

SARS – Cov 2

- CZARNY ŁABĘDŹ

The Black Swan

The impact of highly improbable (Taleb N.N. 2007)

Nieprzewidywalne zdarzenie o ogromnym wpływie na rzeczywistość

Zygmunt Pejsak, Kazimierz Tarasiuk

Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej
Uniwersytet Jagielloński – Uniwersytet Rolniczy

KWIECIEŃ, 2020



Czarny łabędź

Przez wieki ludzie byli przekonani, że istnieją tylko białe łabędzie, po odkryciu Australii okazało się, że są również czarne

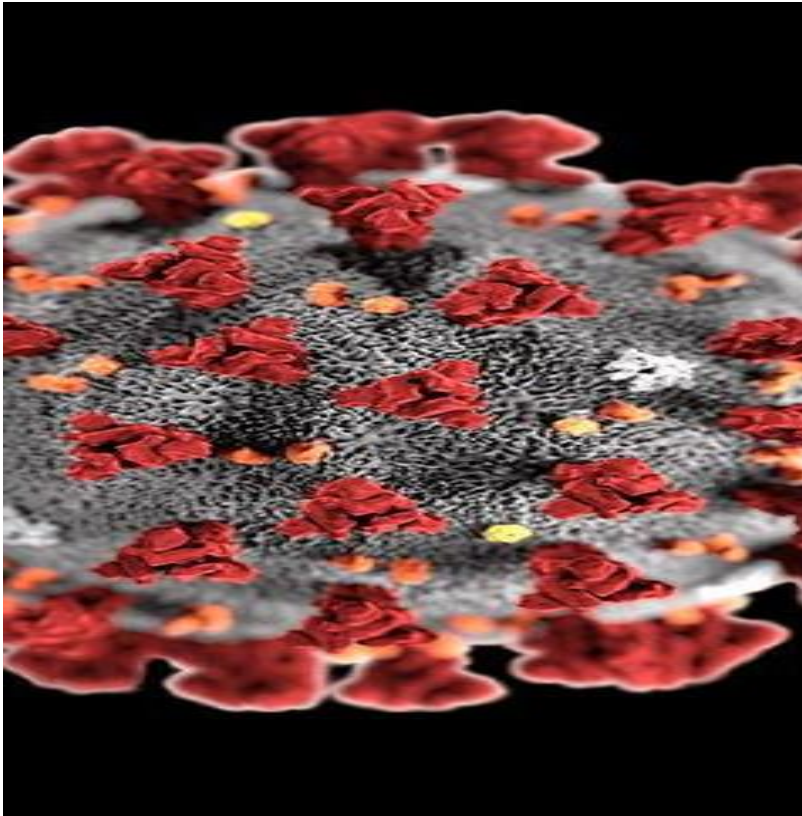


Jeśli do tej pory widzieliśmy wyłącznie białe łabędzie i ani jednego czarnego, to wcale nie znaczy, że czarne nie istnieją.

SARS – Cov -2 jest nowym czarnym łabędziem dla ludzi.

New England Journal of Medicine (24.01.2020.)

„Nowa dekada nowy koronawirus”



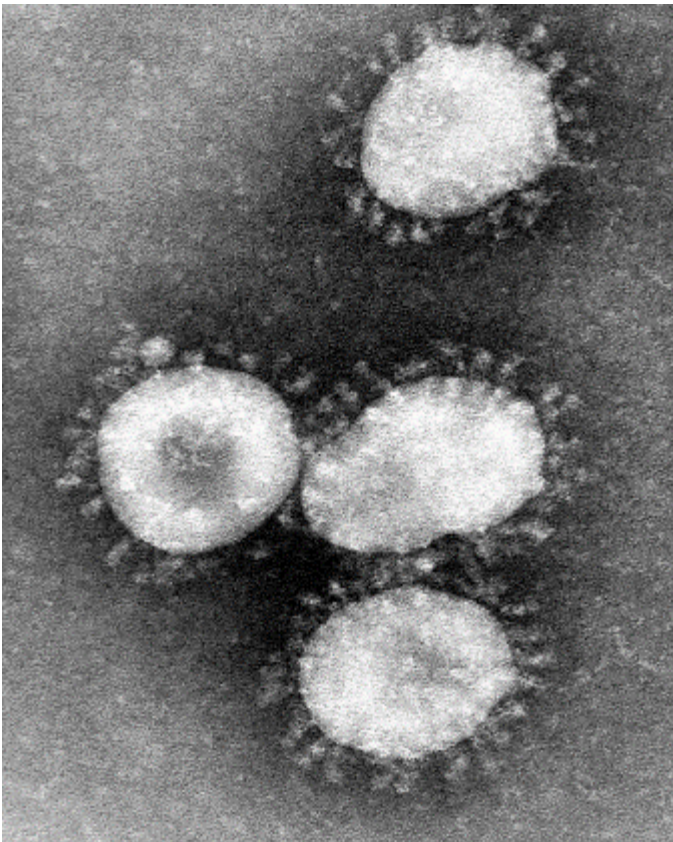
mniej więcej co 10 lat
pojawia się nowy,
zoonotyczny
koronawirus, który
przekracza bariery
gatunkowe, stając się
przyczyną zachorowań
ludzi

Koronawirusy - systematyka

- Koronawirusy zwierząt i ludzi należą do podrodziny *Coronaviridae*, rząd *Nidovirales*.
- Rozróżnia się cztery rodzaje koronawirusów: alfa-, beta-, delta-, gamma.
- Koronawirusy ludzi należą do alfa- i beta-koronawirusów.

Koronawirusy - właściwości biologiczne

Koronawirus (łac. *corona* – korona)

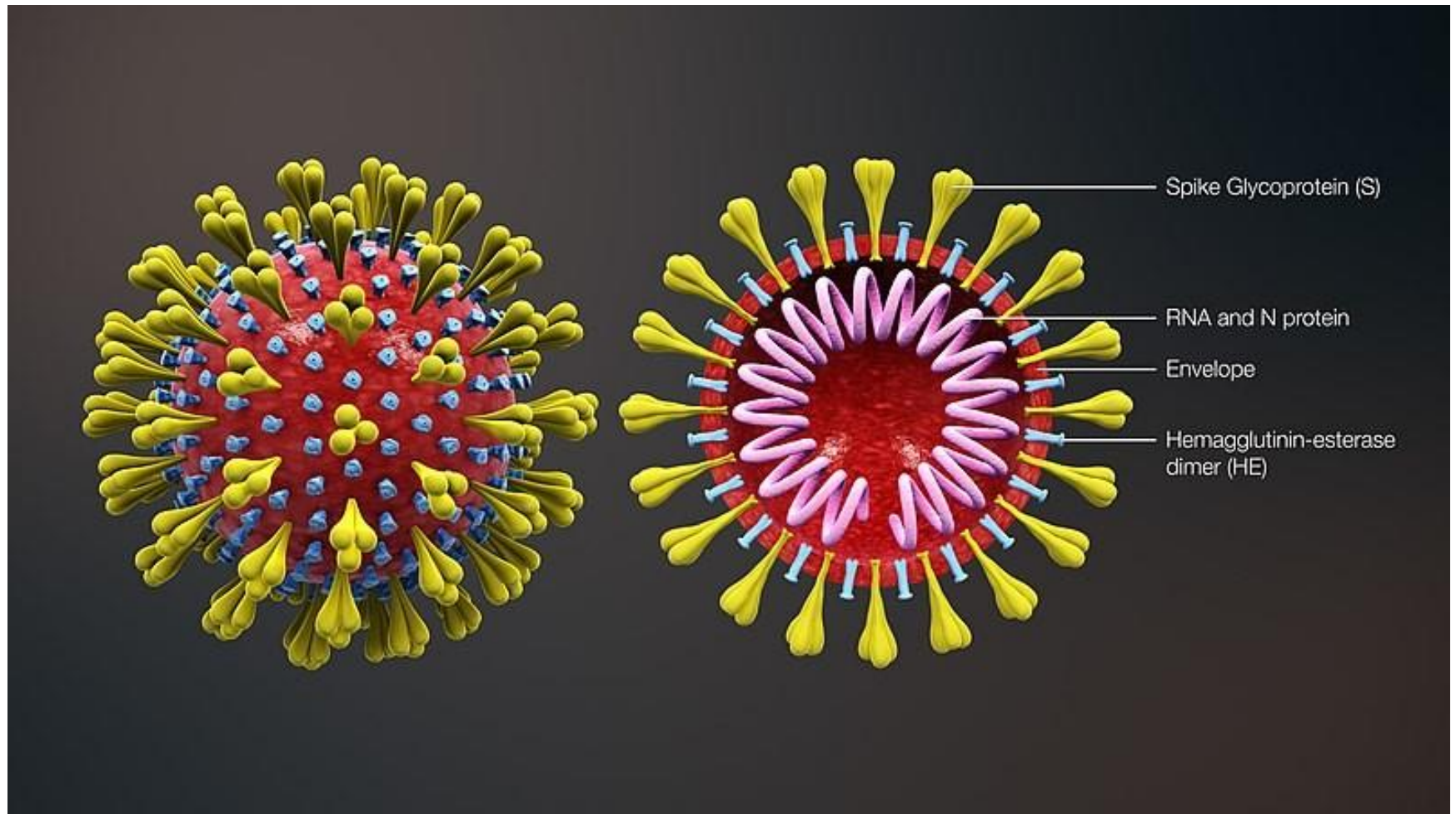


W mikroskopie elektronowym na powierzchni wirionów zauważa się zakończone kuliście wypustki przypominające koronę słoneczną.

Koronawirusy - właściwości biologiczne

- Charakteryzują się obecnością ostłonki.
- Genom stanowi pojedynczą, dodatnio spolaryzowaną nić RNA.
- Jeden z największych genomów wśród wirusów RNA.
- Wysoka zmienność sekwencji genomu decyduje o powstawaniu różnych wariantów wirusów oraz zmianach tropizmu komórkowego.

Koronawirusy - właściwości biologiczne



Koronawirusy - właściwości biologiczne

- Koronawirusy można izolować, wykorzystując różne linie komórkowe.
- Każdy koronawirus wykazuje powinowactwo do określonej linii komórek.
- Układ immunologiczny – dość dobrze odpowiada (reaguje) na zakażenie koronawirusami.

Koronawirusy - właściwości biologiczne

Tylko koronawirusy nietoperzy posiadają właściwości zoonotyczne



Koronawirusy są chorobotwórcze wyłącznie dla określonych gatunków zwierząt.

Nie stwierdzono by przekraczały granice międzygatunkowe.

Właściwości biologiczne - patogeneza

Zakażając gospodarza, koronawirusy w fazie adsorpcji wykorzystują różne receptory komórkowe zlokalizowane najczęściej na komórkach nabłonka jelit (np. TGEV) lub komórkach płuc (np. PRCV, SARS – Cov, SARS –Cov -2)

- **SARS – CoV** wykorzystuje receptor ludzkiej konwertazy angiotensyny 2 (ACE2).
- **MERS –CoV** wykorzystuje receptor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4).
- **PEDV** (wirus epidemicznej biegunki świń) – wykorzystuje receptor, aminopeptydazy N (APN).

Właściwości biologiczne - patogeneza

Wirus SARS – CoV zakaża urzęsione komórki nabłonkowe górnych i dolnych dróg oddechowych.



Wysoka patogenność koronawirusów wynika z faktu, że uszkodzenia tkanki płucnej powodowane są nie tylko przez replikację wirusa, ale także przez indukcję odpowiedzi immunologicznej i/lub zaburzenia szlaków odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy.

Właściwości biologiczne - patogeneza

- Podstawowym „czynnikiem” zakaźności wirusa SARS-Cov-2 jest proteaza, która warunkuje wiązanie się tego enzymu z komórkami ludzkimi.
- Zakłada się, że zablokowanie proteazy przez specyficzny inhibitor, zahamuje zjadliwość SARS-Cov-2, nie czyniąc szkód dla makroorganizmu człowieka.

Właściwości biologiczne - patogeneza

- Choroba zaczyna się w układzie oddechowym – w płucach; wirus SARS -CoV-2 łączy się z receptorem ACE2, występującym w komórkach nabłonkowych pęcherzyków płucnych.
- SARS-CoV-2 ma możliwość łączenia się z receptorem ACE2 u człowieka, występującym także w komórkach nabłonkowych jelita cienkiego, a nawet serca, nerek i jąder.

Właściwości biologiczne - patogeneza

- Umieszczenie wirusa SARS-CoV-2 w płucach, poprzez połączenie z białkiem ACE2, powoduje objawy ostrej niewydolności oddechowej w wyniku śródmiąższowego zapalenia płuc (stan biochemiczno – immunologiczny zbliżony do sepsy).
- Rzadko obserwuje się objawy jelitowe w przypadku połączenia się wirusa z białkiem ACE2, występującym na nabłonku jelit cienkich.

Historia koronawirusów w weterynarii

Od około 70 lat koronawirusy były i są przyczyną groźnych i kosztownych chorób zwierząt



Po raz pierwszy opisano TGE w roku 1946 (Doyle i Hutchings). Czynnikiem etiologicznym TGE jest koronawirus.

Szczepionkę przeciwko TGE u świń opracowano w roku 1969; szczepionka nie była w pełni efektywna (Wood).

Historia koronawirusów w weterynarii

Najważniejsze choroby zwierząt, których czynnikiem etiologicznym były koronawirusy:

- Wirusowe zapalenie żołądka i jelit świń (TGE)
- Biegunka epidemiczna prosiąt (PED)
- Zakaźne zapalenie oskrzeli drobiu (IBV)
- Koronawiroza indyków (TuCo)
- Zakaźne zapalenie otrzewnej kotów (FIP)
- Koronawirusowe zapalenie jelit kotów (FEC)
- Koronawiroza psów (CCV)
- Koronawiroza koni (EcoV)
- Koronawiroza cieląt (CDCV)
- Koronawiroza (pomór) królików (RbCV)
(zdiagnozowana po raz pierwszy w 1961)

Historia koronawirusów w weterynarii

Koronawirusy wykazują różnoraki tropizm u różnych gatunków zwierząt

- TGE i PED - tropizm do komórek nabłonka jelit.
- PRCV (*porcine respiratory corona virus*), w zasadzie nie patogenny dla świń, wykazuje tropizm do komórek płuc i innych komórek układu oddechowego świń.

Historia koronawirusów w weterynarii

Różna wrażliwość poszczególnych gatunków zwierząt;
zdecydowanie różne skutki infekcji

- w zależności od wieku danego gatunku zwierząt

- U świń najpoważniejsze konsekwencje zakażeń koronawirusowych dotyczą zwierząt młodych – prosiąt oseków (100% śmiertelność). Tuczniaki i lochy także ulegają zakażeniu; niski wskaźnik padnięć - około 1%.
- W przypadku koni groźne konsekwencje zakażeń koronawirusowych dotyczą zwierząt powyżej 2 roku życia; źrebięta są mało wrażliwe na infekcję.

Nowa historia koronawirusów - w weterynarii (mało znana)

- W 2016 r w Chinach w prowincji w której zlokalizowany jest WUHAN stwierdzono **masowe zachorowania i padnięcia świń z objawami biegunki.**



- Wykazano, że przyczyną zachorowań i padnięć był, nieznany koronawirus (wirus ostrej biegunki świń SADS –CoV). Genom tego wirusa jest w 96-98% zgodny z genomem koronawirusa izolowanego od **nietoperzy podkowiastych**, które są rezerwuarem SARS CoV.
- Wykazano podobieństwo między epidemią SADS i SARS w kontekście geograficznym, czasowym i etiologicznym.

(Nature 2018,556,225-258)

Historia koronawirusów - w medycynie ludzkiej

- Przed rokiem 2002. koronawirusy nie stanowiły problemu w medycynie ludzkiej; wywoływały jedynie łagodne przeziębienia, które bez leczenia ustępowały po kilku dniach.
- Epidemiolodzy uważają, że koronawirusy współuczestniczą, w około 20-30% łagodnych zakażeń górnych dróg oddechowych.

Historia koronawirusów – w medycynie ludzkiej

- Pierwszy ludzki koronawirus - **B8 14** został wyizolowany w 1962 r. od dziecka z objawami przeziębienia.
- Wirus ten wywoływał łagodnie przebiegający nieżyt błony śluzowej nosa i kaszel.

Nowa historia koronawirusów – w medycynie ludzkiej

- 2002 – **SARS – CoV** ciężki, ostry zespół niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome - coronavirus); w Polsce nigdy nie stwierdzono.
- 2012 – **MERS –CoV** - koronawirus bliskowschodniego zespołu oddechowego (Middle East respiratory syndrome - coronavirus); w Polsce nigdy nie stwierdzono.
- Koniec 2019 - **SARS – CoV – 2** – COVID – 19 – nasilone objawy ze strony układu oddechowego (WUHAN).

Nowa historia koronawirusów – w medycynie ludzkiej

2002 – SARS – CoV - czynnik etiologiczny ciężkiego ostrego zespołu niewydolności oddechowej



Pierwotnym rezerwuarem czynnika etiologicznego SARS były nietoperze; pośrednimi rezerwuarami były prawdopodobnie ssaki: łaskuny i jenoty.

Nowa historia koronawirusów – w medycynie ludzkiej

MERS –CoV pojawił się w roku 2012 w Arabii Saudyjskiej, później w Katarze i Jordanii. Rozprzestrzenił się na 27 krajów. W Europie 13 przypadków MERS.



MERS – CoV - naturalnym gospodarzem są nietoperze.

Pośrednim gospodarzem - wielbłądy od których zakażali się ludzie (wydaliny lub kontakt z zanieczyszczonymi MERS -CoV tkankami wielbłądów).

Zakażenie między ludźmi było możliwe jednak bardzo trudne (wymagany długi kontakt osoby zakażonej z wrażliwą).

Nowa historia koronawirusów – w medycynie ludzkiej

MERS, SARS, COVID-19 – zoonozy



By doszło do zakażenia ludzi konieczne było przełamanie bariery międzygatunkowej.

COVID 19

- Według oficjalnych danych w grudniu 2019 w 11 – milionowym WUHAN pojawiły się zachorowania z objawami niewydolności oddechowej i zapaleniem płuc u ludzi pracujących na targowiskach, w sektorach z owocami morza oraz innymi zwierzętami.
- Na początku 2020 na podstawie danych z sekwencjonowania genomu wirusa izolowanego od dotkniętych chorobą ludzi stwierdzono, że jest on b. podobny do SARS –CoV.

COVID 19



COVID 19

Dowiedziano, że izolowany od chorych ludzi SARS CoV2 (*severe acute respiratory syndrome –coronavirus 2*) – *Betacoronavirus* namnaża się w hodowli pierwotnej ludzkich komórek nabłonkowych dużo lepiej niż SARS – CoV i MERS –CoV.



Jest wysoce prawdopodobnym, że nietoperze są pierwotnym rezerwuarem **SARS –CoV – 2**; jest niemal pewnym, że rezerwuarem pośrednim były łuskowce.

Czynnik etiologiczny COVID-19 (SARS CoV 2)

- **SARS –CoV - 2** jest wysoce zakaźnym i zaraźliwym oraz prawdopodobnie najbardziej patogennym z koronawirusów krążących dotychczas w populacji ludzi.
- Za zjadliwość SARS-CoV-2 odpowiada specyficzne białko. Białko to (K.Pyrć,UJ) jest w stanie reagować z poszukiwanymi cząsteczkami makroorganizmu ludzkiego, dzięki czemu będzie, być może, możliwe opracowanie szybkiego testu wykrywającego ten wirus (Centrum Biotechnologii UJ, Kraków)

COVID – 19 epidemiologia

- Zakażenie SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się między ludźmi przede wszystkim drogą aerogenną (kropelkową, aerozolową).
- Prawdopodobne jest także siewstwo wirusa wraz z wydaliniami.
- Okres inkubacji choroby trwa średnio około 3-7 dni. Według opinii niektórych specjalistów chińskich czas ten może wydłużyć się nawet do 20 dni.
- Znaczny (do 50%) odsetek osób zainfekowanych nie wykazuje objawów klinicznych choroby.

(Handbook of COVID -19. Prevention and Treatment, Liang T, 2020)

COVID – 19 epidemiologia

- Biorąc pod uwagę okres wylęgania choroby można stwierdzić, że najbardziej niebezpieczne są osoby zakażone nie wykazujące objawów chorobowych i będące w okresie inkubacji choroby, siejące wirusa na krótko przed wystąpieniem objawów klinicznych.
- W tym czasie „wysiewają” szczególnie duże ilości wirusa, niebezpiecznego – przede wszystkim dla ludzi starszych (hipotetycznie o obniżonej odporności) oraz osób chorych i przyjmujących leki immunosupresyjne.

COVID – 19 konsekwencje

- Zgodnie z opinią prezentowaną przez ekspertów WHO średni wskaźnik śmiertelności w przebiegu COVID-19 wynosi około 3,0 %.
- Eksperci z krajów zachodnioeuropejskich sugerują, że wskaźnik ten jest wyraźnie niższy.
- Wydaje się, że wysokość wskaźnika śmiertelności zależy w znacznym stopniu od poziomu zabezpieczenia medycznego kraju, w którym choroba występuje.

COVID – 19 epidemiologia

Przeżywalność wirusa

- Zabija go działanie wysokiej temperatury.
W temperaturze 60⁰ C ginie po 10 minutach.
- Fakt przeżywania i namnażania się wirusa w organizmie człowieka, u którego w.c.c. wynosi 36,6⁰C wskazuje, że nawet temperatury letnie nie są dla niego groźne.
- Dłuższej przeżywalności wirusa poza organizmem człowieka sprzyja wysoka wilgotność i niska temperatura.

COVID – 19 epidemiologia

- Wirus może przeżyć na papierze około 9 godzin, na kartonie – 3 dni, natomiast na powierzchni plastiku do około 9 dni.
- SARS-CoV-2, wrażliwy jest na działanie promieni ultrafioletowych emitowanych przez słońce. Promienie szybko niszczą materiał genetyczny wirusa, czego skutkiem jest jego inaktywacja.
- Większość epidemii związanych z koronawirusami płucnymi u ssaków kończyła się w maju – czerwcu.

COVID – 19 epidemiologia

- Okres siewstwa wirusa – drogą aerogenną (kropelkową) trwa do około 8 dnia po infekcji.
- Siewstwo może się, w niektórych sytuacjach, przedłużyć do 11 dnia po infekcji.
- Według badaczy chińskich siewstwo wirusa może utrzymywać się nawet do 20 dni po zakażeniu.
- Siewcami chorobotwórczego wirusa mogą być osoby przechodzące zakażenie bezobjawowo.

(Handbook of COVID -19. Prevention and Treatment, Liang T, 2020)

COVID – 19 epidemiologia

- Kropelki aerozolu z wirusem SARS-CoV-2 mogą drogą kaszlu lub kichania przenosić się na odległość do 2 metrów.
- W USA w warunkach eksperymentalnych wykazano, że kropelki aerozolu mogą być przenoszone na odległość 4,5 m.

COVID – 19 epidemiologia

- Zakaźne cząsteczki wirusa SARS –CoV – 2 mogą przeżyć, w optymalnych warunkach, w powietrzu do 3 godzin.
- Wirus może być siany – w niewielkich ilościach - również z moczem i kałem.

COVID – 19 epidemiologia

- Dzieci do lat 9-ciu w zasadzie nie ulegają infekcji.
- Mała wrażliwość na infekcję może być efektem niewysokiej liczby receptorów ACE2, umożliwiającym skuteczne zakażenie tym wirusem lub posiadaniem wysokiej odporności naturalnej.
- Badacze chińscy uważają, że dzieci także ulegają zakażeniu, ale na ogół przechodzą chorobę w sposób łagodny wręcz bezobjawowy.
- Mogą jednak, same nie chorując, być siewcami wirusa. To samo dotyczy młodzieży. (*Handbook of COVID -19. Prevention and Treatment, Liang T, 2020*).

COVID – 19 epidemiologia

Nie ma wątpliwości, że główną drogą szerzenia się choroby jest droga kropelkowa

- SARS-CoV-2 z zanieczyszczonego środowiska (klamki, monety, banknoty, przyciski, uchwyty wózków w sklepach), może być przeniesiony przez ręce na spojówkę oka, błonę śluzową nosa czy jamy ustnej.
- Stąd konieczność jak najczęstszego mycia rąk i unikania kontaktu rąk z błonami śluzowymi okolicy twarzy.
- Według EFSA nie ma przesłanek by uważać, że omawiany koronawirus rozprzestrzenia się przez konsumpcję żywności.

COVID – 19 objawy kliniczne

- Objawy kliniczne choroby pojawiają się zazwyczaj 3-7 dni po zakażeniu.
- Symptomy choroby nie są charakterystyczne.
- U większości zainfekowanych osób przypominają klasyczne przeziębienie, charakterystyczny jest suchy kaszel, a u części chorych obserwuje się objawy ze strony układu nerwowego oraz utratę węchu.
- Objawy kliniczne są zróżnicowane, zależą przede wszystkim od dawki zakaźnej wirusa oraz sprawności immunologicznej zainfekowanego organizmu.
- Im silniejszy organizm, tym słabiej wyrażone objawy kliniczne choroby.

COVID – 19 objawy kliniczne

Ludzie starsi i osoby chorujące na choroby przewlekłe
np: nadciśnienie, choroby serca i cukrzycę narażeni są
na ciężki przebieg choroby



COVID – 19 objawy kliniczne

Trzy stadia choroby

1. Zazwyczaj rozpoczyna się od postaci łagodnej, przypominającej typowe przeziębienie, w trakcie którego obserwuje się niewielki wzrost w.c. - powyżej 38 stopni C; mogą towarzyszyć temu zmęczenie oraz objawy suchego kaszlu.
2. Niektórzy chorzy odczuwają charakterystyczne dla grypy bóle mięśni i głowy, a nawet biegunkę.
3. W późniejszym okresie schorzenie może przekształcić się w zagrażające życiu zapalenie płuc.

COVID – 19 objawy kliniczne

- Przy rozwoju niepomyślnym po około tygodniu, u stosunkowo niedużego odsetka zakażonych, rozwija się ciężkie zapalenie płuc z zespołem ostrej niewydolności oddechowej, która może wymagać hospitalizacji w celu podtrzymania funkcji życiowych.
- Przyczyną zejścia śmiertelnego może być nadmierna reakcja organizmu na zakażenia, czyli tak zwany „sztorm cytokinowy”, prowadzący do objawów wysokiej gorączki i trwałego uszkodzenia ważnych narządów organizmu.

COVID – 19 objawy kliniczne

- Czas między wystąpieniem pierwszych objawów, a wyzdrowieniem wynosi około 20 dni. Przy każdej z postaci choroby - siewstwo wirusa.
- Odporność pozakaźna pojawia się po około 7-14 dniach od infekcji.
- Odporność związana z niektórymi elementami układu immunologicznego może pojawić się już po 1-3 dniach.

COVID – 19 prognoza

Mając na uwadze to, co zdarzyło się w przypadku opisanej na wstępie choroby wywoływanej u świń przez *deltakoronavirus* - TGEV, jest prawdopodobne, że może dojść do korzystnej z punktu widzenia szerzenia się choroby, zmienności – w kierunku zmniejszenia zaraźliwości i patogenności SARS-CoV-2 i tym sposobem może stać się on zdecydowanie mniej chorobotwórczy.

COVID – 19 prognoza

Zjawisko gwałtownego rozprzestrzeniania się, a później zaniku szerzenia się zakażeń alfakoronawirusem, zanotowano podczas ostatniej epidemii PED u świń w USA, czy też występujących u ludzi kilkanaście lat temu SARS czy MERS.

COVID – 19 prognoza

Zdaniem ekspertów, wygaszaniu epidemii sprzyjać będzie rosnący dynamicznie, z każdym tygodniem, odsetek osób z odpornością po zakaźną; można przypuszczać, że przede wszystkim będzie to dotyczyć ludzi, którzy przechorowali zakażenie bezobjawowo.

Przyjmuje się, że zakażeniu, najczęściej bezobjawowemu, ulegnie od 60%-70% populacji.

Wysoki poziom „odporności populacyjnej” może doprowadzić do przerwania łańcucha chorobowego.

COVID – 19 prognoza

- Wysoki wskaźnik odporności populacyjnej może być również wynikiem masowych szczepień przeciwko COVID -19.
- Jest bardzo prawdopodobne, że skuteczna szczepionka będzie dostępna w ciągu najbliższych 24 miesięcy.
- Badania nad szczepionką prowadzone są w kilku ośrodkach naukowych (USA, Niemcy, Australia, Wielka Brytania).
- W Wielkiej Brytanii prace są już w fazie badań na zwierzętach (świniach); wyniki doświadczeń prowadzonych m. innymi w Instytucie w Pirbright (UK) są optymistyczne; świnie wytwarzają przeciwciała, neutralizujące SARS – CoV – 2.

COVID – 19 - szczepionka

- Przełomem w badaniach nad uzyskaniem szczepionki było wykazanie u ludzi zakażonych SARS-CoV -2, że odpowiedzią na zakażenie jest klasyczna reakcja układu odpornościowego.
- Oznacza to, że po zakażeniu SARS-CoV-2 aktywowane są mechanizmy i komórki, które w sposób klasyczny stymulują powstanie odporności.
- Komórkami tymi są: komórki wydzielające przeciwciała (ASC), aktywowane limfocyty CD8+ i CD4+, komórki pomocnicze T_H oraz przeciwciała humoralne IgM i IgG.

-

(K. Kędzierska, Nature Medicine, 2020.)

COVID – 19 szczepionka

- Zasadniczym składnikiem jednej z opracowywanych szczepionek (szczepionka typu mRNA) jest kwas rybonukleinowy (mRNA – czyli *messenger* RNA – z *ang.* informacyjny RNA).
- mRNA po wnikięciu do cytoplazmy komórki – ulega translacji – przetłumaczenie kolejności nukleotydów w mRNA - na kolejność aminokwasów w powstającym w komórce białku, które jest immunogenne - czyli zdolne do indukcji odporności swoistej.

(M. Fotin-Mleczek, 2019, firma CureVac)

COVID – 19 szczepionka

- Szczepionka mRNA nie wprowadza do organizmu wirusa tylko kwas nukleinowy z informacją, jakie białko mają same wytworzyć.
- Wytworzone przez immunizację biopreparatem mRNA białko będzie identyczne jak białko np. koronawirusa SARS – Cov -2.
- Białko to zostanie rozpoznane i zneutralizowane przez wytworzone przez organizm przeciwciała.
- Powstaną jednocześnie komórki pamięci immunologicznej, które w przypadku zakażenia terenowym szczepem SARS-Cov-2 - już nauczone – szybko rozpoznają białko tego koronawirusa i zniszczą go.

COVID – 19 prognoza

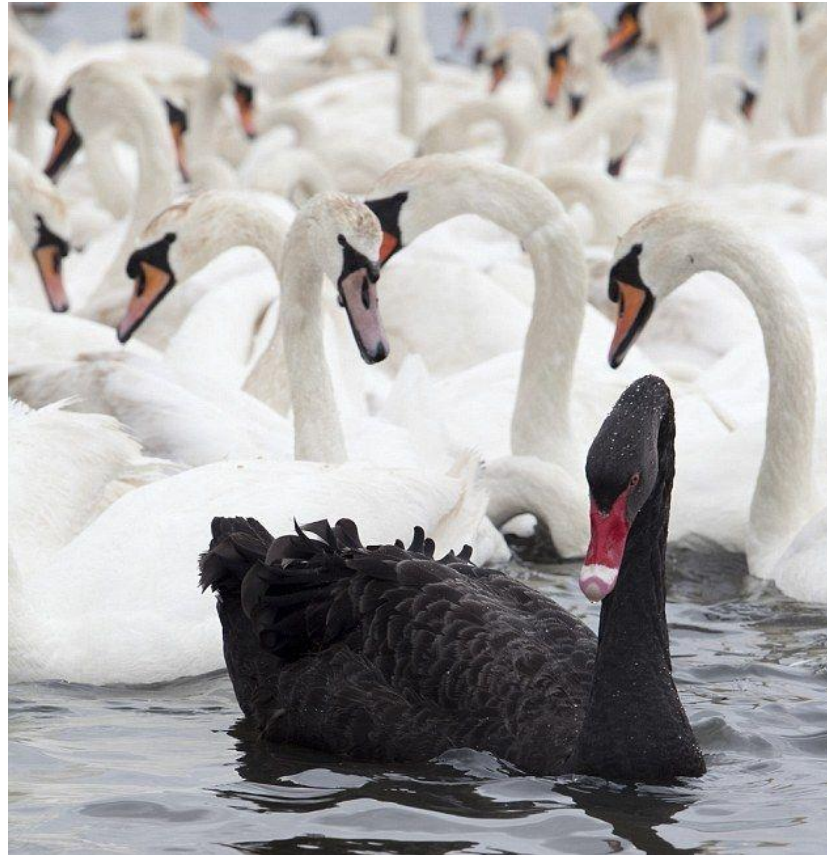
Byłoby wspaniale gdyby, podobnie jak miało to miejsce w przypadku PED w USA, uzyskanie szczepionki zbiegło się w czasie - w zasadzie - z samoistnym wygaszeniem się błyskawicznie szerzącej się pandemii COVID-19.



COVID – 19 - prognoza

- Doświadczenie weterynaryjne z koronawirusami zwierząt oraz z grypą zwierząt (ptaki, świnie, konie, etc) wskazują , że wirusy te nie ulegają całkowitemu zanikowi .
- Biorąc pod uwagę powyższe można wysunąć hipotezę, że SARS – Cov – 2 może stać się kolejnym endemicznym wirusem w populacji ludzi.
- Gdyby tak się stało, to tak jak w przypadku wcześniej wspomnianych chorób nawroty COVID-19 są prawdopodobne.

DZIĘKUJĘ



„Nie jesteśmy w stanie przewidzieć następnego czarnego łabędzia...”