화에 따라 S와 V가 등장했으며, 2020년 2월에는 G그룹이 등장했다. 그런데 이후 G그룹의 비중이 점차 증가하면서 GH와 GR로 세분화됐다.

: L → S, V → G → GH, GR

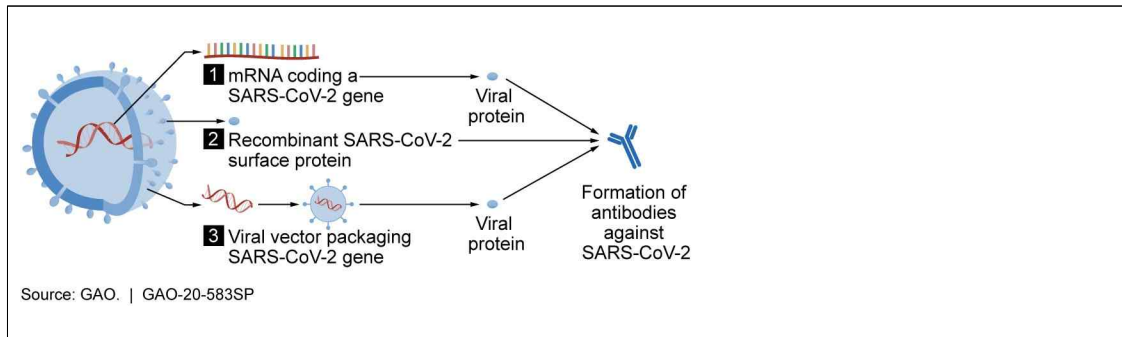
- ④ 코로나19 유행 초기에는 중국을 포함한 아시아 지역에서 주로 S, V 그룹이 확인
 - 국내 : 코로나19 발생 초기 중국 우한 교민 등으로부터 유입된 바이러스는 S그룹, 신천지 대구교회 중심으로 확산되던 것은 V그룹
 - 이후 유럽, 북미, 남미 등 전 세계로 확산되면서부터는 G, GR, GH 그룹이 주로 유행
 - G유형은 614번째 아미노산이 아스파르트산(D)에서 글리신(G)으로 바뀌는 변이가 일어남
 - 2020년 5월 서울 이태원 클럽을 중심으로 집단감염이 발생한 이후에 유행한 코로나19 바이러스의 대부분은 GH 유형

(11) 진단

- ① 코로나19 발생 초기에는 판 코로나바이러스 검사법(Conventional PCR)과 염기서열분석 일치 여부를 통한 확진 검사를 진행했다. 이는 의심환자에 대해 코로나바이러스 게열인지 여부(판코로나 검사법)를 확인한 뒤 양성반응이 나오면 환자 검체에서 나온 바이러스의 유전자 염기서열을 분석해 검사를 진행하는 것으로, 약 1~2일이 소요
- ② 코로나19만을 타깃으로 하는 새 검사법인 'RT-PCR(실시간 유전자 증폭)' 개발
 - 코로나바이러스 전체 게열이 아닌 코로나19를 특정해 진단할 수 있는 '시약 키트'
 - 검사 6시간 이내 결과를 확인할 수 있다.
 - ▷ 항체 진단키트 : 검사자의 혈액 속에 들어있는 여러 항체들을 분리한 후 이 중 코로나19 바이러스 감염 시 만들어지는 항체도 들어있는지 확인하는 방식 (검사시간 15분 내외)
 - ▷ 항원 진단키트 : 코로나19 바이러스의 항원을 검출해 30분 내 감염 여부를 확인

(12) 치료

- ① 미국 제약사 길리어드사이언스가 에볼라 치료제로 개발한 항바이러스제인 '베클루리주(성분명 렘데시비르)'가 코로나19 환자의 회복 기간을 줄였다는 연구결과가 발표되면서 코로나 19 치료제로 관심을 끌었다. 렘데시비르는 폐렴이 있으면서 산소치료가 필요한 중증 코로나19 환자에게 우선 투약된다. 구체적으로 투약을 받으려면 ▲흉부엑스선 또는 CT상 폐렴 소견 ▲산소포화도가 94% 이하로 떨어진 상태 ▲산소치료를 하는 환자 ▲증상 발생 후 10일이 지나지 않은 환자 등 4가지 조건을 모두 충족해야 한다.
- ② 임상 시험 중인 대부분의 백신은 COVID-19 감염 시 주요 항원인 바이러스의 스파이크 단백질에 초점을 맞추고 있다. 개발 중인 백신 Platforms은 nucleic acid technologies (RNA and DNA), non-replicating viral vectors, peptides, recombinant proteins, live attenuated viruses, inactivated viruses를 포함하고 있다.



③ 임상시험 단계

· phase I trials(임상 1상)

- 소수(수십 명)의 건강한 지원자를 대상으로 하는데, 시험 질병의 위험도가 높은 경우 환자를 대상으로 수행하기도 함(ex. 항암제)
- 의약품 개발 단계에서 인간을 대상으로 하는 첫 시험으로 First In Human Trial(FIT/FTI)라고도 함
- 주요 목표
 - * 약물 사용으로 인해 중대한 안전상의 문제가 발생되지 않는지 확인
 - * 목표 신체 부위(타겟)로 약물이 도달하는지, 효능이 전달될 만큼 약물의 지속시간이 충분한지 확인
 - * 약물이 치료/예방적 가치를 제공하는지에 대한 일차적 근거 확보

· Phase II trials(임상 2상) : following success in Phase I

- 제 1상 임상시험의 결과가 성공적이라면 치료적 탐색 임상시험인 임상 2상을 수행
- 1상보다 많은 수(수백 명)의 후보 약물을 필요로 하는 환자들을 대상으로 진행
- 주요 목표
 - * 질환 치료에 대한 유효성 판단
 - * 질환 예방에 대한 유효성 판단(지원자가 해당 질환을 앓고 있지 않은 경우)
 - * 약물의 적정 용량 및 용법 추정

· Phase III trials(임상 3상)

- 임상 2상이 성공적이라면 치료적 확증 임상시험인 제 3상 임상시험을 진행
- 임상 3상은 가장 규모가 큰 임상시험이자 허가의 핵심이 되는 시험으로, 유효성에 대한 추가 정보 및 확증적 자료를 확보하는 시험. 다수의 환자에서 시험약의 안전성과 유효성을 대조약과 비교, 검토하여 유효성을 확인하고 시판 시의 허가사항 라벨을 확정하기 위한 단계
- 통계적 타당성 확보를 위해서 필요한 피험자 수가 많아 다국가, 다기관 연구로 수행되는 경우가 많다. 다양한 국가의 수백 또는 수천 명의 지원 환자를 대상으로 한다.
- 주요 목표
 - * 신약 또는 백신 사용 환자 대상 안전성 및 유효성 검사
 - * 효과적인 용량 및 용법 확인
 - * 부작용 또는 치료제가 특정 상태의 사람들에게는 사용불가인 이유 확인(금기사항 확립)
 - * 약물 또는 백신의 이점에 대한 정보 수립 및 위험요소 대조
 - * 기존 치료 요법과의 결과 대조

- phase IV trials(임상 4상)
 - 임상 3상을 거쳐 신약 승인(NDA: New Drug Approval) 후에 시행되는 임상연구
 - 시판약물의 사용 중 발견되는 특수 약리작용 연구, 약물사용이 이환률/사망률 등에 미치는 효과 검토를 위한 장기간의 대규모 추적연구, 임상 3상의 자료를 보완하는 추가 연구 (흔하지 않은 부작용 등), 약물경제학적 효과 추적
 - 이미 승인된 약물이지만 실제 시판 후 부작용이 발견되어 회수되는 사례들 (ex. Valdecixib : 관절염 적응증으로 2001년 시판되었으나 심근경색증 부작용이 발견되어 회수) 이 있어 시판 후 약물에 대한 조사도 임상시험만큼 중요

④ 백신 개발 현황(임상 3상)

백신 후보(개발사)	기술
BNT162b2 (<u>BioNTech</u> , Fosun Pharma, <u>Pfizer</u>)	<u>mRNA</u>
AZD1222 (University of Oxford, <u>AstraZeneca</u>)	Modified chimp adenovirus vector (ChAdOx1)
Ad5-nCoV (CanSinoBIO, Beijing Institute of Biotechnology of the Academy of Military Medical Sciences, NPO Petrovax)	Recombinant adenovirus type 5 vector
Unnamed (Sinopharm: Beijing Institute of Biological Products, Wuhan Institute of Biological Products)	Inactivated SARS-CoV-2
CoronaVac (Sinovac)	Inactivated SARS-CoV-2
Gam-COVID-Vac (Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology; trade name: Sputnik V)	Non-replicating viral vector
mRNA-1273 (<u>Moderna</u> , NIAID, BARDA)	Lipid nanoparticle dispersion containing <u>mRNA</u>
Ad26.COV2.S (Janssen Pharmaceutica (Johnson & Johnson), BIDMC)	Non-replicating viral vector

● 화이자, 모더나 : mRNA 기반

mRNA가 코로나 바이러스 표면 스파이크 단백질을 만들어 체내에서 면역 반응이 일어나 항체를 생성하도록 설계됐다. 이는 기존 방식과 다르다. 지금까지 예방 백신은 바이러스 일부를 항원으로 직접 체내에 주입하고, 이에 저항하는 항체가 만들어지는 방식이었다. 소량의 바이러스를 투입해 면역 체계가 이뤄지도록 유도한 것이다. 그러나 화이자와 모더나 백신은 이와 달리 유전자를 주입해 항원을 만들고, 이것이 다시 항체 생성으로 이어지게 하는 방식이다. mRNA 백신은 상대적으로 제조가 쉽고 개발 기간도 짧다. 바이러스를 직접 주입하는 게 아니어서 안전성도 높은 것으로 알려져 있다. 하지만 상용화된 적이 아직 없어 전문가들은 지나친 낙관은 이르다고 말한다.

아데노바이러스 벡터

- 아데노바이러스 : 외피가 없는 선형의 이중가닥 DNA 바이러스

– DNA 양끝의 ITR(Inverted terminal repeat) 서열만 남기고 중간에 외래 유전자를 삽입해서 인체에 감염하면, DNA가 표적세포의 핵으로 들어가서 외래 유전자를 발현함

- 장점 : 8 kb까지 큰 외래 유전자를 넣을 수 있고 감염율도 높음
분열하는 세포와 분열을 멈춘 세포 모두에 감염 가능함
- 단점 : 바이러스가 체내에서 면역 반응을 일으킬 수 있고, 외래 유전자가 표적세포의 염색체로 끼어들지 않기 때문에 급세 분해돼서 발현을 지속적으로 유지할 수 없음
정맥 주사를 하면 대부분 간으로 이동하기 때문에, 특정 기관을 치료하려면 그 기관에 직접 주사해서 감염을 유도해야 함

실시간(Real-time) PCR

- PCR로 매 사이클마다 증폭된 산물의 양을 확인해서, 처음 샘플에 들어 있던 DNA 양을 확인하는 실험법

(i) SYBR 그린 방법

- 형광을 띠는 삽입 물질인 SYBR 그린을 넣고 PCR을 진행함
- 매 사이클이 끝날 때마다 SYBR 그린의 이중가닥 DNA에 삽입돼서 형광을 나타냄
 - 이중가닥 DNA 양의 변화를 시간 경과에 따라 측정할 수 있음

