

**Marek SANAK**

## **Genetyka pandemii COVID-19<sup>1</sup>**

### **Historia pandemii COVID-19**

Stan pandemii COVID-19, choroby spowodowanej zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2, trwa już prawie dwa lata. Powoduje to poważne skutki społeczne i gospodarcze w skali całego świata, porównywalne do globalnych konfliktów zbrojnych.

Historycznego podobieństwa obecnej sytuacji epidemicznej można się doszukać w pandemii wywołanej wirusem grypy A1H1 (hiszpanki) w latach 1918–1920. Chorowało wtedy około 500 milionów ludzi, czyli 1/3 ówczesnej populacji. Grypa hiszpanka spowodowała śmierć od 17 do 50 milionów ludzi. W latach 1890–1892 inny koronawirus spowodował również pandemię, nazywaną wtedy rosyjską grypą. Przechorowało około 300–800 milionów ludzi, zmarło przypuszczalnie milion chorych. Ten historyczny koronawirus sprzed 120 lat nadal jest obecny w populacji człowieka. Nazywa się OC43 i z czasem się zmienił, obecnie powodując łagodne zakażenia układu oddechowego, nieodróżnialne od innych przeziębień.

---

<sup>1</sup> Pełny tekst artykułu, będącego pokłosiem wykładu w Polskiej Akademii Umiejętności, wygłoszonego 20 marca 2021 (nagranie dostępne na Platformie Wymiany Naukowej PAU), ukazał się w zeszycie pt. *Pandemie* czasopisma „Kosmos” (nr 3 z 2021 r.), wydawanym przez Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Mikołaja Kopernika. Jest dostępny pod adresem <https://kosmos.ptpk.org/index.php/Kosmos/article/view/2821/2710>

Serdecznie dziękuje Pani prof. Krystynie Skwarło-Sońta, Redaktor Naczelnej czasopisma za zgodę na przedruk. Dziękuję również Pani prof. Barbarze Płytycz za opracowanie zeszytu *Pandemie* i mobilizację mnie do napisania manuskryptu.

Pierwsze zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u ludzi, czyli początek obecnej pandemii, stwierdzono w chińskim Wuhan pod koniec listopada 2019. W tej dużej aglomeracji miejskiej oraz stolicy prowincji Hubei znajduje się ośrodek badań wirusologicznych – Wuhan Institute of Virology. Zbieżność miejsca wybuchu pandemii z obecnością wirusologicznego ośrodka badawczego spowodowała spekulacje dotyczące pochodzenia wirusa SARS-CoV-2. Analiza częstości wykorzystania kodonów poszczególnych aminokwasów w sekwencji wirusa przeczy spiskowej teorii wyprodukowania SARS-CoV-2 w warunkach laboratoryjnych. Są jednak inne niepotwierdzone doniesienia o pobieraniu przez pracowników Instytutu z Wuhan próbek z populacji dzikich nietoperzy do badań naukowych. Przypadkowe zakażenie pracownika byłoby bardziej prawdopodobną okolicznością pojawienia się „pacjenta zero”, niż podejrzenia dotyczące handlu żywymi zwierzętami na targu w Wuhan. Do rozprzestrzenienia wirusa SARS-CoV-2 przyczyniły się podróże lotnicze. Ogniska zakażenia wybuchały również na statkach morskich, czy to były luksusowe wycieczkowce, czy też wojskowe okręty, ale tam można było sytuację łatwo zlokalizować. Główną przeszkodą w ograniczeniu rozprzestrzeniania się pandemii spowodowanej COVID-19 – nazwą choroby zaproponowała Światowa Organizacja Zdrowia od ang. *coronavirus disease-2019* – był dość częsty (około 20%), bezobjawowy lub łagodny przebieg zakażenia, który przypominał przeziębienie. Dodatkowo potwierdzono zakażenie innych osób już w okresie wylęgania choroby, co najmniej dobie przed pojawieniem się objawów. W celu ograniczenia tempa rozprzestrzeniania choroby wprowadzono ograniczenia w skali niespotykanej w ostatnich dekadach. Było to podyktowane obawami dotyczącymi ograniczonych zasobów szpitalnych, potrzebnych do ratowania osób chorujących ciężko.

Czas, jaki upływa między ekspozycją na wirusa a pojawieniem się objawów zakażenia i zakaźności dla innych, wynosił początkowo średnio 6 dni. Tłumaczy to szybkość rozprzestrzeniania się pandemii. Bez sanitarnych ograniczeń dorosła populacja Polski uległaby w całości zakażeniu w ciągu 22 tygodni. Podczas pandemii zaobserwowano takie początkowe tempo rozprzestrzeniania się wirusa w kilku krajach, np. w Brazylii i USA. W Europie szybki przyrost liczby chorych pojawił się w początkowym etapie epidemii we Włoszech i Hiszpanii, w mniejszym stopniu w Wielkiej Brytanii.

O tempie rozprzestrzeniania się nowego wirusa SARS-CoV-2 w nieodpornej populacji decyduje jego podstawowy wskaźnik reprodukcji ( $R_0$ ), czyli uśredniona liczba osób zakażających się od jednego chorego. Dla SARS-CoV-2 ten współczynnik został oszacowany na około 2,4–3,1. Tyle osób ulegało zakażeniu po kontakcie z jednym chorym, uwalniającym drogą kropelkową zakaźne cząsteczki wirusa podczas mówienia, kichania lub kaszlu. Dla porównania, w sezonowej grypie  $R_0$  jest zazwyczaj około 1,4.

Współczynnik ten ma oczywiście inną wielkość w obszarach wiejskich o małej liczbie kontaktów międzyludzkich, a inną w dużych zakładach pracy albo podczas imprez zbiorowych. Dobrze udokumentowano zjawiska super-przenoszenia i super-przenosieli SARS-CoV-2. W rozgrywce piłkarskiej Ligi Mistrzów 19 lutego 2020 spotkały się w Mediolanie zespoły Atalanta Bergamo i hiszpańskiej Valenci CF. To zdarzenie, związane z udziałem blisko 50 tys. kibiców włoskich, świętujących po meczu zwycięstwo swojej drużyny, przyniosło około 7 tys. nowych zakażeń. Objęły one również połowę składu piłkarskiego drużyny z Walencji. Przykładem zakażenia przez super-przenosiela licznych osób była przebywająca w domu opieki w Kirkland, stan Waszyngton, 73 letnia kobieta (pacjentka zero). Zakaziło się od niej łącznie 129 osób, w tym 81 innych pensjonariuszy, 34 pracowników i 14 odwiedzających ten zakład opieki. Badania naukowe wykazały, że podczas kichania, kaszlu, również śpiewania, a nawet głośnego mówienia liczba uwalnianych cząsteczek aerozolu z dróg oddechowych wzrasta ponad kilkudziesięciokrotnie, co sprzyja rozsiewaniu wirusa. Brak jest natomiast wiarygodnych dowodów na udział w szerzeniu pandemii wirusa przenoszonego przez przedmioty. W szczególności komentowane w codziennych gazetach odkrycia obecności wirusa na opakowaniach produktów żywnościowych nie wydadają się znaczącą drogą jego transmisji.

### **Źródło wirusa SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 jest przedstawicielem beta-koronawirusów. Zakaźne dla człowieka wirusy z tego rodzaju pojawiły się wskutek międzygatunkowego przeskoku od nosicieli zwierzęcych. Dwa gatunki, poza wspomnianym OC43 również HKU1, są przyczyną sezonowych nieżytów oddechowych. Podobnie dwa alfa-koronawirusy (NL63 i 229E) również krążą w populacji człowieka, powodując objawy przeziębienia. Pierwotnymi nosicielami koronawirusów są ssaki, rzadziej ptaki. Nietoperze są szczególnym naturalnym rezerwuarem dla koronawirusów. Kolonie nietoperzy tworzą duże skupiska w miejscach odpoczynku i podczas zimowania. W tych koloniach dochodzi do wzajemnego zakażenia się zwierząt. Nietoperze są dobrze przystosowane do nosicielstwa koronawirusów i same nie chorują. Warto podkreślić, że wśród zwierząt zidentyfikowano dotychczas kilkaset koronawirusów. Koci koronawirus (FCoV) jest alfa-koronawirusem spotykanym nawet u 80% zwierząt. Psy zakażają się dwoma koronawirusami: psim jelitowym koronawirusem (alfa-koronawirus CECoV, powoduje biegunkę, zwłaszcza u szczeniąt) i psim oddechowym koronawirusem (beta-koronawirus CRCoV, do 60% zwierząt). Ptasi gamma-koronawirus zakaźnego zapalenia oskrzeli (IBV) może

spowodować nawet 100% śmiertelność drobiu hodowanego w fermach. Opisane zostały zakażenia psów i kotów wirusem SARS-CoV-2 podczas obecnej pandemii, jednakże przebieg takiego zakażenia jest bezobjawowy.

### **Cechy epidemicznego zakażenia koronawirusowego**

Wirus może spowodować zapalenie płuc, akronim SARS oznacza zespół ciężkiej, ostrej niewydolności oddechowej. Chory z ciężkim przebiegiem COVID-19 nie może samodzielnie podtrzymać wymiany gazowej w płucach, polegającej na wchłanianiu tlenu do krwiobiegu i wydychaniu dwutlenku węgla. Szanse na wyzdrowienie daje wspomaganie czynności oddechowych przez podawanie tlenu lub, w najcięższych przypadkach, wentylacja mechaniczna z użyciem respiratora. U dużego odsetka (40–70%) tych chorych dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia płuc, niewydolności krążenia, nerek i śmierci. Przebiegowi COVID-19 towarzyszy zwiększone ryzyko wykrzepiania krwi w naczyniach krwionośnych, powodujące występowania zatorowości i udarów.

W ostatnich latach już dwukrotnie zdarzyły się epidemiczne zachorowania, spowodowane innymi koronawirusami o zdecydowanie mniejszej zakaźności. Po raz pierwszy zdarzyło się to w Chinach (SARS-CoV-1, 2002). Wirus dokonał przeskoku na człowieka od wiwer palmowych, przy czym był to tzw. gatunek pośredniczący, bowiem pierwotnym źródłem były nietoperze. Po raz drugi inny koronawirus zaatakował w Arabii Saudyjskiej (MERS, 2012), gatunkiem pośredniczącym były wielbłądy. Oba te wirusy charakteryzowała duża śmiertelność z powodu zapalenia płuc u osób zakażonych. Niewydolność oddechowa spowodowana zapaleniem płuc miała charakterystyczny obraz radiologiczny płuc, śmiertelność wynosiła od 10 do 40% chorych. Jednak łączna liczba chorych na SARS i MERS nie przekroczyła 10 tysięcy. Było to spowodowane niewielkim podstawowym współczynnikiem reprodukcji tych wirusów  $R_0$  (0,1–0,4). Z tej perspektywy można tłumaczyć zaskoczenie Światowej Organizacji Zdrowia oraz krajowych organizacji zdrowia szybkością rozprzestrzeniania i rozmiarem obecnej pandemii COVID-19. Pandemia ujawniła również brak przygotowania przemysłu farmaceutycznego do produkcji leków przyczynowo zwalczających chorobę. Podczas szczytu pandemii zabrakło w chińskich, włoskich, brazylijskich i indyjskich szpitalach łóżek i respiratorów w oddziałach intensywnej terapii. Leki, których rozwój rozpoczęto w związku z SARS-CoV-1 po 2002 roku, nie zostały przebadane klinicznie ani zarejestrowane. Było to nieopłacalne ze względu na małą populację chorych na SARS albo MERS. Z tej samej przyczyny badaniami podstawowymi nad koronawirusami zajmowały się nieliczne ośrodki wirusologiczne na świecie.

## Obecny stan epidemiczny w Polsce

Łączna liczba osób zakażonych SARS-CoV-2 w Polsce, począwszy od 4 marca 2020, kiedy zidentyfikowano pierwszy przypadek, wynosi 2 miliony 922 tysięcy (stan na 10 października 2021). Badanie laboratoryjne wykrywa zakażenie na podstawie polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR – ang. *Polimerase Chain Reaction*), powielającej fragment materiału genetycznego wirusa. Jest wykonywane po wyizolowaniu RNA z wydzieliny górnych dróg oddechowych. Opracowane zostały również szybkie testy antygenowe, wykrywające w tym samym materiale obecność białek kodowanych przez RNA wirusa. Badanie słabo rozróżnia osoby zakażone i aktywnie uwalniające cząsteczki zakaźne wirusa od osoby, która jeszcze jest nosicielem materiału genetycznego wirusa lub białkowego, lecz zakażenie już zwalczyła. Przebyte zakażenia powoduje pojawienie się w krwi przeciwciał, dających co najmniej czasową odporność na nowe zakażenie. Przesiewowe badania populacji polskiej na obecność przeciwciał w krwi sugerują, że zakażenie SARS-CoV-2 przeżyło co najmniej 20% populacji, natomiast niewiele ponad 50% osób powyżej 12 roku życia ma przeciwciała nabyte po szczepieniu. Ten łączny współczynnik (70%) uodpornienia populacji polskiej charakteryzuje znaczna zmienność geograficzna. Aktualnie (październik 2021) najwięcej nowych zakażeń jest obserwowanych w regionach Polski, których mieszkańcy niechętnie się szczepili. W miejscach, w których zachorowała więcej niż co dziesiąta osoba w populacji (np. Floryda, USA), proporcja osób niezdiagnozowanych w czasie zakażenia sięga 20%, co koreluje zarówno z częstością przebiegu bezobjawowego, jak i z oszacowaniem nabytej odporności pozakaźnej w Polsce. Problem identyfikacji chorych na COVID-19 wynika z powszechności objawów, które są wspólne dla wielu zakażeń wirusowych, podobnych do sezonowej grypy. Poza uczuciem zmęczenia i pobołowaniem mięśni, są to gorączka i suchy kaszel. Jako jeden z bardziej swoistych objawów wymieniało się utratę powonienia i uczucie braku smaku potraw, co mogło trwać około 2 tygodnie. Ze względu na zmiany genetyczne wirusa aktualnie występujące jego warianty rzadziej dają utratę powonienia, częściej natomiast dołączają się objawy obejmujące układ pokarmowy – biegunka, ból brzucha i wymioty. Wskazaniem do hospitalizacji chorego na COVID-19 jest pojawienie się duszności, chory zgłasza brak tchu oraz niezdolność do podejmowania wysiłku fizycznego. Osoby bez duszności i cech zapalenia płuc w badaniach RTG mogą się leczyć w domu, o ile nie mają współistniejących chorób sercowo-naczyniowych lub onkologicznych. Z przyczyn sanitarno-epidemiologicznych, jeśli nie jest możliwa izolacja domowa, osoby lekko chore umieszczane były w izolatoriach. Kwarantanna domowa obowiązuje wszystkich, którzy pozostawali w kontakcie z chorym, przy czym zrezygnowano z wymogu

uzyskania ujemnego wyniku badania wymazu z gardła po 2 tygodniach od ostatniego kontaktu. Arbitralnie wyznacza się czas kwarantanny na 10 dni. Strategia zwalczania choroby, polegająca na izolacji osoby zakaźnej, jest skuteczna, jeżeli uwzględnia wszystkie osoby z kontaktu z chorym. Jest jednak zupełnie nieskuteczna, jeśli osoba zakażona nie czuje się chora i nie ma objawów choroby. Stąd zalecenia dotyczące przesłaniania nosa i ust, mycia rąk i utrzymywania dystansu w kontaktach społecznych. Jak wszystkie choroby zakaźne dróg oddechowych, COVID-19 przenosi się drogą kropelkową. Najbardziej zakaźne są kaszlące osoby z aktywnymi objawami zakażenia. Obecność wirusa można wykryć na powierzchni przedmiotów, ubrań oraz ciała wystawionych na osiadanie aerozolu produkowanego podczas kaszlu. Jest możliwe, że zakaźność cząsteczek wirusa na przedmiotach i ubraniach przetrwa kilkadziesiąt godzin. Ze względu na lipidową otoczkę wirusa, zwykłe detergenty i mydło, nie wspominając o alkoholowych roztworach odkażających, są dla wirusa zabójcze.

### **Mechanizm zakażenia i odpowiedzi odpornościowej**

Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek nabłonka dróg oddechowych, wykorzystując obecność na ich błonie komórkowej białka ACE2. Jest to błonowy enzym, który trawi peptydy angiotensyny II do angiotensyny 1-7, cząsteczki działającej przeciwstawnie do angiotensyny II – zbudowanej z 9 aminokwasów. Białko kolca wirusa (S – ang. *spike*) pasuje do N-terminalnej domeny peptydazowej ACE2. Po związaniu z komórką kształt wirusowego kolca zmienia się, wyzwalając proces połączenia się otoczki wirusa z błoną komórkową. Uczestniczą w tym własne enzymy proteolityczne komórek nabłonka oddechowego. Powstaje pęcherzyk cytoplazmatyczny, w którym rozłożona na składniki cząsteczka wirusa uwalnia swoje RNA do cytoplazmy. Cząsteczka RNA wirusa jest zbudowana z 30 tysięcy rybonukleotydów. Ma sygnał lokalizacji rybosomalnej i dzięki niemu bezpośrednio koduje białka (nić dodatnia albo sensowna). Największym genem wirusa jest tzw. otwarta ramka odczytu 1ab. Gen *orf1ab* koduje większość białek potrzebnych do replikacji wirusa. W wyniku jego translacji rybosomy uwalniają długi polipeptyd, który zostaje pocięty przez zakodowany na samym jego początku enzym – proteinazę wirusową, podobną do papainy. Jest to enzym proteolityczny, rozpoznający sekwencję ściecia w miejscach aminokwas hydrofobowy–arginina lub lizyna. W ten sposób powstaje 14 białek niestrukturalnych wirusa, wśród których enzym polimeraza RNA, zależna od RNA, i helikaza są niezbędne dla kopiowania i namnożenia RNA wirusa (genomu). Liczba kopii genomu SARS-CoV-2 może wynosić wiele tysięcy

na komórkę. Wśród innych białek niestrukturalnych są egzorybonukleaza oraz endorybonukleaza, odpowiedzialne za oporność wirusa na wiele leków, będących analogami nukleotydowymi, stosowanymi w zakażeniach wirusami RNA. Pozostałe odcinki genomu SARS-CoV-2 kodują białka strukturalne, takie jak wspomniane już S – białko kolca, N – nukleoproteinę, tworzącą kompleks z genomowym RNA w zakaźnych cząsteczkach wirusa, białko błonowe – M oraz małe białko otoczki – E. Składanie cząsteczek zakaźnych wirusa ma miejsce w pęcherzykach cytoplazmatycznych, z których wirus może być uwalniany przez egzocytozę bez uszkodzenia komórki, albo maszynnie zakażona komórka nabłonka oddechowego się rozpada, uwalniając tysiące zakaźnych cząsteczek. Wirus może zakażać również inne komórki mające na powierzchni ACE2, w tym makrofagi i komórki śródbłonka naczyń. Jednakże replikacja wirusa w innych komórkach nie zachodzi lub jest słaba. Większość objawów ogólnoustrojowych jest spowodowana uwalnianiem przez zakażone komórki substancji białkowych, nazywanych prozapalnymi cytokinami. Są wśród nich interleukiny, np. odpowiedzialna za zwiększenie ciepłoty ciała interleukina-6 oraz interleukina-8, powodująca napływ granulocytów z naczyń włosowatych do zrzębu płuca. Komórki wrodzonego układu odporności człowieka, do których należą monocyty oraz osiadłe w tkankach makrofagi, uwalniają cytokiny prozapalne, ponieważ obecność wirusowego RNA jest rozpoznawana przez obecne w ich cytoplazmie receptory. Są to receptory wzorca patogenu, nazywane w języku angielskim *toll-like receptors*, np. TLR-3 i TLR-8. Po kilku dniach od zakażenia białka wirusowe prezentowane jako obce antygeny przez komórki dendrytyczne pobudzają limfocyty T. Limfocyty pomocnicze T powodują namnożenie limfocytów B, zdolnych do produkcji swoistych przeciwciał, początkowo klasy IgM, a po upływie około 2 tygodni pojawiają się w krążeniu przeciwciała klasy IgG. Te właśnie przeciwciała silnie wiążą się z białkami wirusa, blokując w ten sposób jego możliwość wnikania do komórek. Nazywane są przeciwciałami neutralizującymi. W samoistnym wyleczeniu się z COVID-19 uczestniczą również wyspecjalizowane limfocyty T cytotoksyczne, które rozpoznają zakażone komórki i je zabijają. Szczepienia ochronne naśladują zakażenie poprzez dostarczenie do komórki instrukcji dotyczącej syntezy białka kolca – S. W szczepionkach RNA jest to zoptymalizowany w kierunku efektywnej translacji na rybosomach gen strukturalny S, w szczepionce wektorowej ten sam gen jest ulokowany w niezdolnym do namnażania w komórkach człowieka adenowirusie. Po szczepieniu pojawiają się również limfocyty cytotoksyczne, jednakże pomiary ich aktywności są bardziej skomplikowane niż oznaczenia poziomu przeciwciał przeciwko białku S wirusa we krwi.



## Zmienność genetyczna człowieka a przebieg COVID-19

Porównania sekwencji genomu jądrowego osób, które przeżyły ciężkie zakażenie COVID-19, z osobami chorującymi łagodnie ujawniły predyspozycje genetyczne do nasilenia klinicznego zakażenia. Mają na nie wpływ nawet dziedziczone przez człowieka grupy krwi, jednakże ich efekt jest bardzo niewielki. Geny człowieka o najsilniejszym oddziaływaniu ochronnym przed ciężkim zachorowaniem na COVID-19 znajdują się na chromosomie 12. Jest to klaster genów OAS, kodujących syntazę oligoadenylową. Częsteczki składające się z 2 do 5 nukleotydów adenylowych połączonych wiązaniem fosfodiastrowym 2'-5' indukują w komórce aktywność rybonukleazy L, enzymu degradującego wirusowe RNA i hamującego jego replikację. Warianty genetyczne odcinka DNA kontrolującego ekspresję genów OAS mogą powodować niedobór syntaz oligoadenylowych, zwiększając kilkakrotnie ryzyko niewydolności oddechowej u zakażonej osoby.

Ciężki przebieg zakażenia koreluje z nasileniem zapalenia płuc i niewydolności nerek, przy czym stwierdza się nadmierną produkcję przez komórki odporności wrodzonej wspomnianych cytokin prozapalnych. Śmiertelność osób z udokumentowanym zakażeniem COVID-19 jest oceniana globalnie na 0,4%, może jednak przekraczać 5% (w Polsce aktualnie 2,6%), jeśli liczyć jedynie zakażonych objawowo COVID-19. Istnieje silny związek między wiekiem osoby zakażonej a śmiertelnością. Dotyczy to zwłaszcza seniorów (po 60 roku życia), u których aktywność układu odporności jest mniejsza, natomiast częstość w tej grupie wiekowej chorób przewlekłych wzrasta. Szczególnie silnym czynnikiem ryzyka dla ciężkiego przebiegu COVID-19 jest cukrzyca oraz otyłość.

## Zmienność genetyczna SARS-CoV-2 w czasie pandemii

Poznano wiele szczegółów dotyczących właściwości genetycznych wirusa SARS-CoV-2. Wirus zmienia swoją sekwencję RNA podczas replikacji dość często z powodu niedokładności polimerazy RNA, jednak obserwowane tempo mutacji w próbkach izolowanych od chorych jest wolne. Jest tak, ponieważ większość przypadkowych mutacji nie sprzyja utrzymaniu aktywności zakaźnej wirusa albo jest wobec niej neutralna. Opisywane warianty zakaźne, różniące się wobec pierwotnego szczepu Wuhan, pojawiają się podczas transmisji wirusa do nowych regionów świata. Naturalny mechanizm mutacji zostaje wtedy wzmocniony procesem selekcji pozytywnej, prowadząc do dominacji w indywidualnych krajach i podczas różnych fal zakażeń nowych wariantów. Początkowo w Europie dominował nieznacznie bardziej zakaźny wariant z mutacją kwasu asparaginowego na glicynę



w pozycji aminokwasowej 614 białka S (D614G).Większość nowych wariantów SARS-CoV-2 pojawia się wskutek mutacji jego białka S. Losowe zamiany aminokwasowe w sekwencji tego białka zwiększają zakaźność wirusa przez lepsze dopasowanie kolca wirusa do cząsteczki ACE2. Po pierwszej fali zakażeń w Europie, spowodowanej podczas wiosny 2020 wariantem D614G, pojawiły się nowe mutacje. Po raz pierwszy zidentyfikowany na Wyspach Brytyjskich, a obecnie nazywany alfa, wariant spowodował jesienią 2020 dużą liczbę zakażeń (tab. 1). W Polsce zarejestrowano szczyt zakażeń spowodowanych wariantem alfa pod koniec marca 2021. Równoległe z wariantem alfa w 2020 roku pojawił się zakaźny wariant beta, bardziej odporny na przeciwciała neutralizujące. Został zidentyfikowany po raz pierwszy w Republice Południowej Afryki, natomiast nie rozprzestrzenił się w Europie. Wariant gamma wywołał falę zakażeń w Ameryce Południowej.

Tabela 1. Najważniejsze warianty wirusa powodujące najliczniejsze zachorowania na świecie

Nazwa WHO	Nazwa Pango	Gałąź ewolucyjna GISAID	Zamiany aminokwasów	Najwcześniejszy wykryty próbką	Kraj odkrycia wariantu wirusa
Alfa	B.1.1.7	GRY	L18F N501Y A570D D614G	18 grudnia 2020	Wielka Brytania
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	K417N E484K N501Y D614G A701V	18 grudnia 2020	Południowa Afryka
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	K417T E484K N501Y D614G H655Y	11 stycznia 2021	Brazylia
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	L452R T478K D614G P681R	październik 2020	Indie

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, Pango – ang. *Phylogenetic assessment of named global outbreak*, GISAID – Globalna Inicjatywa Wymiany Danych dotyczących Grypy, analizująca również dane wirusa SARS-CoV-2. Użyto jednoliterowych kodów aminokwasów dla sekwencji białka kolca wirusa (S).

Obecne zachorowania są spowodowane wariantem delta, który po raz pierwszy zidentyfikowano w Indiach. W obu Amerykach stwierdza się obecnie występowania wariantu mu, rzadko spotykanego w Europie. Zaproponowane przez WHO nazwy, pochodzące od liter greckiego alfabetu, miały uwolnić kraje, w których po raz pierwszy zidentyfikowano nowe warianty wirusa, od negatywnych skojarzeń. Preferowana klasyfikacja nowych szczepów zakaźnych wirusa na podstawie wyników sekwencjonowania ich genomu jest bardziej precyzyjna i opiera się na klastrach podobieństwa sekwencji. Przykładowo, wariant brytyjski – alfa to B.1.1.7, natomiast najczęstszy wariant indyjski – delta to B.1.617.2 (tab. 1). Warto zaznaczyć, że izolowane od chorych próbki wirusa często się różnią innymi pojedynczymi nukleotydami sekwencji, poza genem S. Dla uznania ich za warianty obaw (ang. *variant of concern*) istotne jest wykazanie zwiększonej zakaźności lub oporności na przeciwciała poszczepienne albo produkowane przez ozdowieńców. Przykładami mutacji, z zapisem jednoliterowych kodów aminokwasów białka S, zwiększających zakaźność są: D614G i N501Y, podczas gdy zamiany aminokwasowe L452R, E484K korelują z gorszym blokowaniem wirusa przez przeciwciała neutralizujące. Ze względu na brak leków zaprojektowanych do hamowania namnażania wirusa SARS-CoV-2, do leczenia COVID-19 zarejestrowano pojedyncze preparaty, stosowane w leczeniu innych chorób wirusowych. Takim lekiem jest analog nukleotydydowy o nazwie remdesiwir, skracający czas zakażenia COVID-19. Lek ten został pierwotnie zarejestrowany do leczenia Eboli i jego skuteczność wobec koronawirusa jest ograniczona.

### Kiedy koniec pandemii?

Po wybuchu pandemii COVID-19 załamał się transport lotniczy, turystyka oraz masowa kultura i sztuka. Edukacja praktycznie przez cały rok szkolny odbywała się zdalnie. Następstwa wirtualnego nauczania uczniów i studentów poznamy dopiero za jakiś czas. Już teraz można natomiast oszacować finansowe skutki ograniczenia ruchu transgranicznego, wzrostu kosztów transportu publicznego, obsługi urzędów, a przede wszystkim ochrony zdrowia. Opóźnione diagnozy chorób, odłożone wizyty i zabiegi lekarskie będą rzutować przez następne lata na zdrowotność społeczeństwa. Zakładając rychły koniec pandemii COVID-19, ponieważ historyczne pandemie trwały zazwyczaj 2–3 lata, pojawia się pytanie, czy można było jej zapobiec. W poszukiwaniu przyczyn pandemii w skali globalnej warto przypomnieć, że Światowa Organizacja Zdrowia ostrzegła o stanie zagrożenia dla zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym już 30 stycznia 2020. COVID-19

nazwano pandemią 11 marca 2020. Tradycyjne i znane od setek lat procedury izolacji chorych oraz osób z kontaktu zakaźnego okazały się mało skuteczne. Poza wspomnianym zmiennym stopniem nasilenia choroby i jej dużą zakaźnością, epidemiologiczne restrykcje prawdopodobnie nie spełniły oczekiwań z powodu ich częstego naruszania. Program szczepień ograniczył liczbę osób wymagających hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu COVID-19 i był w praktyce dostępny od stycznia 2021. Pozostaje zatem mieć nadzieję na szybkie naturalne wygaśnięcie obecnej pandemii. SARS-CoV-2 zapewne dołączy do kilku innych sezonowo zakażających koronawirusów. Pozostaną jednak obawy, czy w przyszłości kolejny wirus, pokonując barierę międzygatunkową, nie poczyni podobnego spustoszenia wśród ludzi. Przecież podatność człowieka na zakażenia wirusowe, chęć podróżowania, kontestacja narzucanych ograniczeń sanitarnych i bezkrytyczna wiara we własne zdrowie jest zapisana w naszych genach.