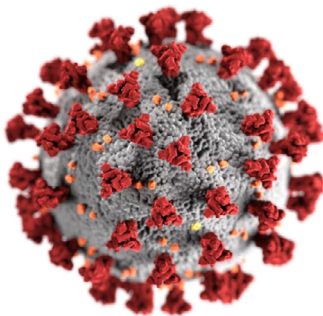


PAU dla SZKÓŁ

AKTUALNOŚCI COVID-19

(16 grudzień 2020)

Fale pandemii w Europie i nadzieje na szczepionki



Barbara Płytycz UJ, PAU

Wszystkie prezentowane tu dane liczbowe pochodzą z ogólnie dostępnych opracowań Ministerstwa Zdrowia.

Zalecane:

Duszyński J. et al. (2020) **Zrozumieć COVID-19**. Opracowanie Zespołu ds. COVID-19 przy Prezesie Polskiej Akademii Nauk. PAN, 14 września 2020.

Niniejsze opracowanie jest kontynuacją artykułu z kwartalnika „Wszechświat”:

Płytycz B. (2020) **Pod panowaniem koronawirusa**. Wszechświat, 121 (4-6): 92-101.
<http://pau.krakow.pl/index.php/pl/platforma-wymiany-naukowej-pau/wydzial-iv>

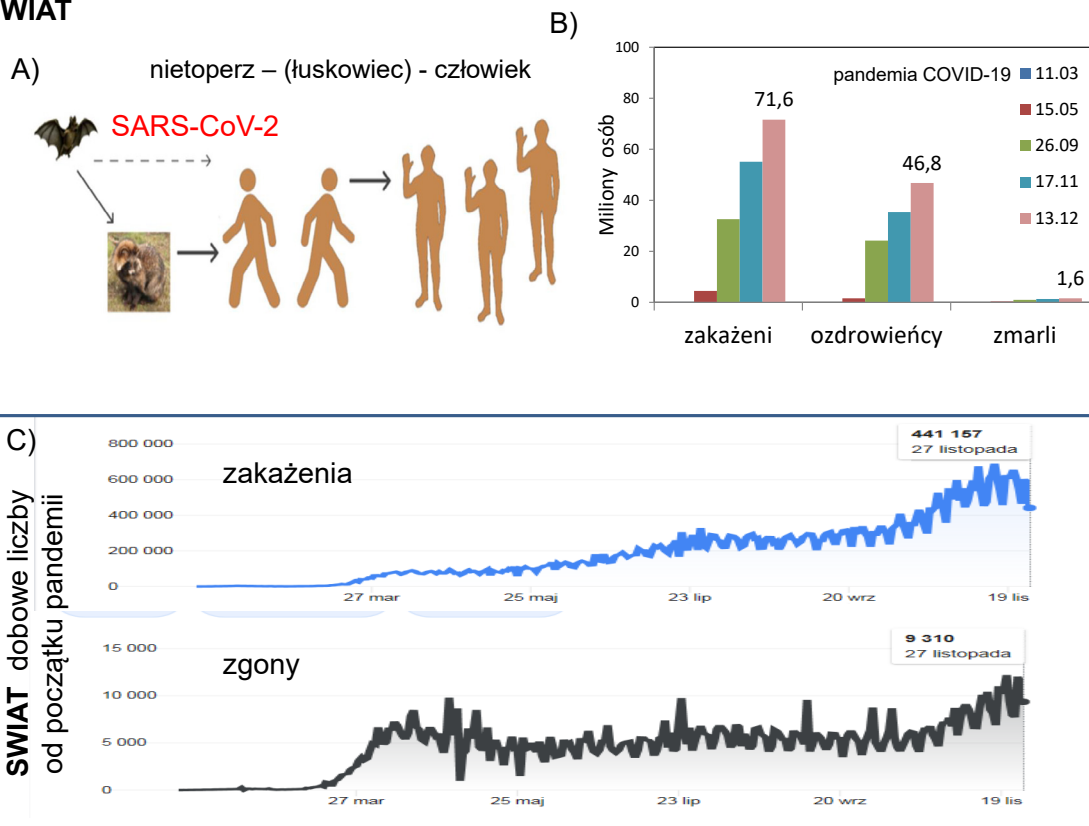
Płytycz B. (2020) **Druga fala pandemii w Polsce i nadzieje na szczepionki**.
Wszechświat, (4-6); (w druku)

Wcześniejsze opracowania Barbary Płytycz na temat pandemii COVID-19 można znaleźć na stronie Platformy Wymiany Naukowej PAU.

- „Nieporozumienia wokół testów na obecność koronawirusa SARS-CoV-2”
- „Pod panowaniem koronawirusa”
- „PANDEMIE: ospa, grypa, AIDS, COVID-19”

<http://pau.krakow.pl/index.php/pl/platforma-wymiany-naukowej-pau/wydzial-iv>

ŚWIAT



ŚWIAT

Wirusy to patogeny niezdolne do namnażania się poza komórką gospodarza. Po zmianie gospodarza (zwierzę – człowiek) mogą wywołać groźne choroby zakaźne.

Rezerwuarem koronawirusów w naturze są nietoperze; u człowieka wywołują przeziębienia, uprzednio spowodowały pandemie SARS i MERS, a obecnie COVID-19 (*CoronaVirus Disease 19*).

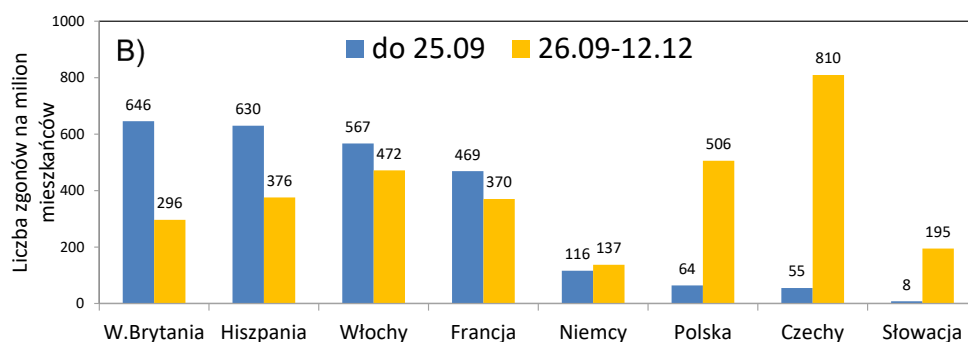
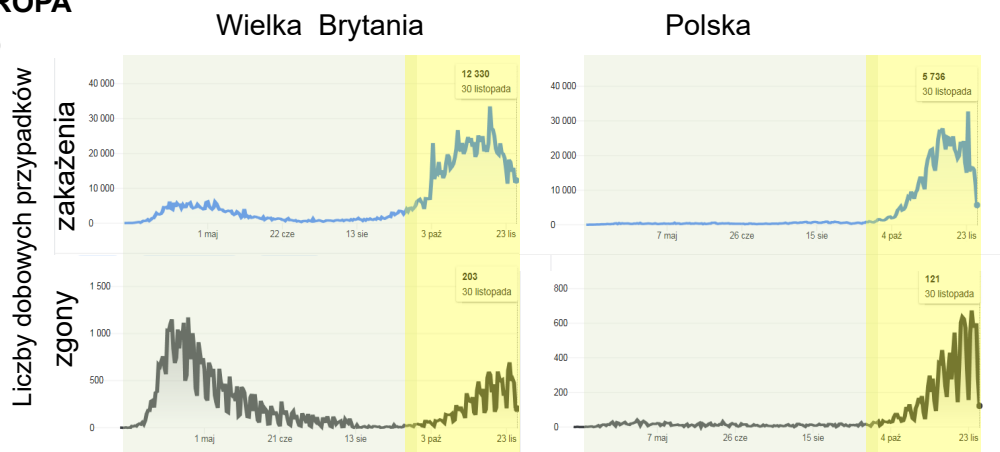
COVID-19 to ciężka choroba układu oddechowego wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory System CoronaVirus 2*), który rozprzestrzenił się drogą kropelkową, zatem ochroną przed zakażeniem są Maseczki, Higiena i utrzymywanie Dystansu (MHD).

Ognisko choroby pojawiło się w listopadzie 2019 najpierw w Wuhan (Chiny) i choroba szybko rozprzestrzeniła się na wszystkich kontynentach. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła stan pandemii 11 marca 2020.

Stale przybywa nowych zakażeń, ozdowień i zgonów. W połowie grudnia 2020 liczba zakażeń przekroczyła 71 milionów, ozdowień 46 milionów, a zgonów 1,6 miliona.

EUROPA

A)



DWIE FALE PANDEMII W EUROPIE: (dane do 13 grudnia 2020)

A) Wielka Brytania należy do krajów o dwóch wyraźnych falach pandemii COVID-19, wiosennej i jesiennej; w Polsce wyraźna jest tylko fala jesienna.

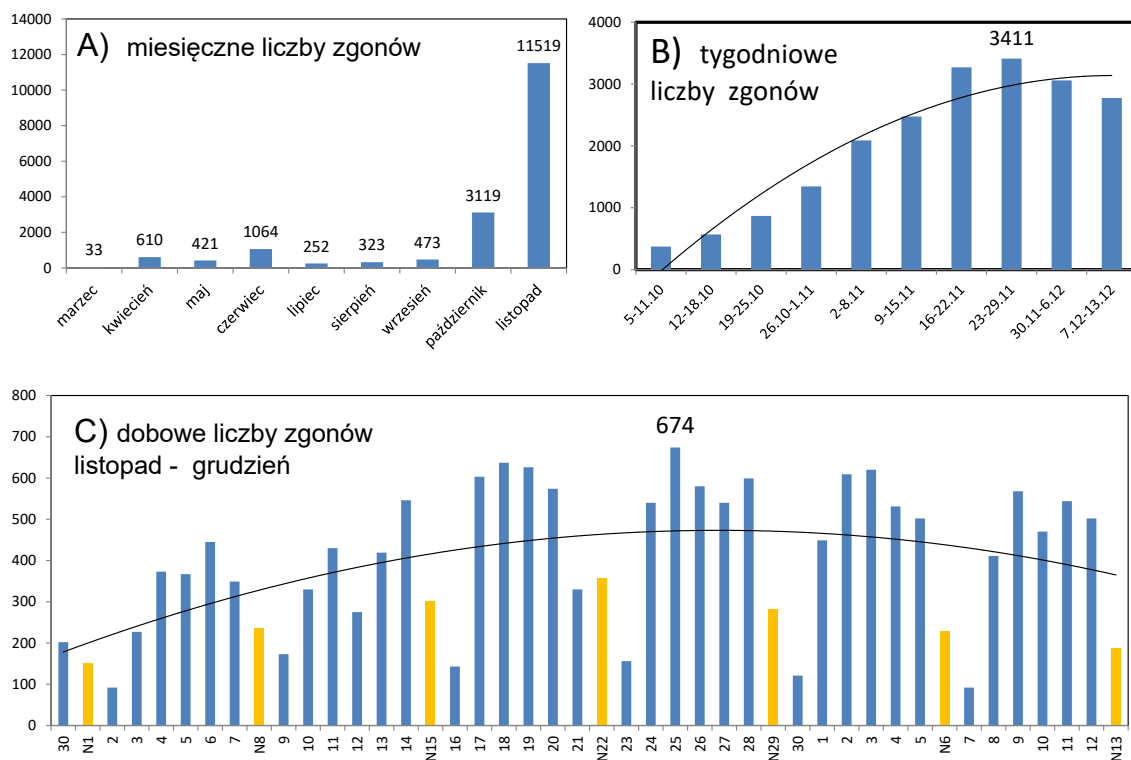
W Wielkiej Brytanii, liczba zdiagnozowanych przypadków zakażeń sięgała wiosną 6.000 dziennie, latem była bardzo niska, a jesienią przekraczała 30.000 dziennie. Liczba zgonów wiosną przekraczała 1.000 dziennie, a po letnim spadku wzrastała jesienią do ponad 500 przypadków na dobę. W Polsce, w okresie wiosenno-letnim liczba zakażeń i zgonów była relatywnie niska, lecz zaczęła gwałtownie wzrastać jesienią, zbliżając się do 30.000 zakażeń i przekraczając 600 zgonów na dobę.

B) PRZEBIEG PANDEMII W OŚMIU WYBRANYCH KRAJACH EUROPY mierzony liczbą zgonów na milion mieszkańców, do 13 grudnia 2020.

Liczba zgonów podczas wiosennej fali pandemii była największa w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, we Włoszech i we Francji, czyli w krajach o nasilonym ruchu turystycznym i wielkich międzynarodowych lotniskach; była stosunkowo niska w Niemczech, a bardzo niska w Polsce, Czechach i Słowacji (niebieskie słupki).

Sytuacja zmieniła się diametralnie w okresie jesiennym (żółte słupki). Do 13 grudnia liczba ofiar COVID-19 na milion mieszkańców była najwyższa w Czechach (810), niższa w Polsce (506), ale te liczby przewyższały dane dotyczące zmarłych jesienią we Włoszech (472), Hiszpanii (376), Francji (370) i Wielkiej Brytanii (296). Najmniejsze żniwo zebrała pandemia jesienią w Niemczech (137) i na Słowacji (195).

POLSKA



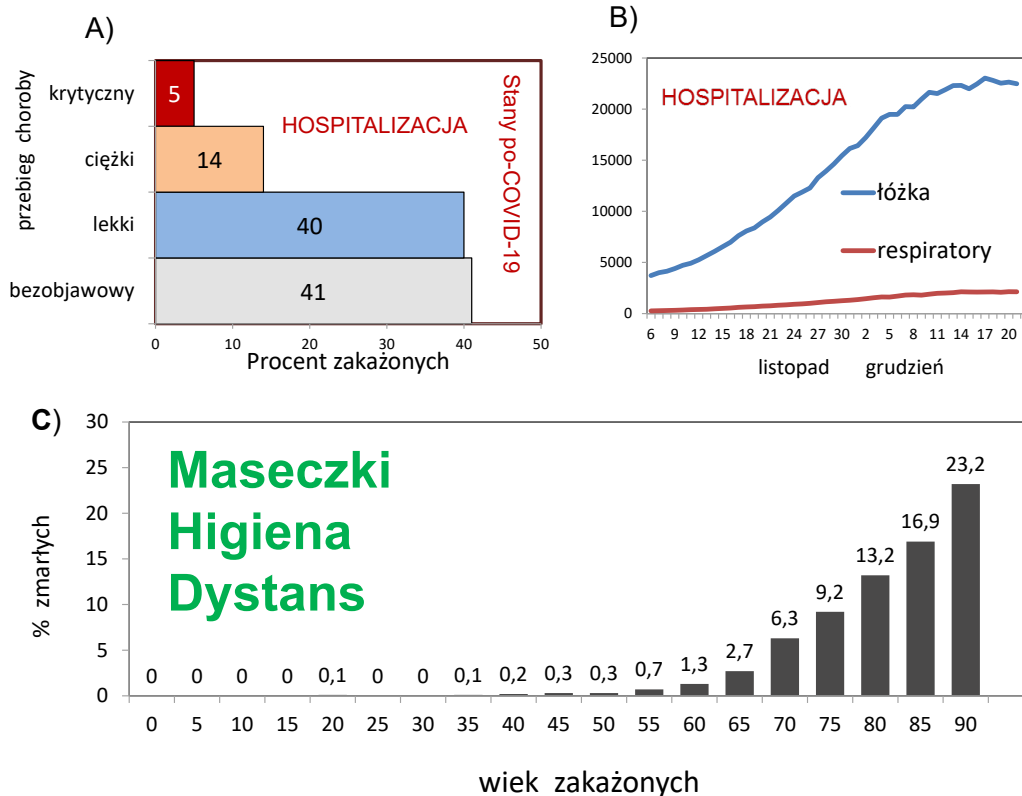
ZGONY W POLSCE

A) W Polsce, w okresie wiosenno-letnim, liczba śmiertelnych ofiar COVID-19 była niska w porównaniu z krajami Europy Zachodniej. W marcu zmarły 33 osoby, a od kwietnia do września śmiertelność mieściła się w wartościach trzycyfrowych za wyjątkiem czerwca, gdy wyniosła 1.064 osoby. Nagły wzrost liczby zgonów rozpoczął się dopiero w październiku, gdy zmarło 3.119 osób, a szczególnie gwałtownie wzrost ten zaznaczył się w listopadzie, gdy zmarło 11.519 osób.

B) Narastanie jesiennej fali zgonów z powodu COVID-19 wyraźnie widać na wykresie tygodniowych liczb osób zmarłych, od 374 na początku października do maksymalnej liczby 3.411 w okresie 23-29 listopada, po czym zarysowuje się stabilizacja.

C) Dobowe zmiany liczby zgonów wykazują charakterystyczną rytmiczność; w każdym tygodniu najniższa liczba zgonów pojawia się w poniedziałek, w związku z niedzielным spadkiem raportowania. Największa dobową liczbą zgonów to 674 osoby, co miało miejsce 25 listopada 2020. Krzywa najlepszego dopasowania może być przydatna do prognozowania dalszego przebiegu pandemii.

CHOROBA



A) Reakcja organizmu na zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2 ma przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy u większości osób (około 80%), lecz około 20% zakażonych wymaga hospitalizacji, gdyż są w stanie ciężkim lub krytycznym.

U ozdowieńców z każdej z tych grup wykrywa się obecnie skutki odległe przebytego zakażenia, co dotyczy wielu narządów (np. płuc, serca, nerek) i określa się jako Zespół Po-Covid-19, czyli jest to choroba wielonarządowa.

B) Chorzy z niewydolnością oddechową wymagają stanowisk szpitalnych z łózkami umożliwiającymi podawanie tlenu (tzw. łóżka COVID-owe), lecz część z nich będzie musiała skorzystać z respiratorów wymagających bardzo specjalistycznej obsługi. Od października rośnie liczba zajętych łóżek COVID-owych, oscylując obecnie wokół 20.000, a liczba respiratorów oscyluje wokół 2.000. W okresie hospitalizacji wysiłki lekarzy zmierzają do zahamowania namnażania się patogenu (wirusa) w komórkach żywiciela (człowieka) oraz do wyciszenia nadmiernie pobudzonego układu odpornościowego człowieka.

C) Zgony są rzadkie u dzieci i młodzieży oraz u osób w wieku średnim, a ich procentowy udział w rozkładzie wiekowym wzrasta u seniorów, przekraczając 23% u osób w wieku podeszłym. Większość zmarłych to osoby z chorobami współistniejącymi, w tym cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i otyłości. Powszechnie dostępna profilaktyka to stosowanie zasad MHD (MASECZKI, HIGIENA, DYSTANS).

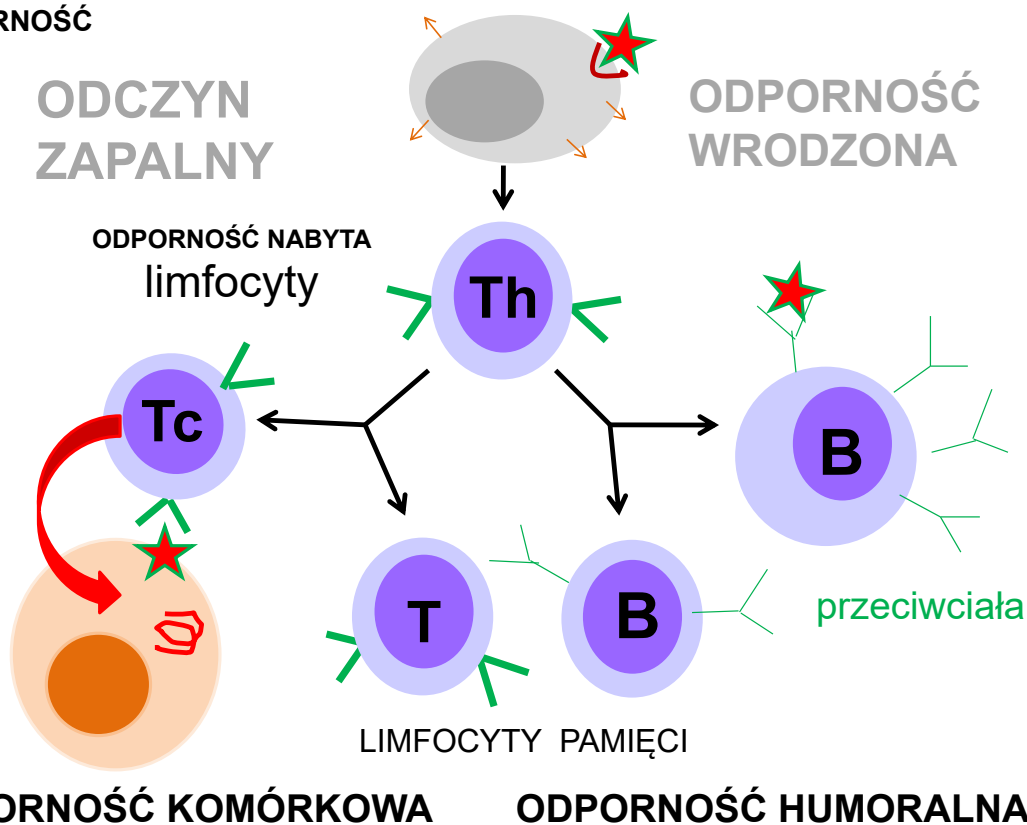
ODPORNÓŚĆ

CYTOKINY

ODCZYN
ZAPALNY

ODPORNÓŚĆ
WRODZONA

ODPORNÓŚĆ NABYTA
limfocyty

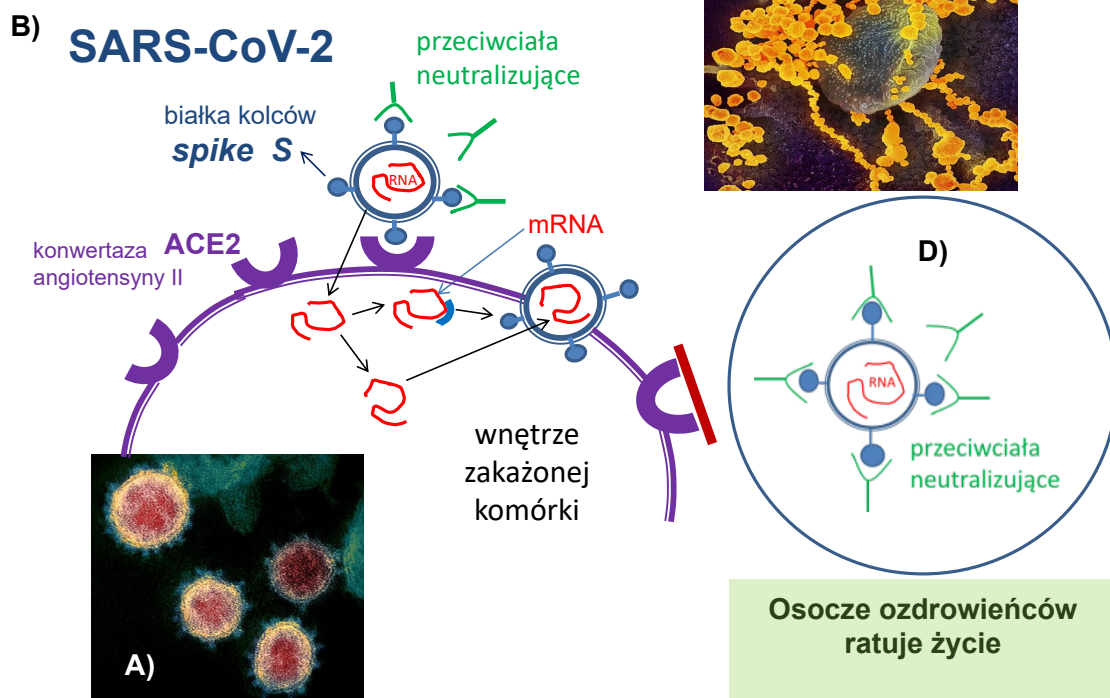


PATOGEN (WIRUS) A ODPORNÓŚĆ

Po wnikięciu do organizmu człowieka, patogen (w tym wirus SARS-CoV-2) pobudza najpierw odporność wrodzoną, z udziałem między innymi komórek fagocytarnych, uczestniczących w odczynie zapalnym, które uruchamiają wysoce specyficzną odpowiedź z udziałem szybko proliferujących limfocytów. Nadrzędną rolę pełnią wśród nich limfocyty Th, ukierunkowujące reakcje w stronę odpowiedzi komórkowej (z udziałem limfocytów T) lub humoralnej (z udziałem limfocytów B oraz uwalnianych przez nie przeciwciał). Komórki zainfekowane przez wirusa są atakowane i niszczone przez limfocyty T cytotoksyczne (Tc), co wywołuje lokalne odczyny zapalne, a wolne wirusy są otaczane i neutralizowane przez przeciwciała. Przed następnym zachorowaniem chronią przeciwciała i limfocyty pamięci, dzięki którym powtórny atak patogenu na ogół nie wywołuje objawów choroby. W całości odpowiedzi immunologicznej uczestniczą czynniki rozpuszczalne – **cytokiny**.

Zainfekowane komórki są niszczone zarówno przez wirusa jak i przez układ odpornościowy człowieka. Jeśli zawiodą mechanizmy regulacyjne – może dojść do groźnej dla organizmu „burzy cytokinowej”. Próby leczenia COVID-19 zmierzają do zahamowania replikacji wirusa, a na dalszym etapie – na wyciszaniu reakcji immunologicznych.

WIRUS



WIRUS

A) Wolny wirion koronawirusa w mikroskopie elektronowym transmisyjnym.

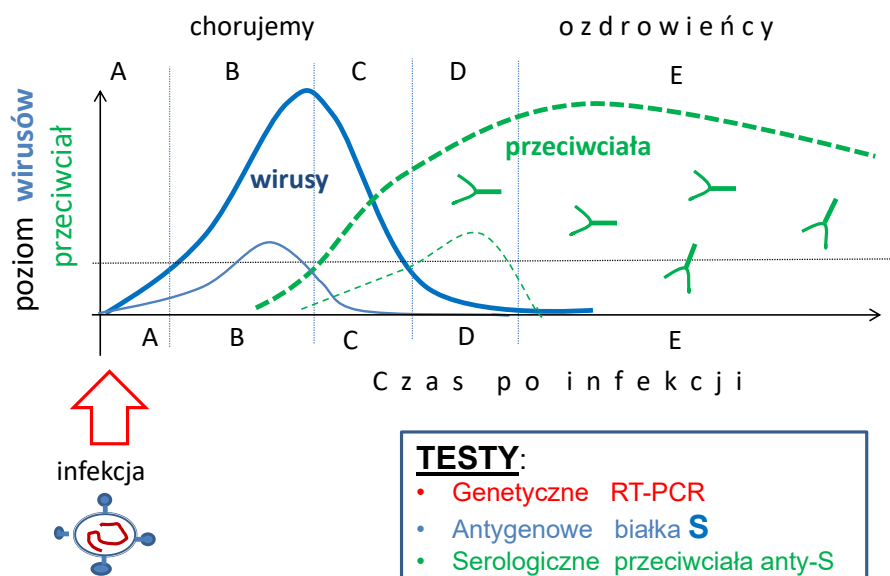
B) Koronawirus **SARS-CoV-2** (*Severe Acute Respiratory System CoronaVirus 2*) to pojedyncza nici **RNA** zamknięta w kapsułce białkowej inkrustowanej białkowymi **kolcami S** (*spikes*). Kolce te wiążą się z receptorami **ACE2** (*angiotensin converting enzyme 2*) czyli konwertazą angiotensyny uczestniczącą w regulacji ciśnienia krwi. ACE2 są obecne na powierzchni wielu komórek, najobficiej w komórkach płuc – pneumocytach, ale także w komórkach mózgu, serca, nerek.

Związanie białek **kolców S** z receptorami **ACE2** umożliwia проникnięcie do cytoplazmy komórki nici **RNA** wirusa, która powiela się korzystając z enzymów i materiałów budulcowych gospodarza. Wśród nici potomnych są matrycowe RNA (**mRNA**), na których są syntetyzowane białka wirusowe (w tym białka **S**), które otaczają nici **RNA** wirionów potomnych opuszczających zakażoną komórkę.

C) Wiriony (żółte na fotografii z mikroskopu elektronowego skaningowego) nie namnażają się poza żywą komórką gospodarza, a poza jego organizmem mogą przetrwać kilka godzin, dni lub tygodni.

D) Zakażeniu zapobiega **zablokowanie** wiązania między **ACE2** i białkiem **S** (*spike*), do czego może dojść przez otoczenie wirusa przez specyficzne dla niego przeciwciała wytwarzane przez organizm zainfekowany w sposób naturalny lub po szczepionce, albo przez gotowe przeciwciała dostarczone wraz z osoczem krwi ozdrowieńców.

TESTY



Testowanie

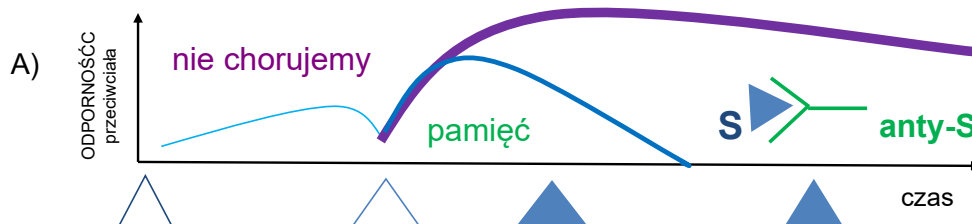
Obecność wirusa SARS-CoV-2 w wymazach pobranych z nosogardzieli pacjenta można wykryć przy pomocy testów **genetycznych** (wykrywających specyficzne fragmenty RNA wirusa po ich namnożeniu techniką **RT-PCR**) albo **antygenowych** (wykrywające białka **S spike** wirusa, ale bez możliwości ich namnożenia), a testy serologiczne polegają na wykrywaniu **przeciwciał** anti-SARS-CoV-2 w próbkach krwi pacjenta. Przeciwciała pojawiają się w organizmie później, niż wirusy.

Wynik każdego z testów uznaje się za pozytywny dopiero po przekroczeniu pewnej wartości oznaczonej linią poziomą równoległą do osi X. Linie pionowe umownie wskazują pięć kolejnych etapów po wchłonięciu do dróg oddechowych dużej (grube linie) lub małej dawki wirusa (linie cienkie).

Na etapie A (np. w ciągu 4-5 dni od zakażenia) wszystkie testy dadzą wyniki negatywne (N). Po wysokiej dawce wchłoniętego wirusa, na etapie B będą wykryte tylko antygeny, na etapie C zarówno antygeny jak i przeciwciała, a na etapach D i E tylko przeciwciała. Po niskiej dawce antygeny, może on być wykryty tylko na etapie B, a przeciwciała tylko na etapie D.

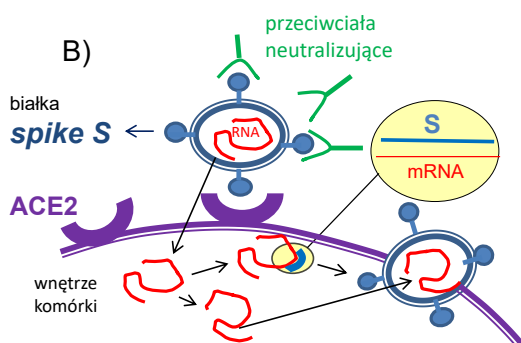
Rozfragmentowany (niezakaźny) materiał pochodzenia wirusowego może się pojawiać nawet po długim czasie od zakażenia.

SZCZEPIONKI



Szczepionka anty COVID-19: białka S

- **Rekombinowane białka S** patogenu pozyskane z hodowli komórek zainfekowanych adenowirusem z wbudowanym fragmentem **RNA** kodującym **białka S**
- **Syntetyczne mRNA** dla **białek S**



SZCZEPIONKA REKOMBINOWANA

mRNA → **adenowirus** →
komórki in vitro → **białka S** =
szczepionka

SZCZEPIONKA mRNA

syntetyczne mRNA = **szczepionka**
człowiek → **białka S**

NADZIEJA NA SZCZEPIONKI

A) Szczepienie polega na podaniu do organizmu patogenu lub jego fragmentów w formie nieszkodliwej (puste trójkąty), co pobudza układ odpornościowy (mierzony ilością przeciwciał) bez niszczenia tkanek i objawów choroby. Powtórna dawka zapewnia dłuższe trwanie odporności, która chroni przed zjadliwymi formami patogenu (wypełnione trójkąty).

Szczepionka anty-COVID-19 powinna wywołać produkcję przeciwciał wiążących **białka kolców S** wirusa SARS-CoV-2.

B) Istota nowej generacji szczepionek anty-COVID-10. Po wnikięciu do komórki, wirus powiela własne **RNA** i na jego matrycy (**mRNA**) buduje własne białka, dzięki czemu formują się wirusy potomne. „Wzięto pod lupę” fragment **mRNA** wirusa kodujący **białka kolców S (spike)**.

B1) Szczepionki rekombinowane zawierają białka S wytwarzane in vitro na drodze inżynierii genetycznej. Fragment RNA wirusa kodujący białka S wbudowuje się do nieszkodliwego adenowirusa namnażanego in vitro w liniach komórkowych produkujących wówczas białka S, które – po oczyszczeniu – stanowią szczepionkę (np. szczepionka Firmy AstraZeneca)

B2) Szczepionki mRNA to wprowadzony do mięśni człowieka syntetyczny fragment mRNA kodujący białka kolców S; komórki ludzkie syntetyzują w organizmie zaszczipionego człowieka białka S indukujące produkcję przeciwciał (np. szczepionki firm PfizerBioNTech i Moderna).

Jeszcze nie znamy czasu trwania pamięci immunologicznej po wyzdrowieniu lub szczepionce; znane są przypadki ponownego zachorowania ozdowieńców.

PODSUMOWANIE

- COVID-19 to ciężka choroba układu oddechowego wywołana przez koronawirus SARS-CoV-2, który zmienił gospodarza, przechodząc z nietoperzy na inne ssaki, w tym człowieka
- SARS-CoV-2 rozprzestrzenia się drogą kropelkową, toteż ochroną przed zakażeniem się i zakażaniem innych są MASECZKI, HIGIENA i DYSTANS
- Stan pandemii COVID-19 Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła 11 marca 2020. W Europie trwa druga fala pandemii. Fala wiosenna dotyczyła głównie krajów o nasilonym ruchu turystycznym, fali jesiennej najsilniej oparły się Niemcy i Słowacja
- Ofiarami pandemii są głównie seniorzy z chorobami współistniejącymi
- W 2021 będą dostępne różne rodzaje szczepionek przeciw SARS-CoV-2
- Do monitorowania pandemii i stanu pacjentów służą testy genetyczne i antygenowe (wykrywające obecność wirusa w wymazach z nosogardzieli) oraz testy serologiczne (na obecność przeciwciał anty SARS-CoV-2 w surowicy krwi)

SZCZEPIENIA 2021

Kilkanaście firm pracuje obecnie nad produkcją szczepionki anty-SARS-CoV-2. Firma brytyjsko-szwedzka (AstraZeneca) kończy prace nad łatwą do przechowywania oraz transportu szczepionką zawierającą rekombinowane białka S pozyskane na matrycy materiału genetyczny SARS-CoV-2 wbudowanego do nieszkodliwego adenowirusa małpiego hodowanego in vitro. Dwie firmy (PfizerBioNTech i Moderna) opracowały nowatorskie szczepionki mRNA, których wadą (ze względu na labilność RNA) jest konieczność transportu i przechowywania w niskich temperaturach. Wielka Brytania już stosuje szczepionkę mRNA do ochrony najbardziej narażonych grup społecznych.

Każda szczepionka musi być bezpieczna i skuteczna. Po etapie badań laboratoryjnych (in vitro i na zwierzętach laboratoryjnych) musi przejść trzy etapy badań klinicznych, na coraz większych grupach ochotników. Ostatni etap polega na przetestowaniu jej na kilkudziesięciu tysiącach ochotników żyjących w ognisku pandemii; połowa z nich otrzymuje testowaną szczepionkę przeciw SARS-CoV-2, a połowa placebo, przy czym ani ochotnik ani lekarz prowadzący nie wiedzą, co zawiera zastrzyk. W ustalonym czasie po dwóch szczepionkach z tego samego źródła, wykonuje się u ochotników testy genetyczne na zakażenie wirusem SARS-CoV-2, po czym odkodowuje się, który z nich otrzymał badaną szczepionkę anty-COVID-19, a który placebo. Miarą sukcesu jest niski procent osób zakażonych z grupy zaszczepionych w stosunku do zakażonych biorców placebo.

Czas pokaże, na jak długo będą nas chronić wprowadzane obecnie szczepionki.