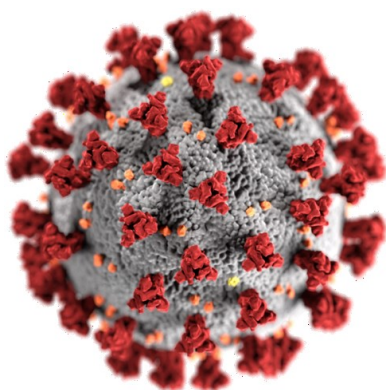


PAU dla SZKÓŁ (4)

Aktualności COVID-19

24 marzec 2021



Trzecia fala, szczepienia w toku, warianty wirusa

Barbara Płytycz

UJ, PAU

Barbara.plytycz@uj.edu.pl

W serii „PAU dla SZKÓŁ”, wśród „Aktualności COVID-19” znalazły się już następujące pogadanki oraz związane z nimi slajdy:

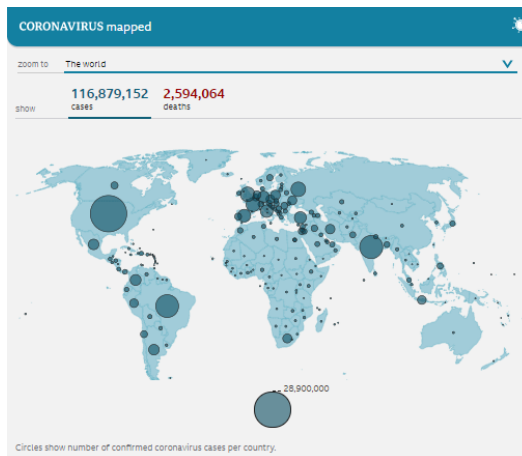
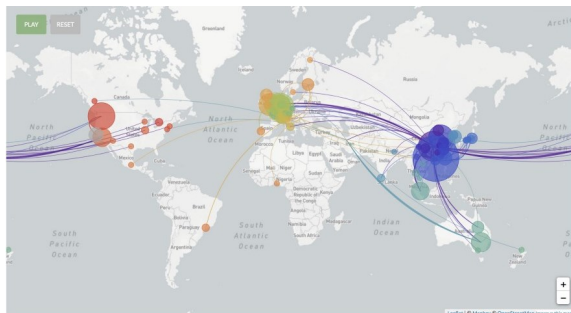
- 1) Płytycz B. Fale pandemii w Europie i nadzieje na szczepionki
- 2) Płytycz B. Skąd się biorą pandemie i jak z nimi walczyć?
- 3) Płytycz B. Szczepionki mRNA
- 4) Płytycz B. Trzecia fala, szczepienia w toku, warianty wirusa

Patrz też: Barbara Płytycz, *Antyszczepionkowcy a grzech zaniechania* PAUza 447: str 4, 2018.

B.Płytycz, *Chcę się zaszczepić*. PAUza 539; str.2, 2021

B.Płytycz, *Warianty koronawirusa SARS-CoV-2 nie znają granic*. PAUza 548, 2021

COVID-2019



WHO 11 marzec 2020 PANDEMIA

POLSKA: 4 marzec 2020

[Covid map: Coronavirus cases, deaths, vaccinations by country - BBC News](#)



ROCZNICE ZWIĄZANE Z PANDEMIĄ COVID-19

Nowa choroba, COVID-19, została zdiagnozowana w grudniu 2019 w miejscowości Wuhan w Chinach i szybko rozprzestrzeniła się nie tylko w obrębie Chin lecz – dzięki połączeniom lotniczym – na wszystkich kontynentach (A). Gdy epicentrum choroby przeniosło się z Chin do Europy – Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan pandemii (11 marca 2020). Rok po tym wydarzeniu głównymi centrami zakażeń są Europa, Stany Zjednoczone, Brazylia i Indie (B). Liczba zakażeń oraz ofiar pandemii nadal rośnie (C).

W Polsce pierwszy przypadek zachorowania na COVID-19 zdiagnozowano 4 marca 2020.

COVID-19 11.03.2021

Polska

38 mln

(04.03.2020)

(11-20.03.2020)



Wielka
Brytania

67 mln

(23.03/2020)



Wariant brytyjski = B.1.1.7

TRZECIA FALA PANDEMII

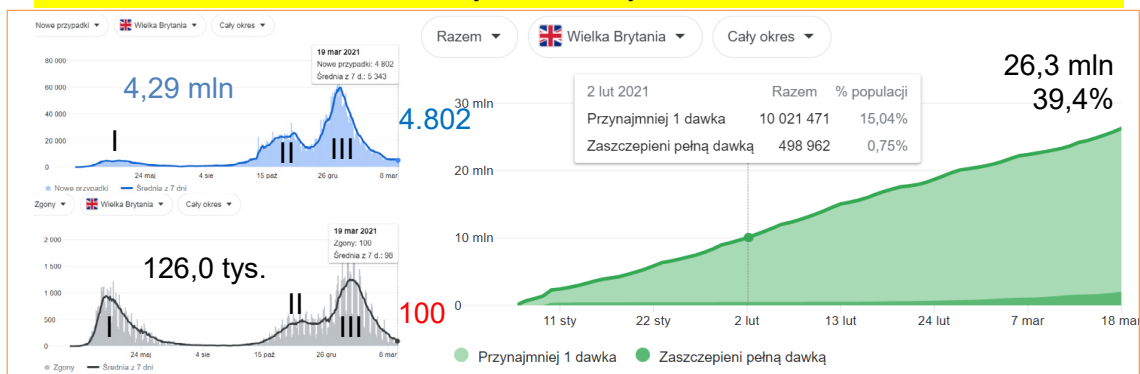
W Polsce pierwszy przypadek zachorowania na COVID-19 zdiagnozowano 4 marca 2020, a pierwszy lockdown wprowadzono stopniowo między 11 a 20 marca, co uchroniło nas przed przerażająco wysoką pierwszą falą choroby (A), skutkującą wysoką liczbą zgonów w kilku krajach Europy Zachodniej, w tym w Wielkiej Brytanii, gdzie lockdown wprowadzono dopiero 23 marca (B). Premier Wielkiej Brytanii, Boris Johnson, przeprosił za tą spóźnioną decyzję i w rocznicę pierwszego lockdownu ogłosił Dzień Żałoby Narodowej, gdy chwilą ciszy uczczono ofiary pandemii. Porównanie wykresów liczby zakażeń (**niebieskie**) i zgonów (**czarne**) w pierwszej fali pandemii pokazuje, że **każdy dzień opóźnienia skutecznej izolacji osób podatnych na zakażenie od nosicieli wirusa przynosi katastrofalne skutki**.

Latem 2020 liczba zakażeń w Europie zmalała i wiele krajów spożytkowało ten okres do przygotowania przed spodziewaną jesienną falą pandemii (patrz „PAU dla SZKÓŁ-1”). Firmy farmaceutyczne intensywnie pracowały nad szczepionkami przeciwko COVID-19 (patrz „PAU dla SZKÓŁ-1”), a brytyjskie konsorcjum sekwencjonowało RNA wirusa SARS-CoV-2 by wcześniej wykryć jego niebezpieczne warianty.

Druga fala pandemii zaczęła narastać we wrześniu, a w grudniu w Wielkiej Brytanii zarysowała się fala III, co korelowało z dominacją wariantu B.1.1.7 (**nazwanego brytyjskim**) nad wirusem klasycznym, dlatego wiele krajów zamknęło granice, by ograniczyć jego przedostanie się wariantu brytyjskiego na ich terytorium. W Polsce obecnie fala III narasta.



POLSKA 24.03.2021 Przyrost dobowy - zakażeń: **29.978**; zmarli: **575**



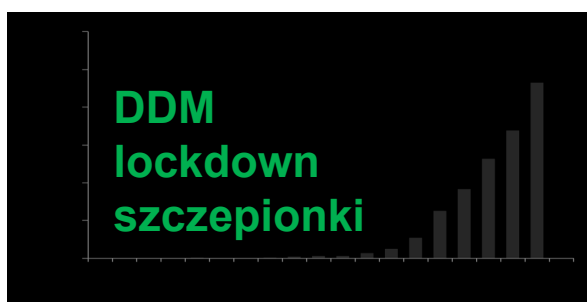
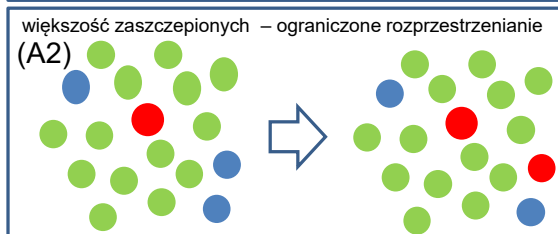
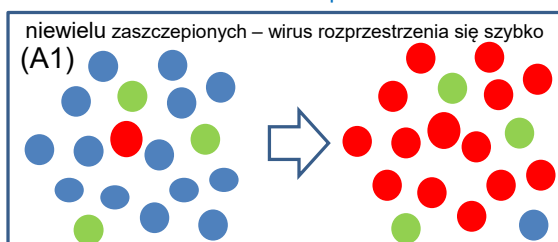
WYGASZANIE TRZECIEJ FALI ZAKAŻEŃ/ZGONÓW A LICZBA ZASZCZEPIONYCH

Zestawienie danych o liczbie zarejestrowanych zakażeń/zgonów (lewa strona) i liczbie zaszczepionych osób (prawa strona) w Polsce (A) i Wielkiej Brytanii (B) do 18 marca 2021.

W grudniu 2020 zaczęto stosować szczepionki anty-COVID (zielone wykresy) zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków. Począwszy od 27 grudnia, w Polsce zaczęto podawać głównie dwudawkowe szczepionki firm PfizerBioNTech i Moderna, a później pierwszą dawkę Oxford/AstraZenec. Szczepienia w Wielkiej Brytanii rozpoczęto 8 grudnia 2020, najpierw dwudawkową szczepionką PhizerBioNTech, a następnie szczepionką Oxford/AstraZeneca. Brytyjska strategia ma na celu ocalenie jak największej liczby istnień ludzkich, bo już pierwsza dawka każdej szczepionki chroni przed ciężkim przebiegiem choroby i śmiercią. W Polsce do 18 marca 2021 zaszczepiono ponad 3 miliony osób (8,3% populacji), a w Wielkiej Brytanii ponad 26 milionów osób (46,4% mieszkańców).

Strategia brytyjska jest słuszna, gdyż wraz z wprowadzeniem szczepionek liczba zakażeń i zgonów spadła, podczas gdy w Polsce trzecia fala pandemii dopiero narasta. To samo zestawienie świadczy o tym, że **szczepionka Oxford/AstraZeneca skutecznie zapobiega ciężkiemu zachorowaniu na COVID-19, w tym - jest skuteczna w zwalczaniu brytyjskiego wariantu wirusa, dominującego w grudniu.**

● zakażający ● zdrowi niezaszczepiona ● zdrowi zaszczepieni



(C) Kolejność szczepień w Wielkiej Brytanii

Kryterium wieku i stanu zdrowia (z tych grup pochodzi 99% zgonów, którym można było zapobiec)

1. pensjonariusze domów opieki dla osób starszych oraz ich opiekunowie
2. > 80 lat oraz pracownicy z pierwszej linii służby zdrowia i opieki społecznej (face to face)
3. > 75 lat
4. > 70 lat oraz osoby szczególnie zagrożone klinicznie*
5. > 65 lat
6. osoby od 16 do 64 lat z chorobami zwiększającymi ryzyko poważnego zachorowania**
7. > 60 lat
8. > 55 lat
9. > 50 lat

W NASTĘPNEJ KOLEJNOŚCI OSOBY ZDROWE W WIEKU 16-49 lat

(A) Liczba osób zaszczepionych wpływa na rozprzestrzenianie się wirusa.

(A1) Przy niewielkiej liczbie zaszczepionych, jedna osoba zakażona (np. wracająca z Wielkiej Brytanii zakażona wariantem brytyjskim) zakazi wiele osób (choć mogą wśród nas być osoby odporne na SARS-CoV-2).

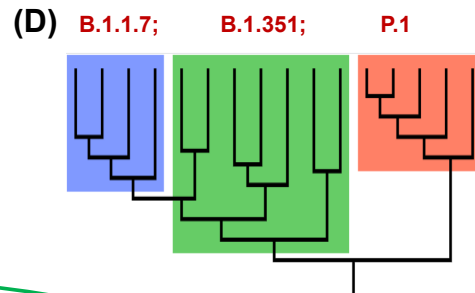
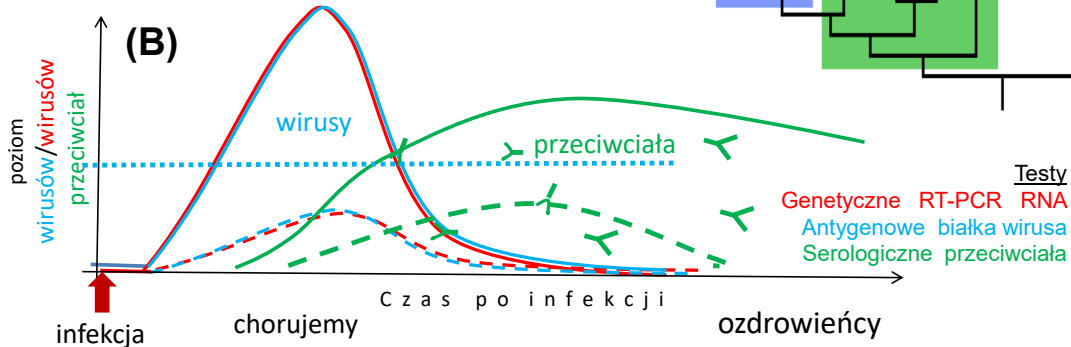
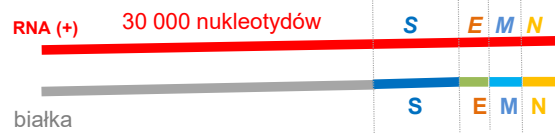
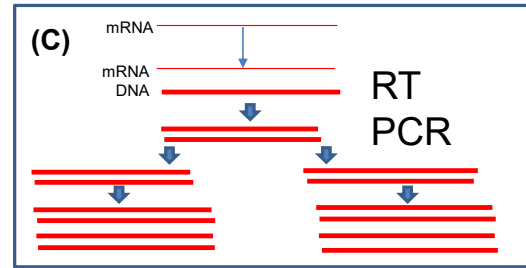
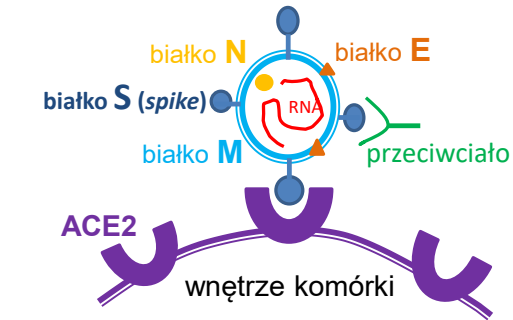
(A2) Gdy zaszczepionych jest wielu (jak np. w Wielkiej Brytanii) – człowiek zakażony przekaże wirusa niewielu osobom podatnym. Aby uchronić się przed wariantem z zewnątrz, na przykład brazylijskim - Wielka Brytania zamknęła granice. Przyjeżdżający są testowani i poddawani kwarantannie, a po wykryciu zakażenia – izolacji, aż do wyzdrowienia. Dzięki temu chroni się kraj przed kolejnym wariantem.

(B) Wśród zmarłych na COVID-19, 99% to osoby w wieku ponad 50 lat, zdrowe lub z chorobami towarzyszącymi, oraz ludzie młodszy z chorobami sprzyjającymi ciężkiemu przebiegowi COVID-19. Aby ochronić te grupy osób trzeba stosować zasadę DDM (Dezynfekcja, Dystans, Maseczka), całkowity lub częściowy lockdown oraz szczepienia na skalę światową.

(C) W Wielkiej Brytanii rygorystycznie stosuje się ustaloną przez medyków kolejność szczepień w oparciu o wiek i stan zdrowia.

(Patrz też „PAU dla Szkół – 3”)

(A) SARS-CoV-2



SKĄD SIĘ BIORĄ WARIANTY WIRUSA SARS-CoV-2

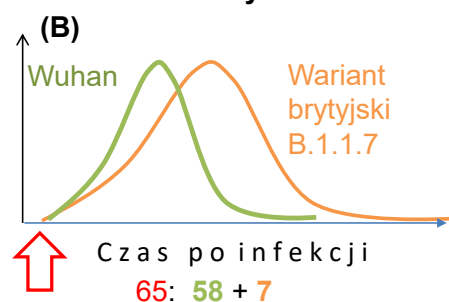
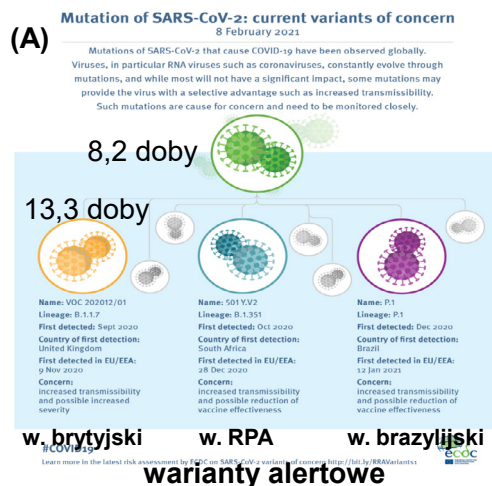
(A) Wirus SARS-CoV-2 to nić RNA (czerwona) zbudowana z prawie 30 000 nukleotydów, zamknięta w otoczce białkowej (kolorowe białka S, E, M, N), spośród których to białko kolca S (spike) rozpoznają receptory ACE2 na powierzchni komórek człowieka umożliwiając wniknięcie wirusa do ich wnętrza. Powielenie RNA we wnętrzu komórki jest poprzedzone syntezą (szarych) białek niestrukturalnych, a następnie (kolorowych) strukturalnych białek SEMN. W trakcie tego procesu dochodzi do drobnych zmian (mutacji) w kolejności nukleotydów, co najczęściej nie wpływa na jakość syntetyzowanego białka; nagromadzenie mutacji w strategicznych miejscach może wpłynąć na jakość białka i losy wirusa; pojawiają się warianty wirusa. Na przykład modyfikacja białka S może albo uniemożliwić wniknięcie wirusa do komórki (wirus zginie!) albo to ułatwić (ułatwiając zakażenie człowieka). W tym ostatnim przypadku jest to wariant alertowy sprawniejszy od poprzednich (np. rozprzestrzeniający się szybciej), a więc wypierający te poprzednie.

(B) Do wykrywania wariantów wirusa trzeba analizować testowany materiał metodą genetyczną RT-qPCR (C). Powielone DNA służy tu do SEKWENCJONOWANIA nukleotydów i wskazanie zmian (mutacji/wariacji) wirusa.

(D) Sekwencjonowanie DNA testowanych próbek pozwala na rekonstrukcję toczącej się obecnie EWOLUCJI KORONAWIRUSÓW.

B.Płytycz, *Warianty koronawirusa SARS-CoV-2 nie znają granic*. PAUza 548, 2021

COVID-19 Genomics UK (COG-UK)



(C) Warianty SARS-CoV-2 w Polsce

Dane z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, projekt SARS-HYB-45 (Meneger Zdrowia, 22 luty 2021)

Wśród **69** pacjentów - 12 wariantów wirusa standardowego (Wuhan)

Warianty alertowe::

B.1.1.7 (w. brytyjski) – 18 osób

B.1.351 (RPA) – 1 osoba

P.1 (wariant brazylijski) w Polsce brak

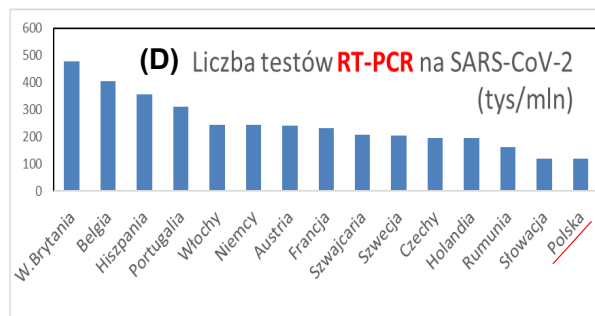
B.1.1.74 (Irlandia);

B.1.1.160 (Irlandia);

B.1.1.221 (Belgia);

B.1.1.141 (w. rosyjski)

Warianty „podlaskie”



B.Płytycz PAUza 548, 2021

WYKRYWANIE I BADANIE WARIANTÓW ALERTOWYCH

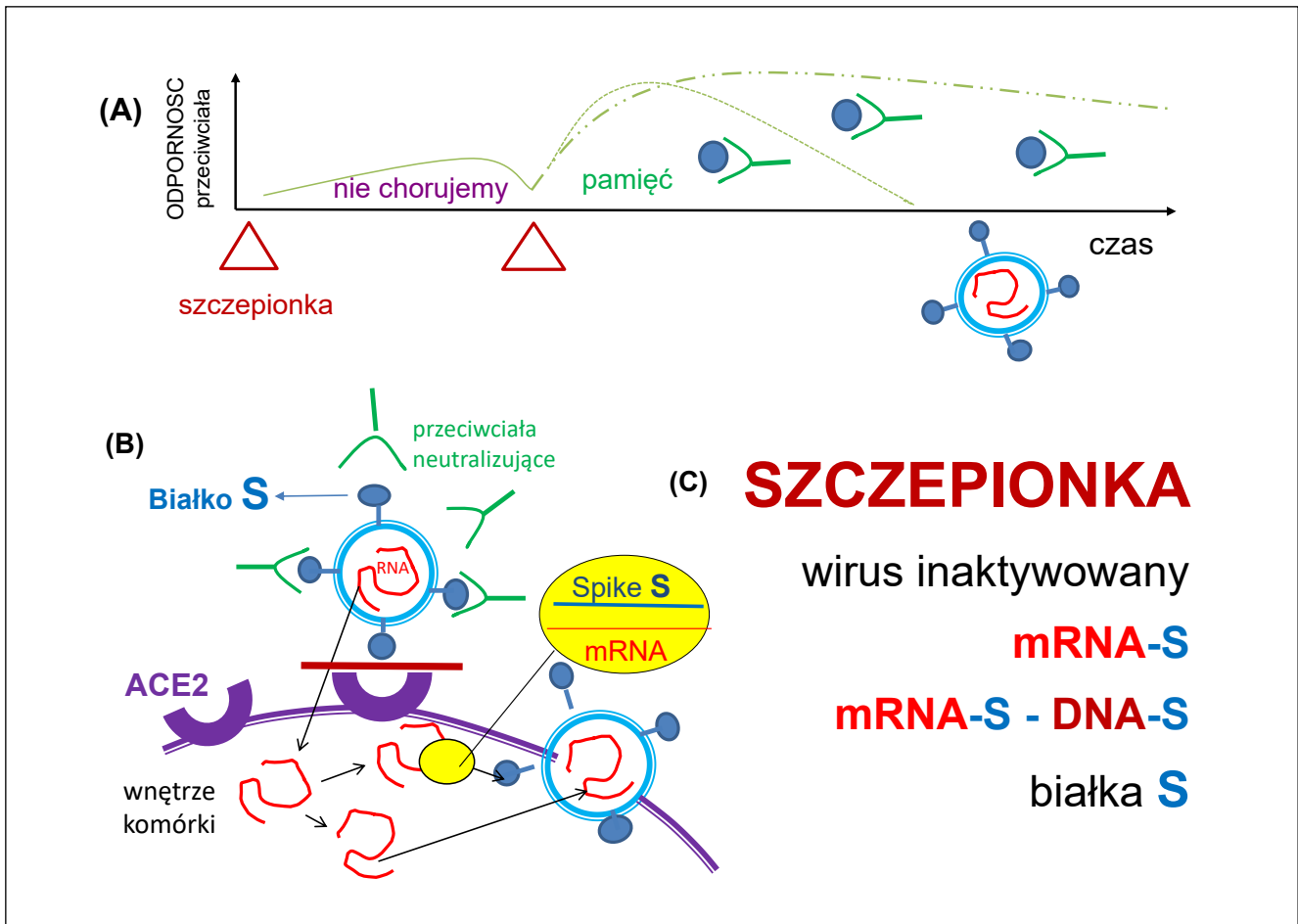
(A) Światowym liderem w poszukiwaniu wariantów SARS-CoV-2 jest konsorcjum z Wielkiej Brytanii sekwencjonujące 20 000 genomów tygodniowo, apelujące o nadsyłanie z innych krajów przynajmniej 20 próbek miesięcznie. W styczniu 2021 wprowadzono ogólnosiwiatowy sposób opisywania tych wariantów, co ułatwi śledzenia ich pochodzenia i rozprzestrzeniania się, choć nadal funkcjonują ich nazwy związane z miejscem ich wykrycia, jako np. wariant brytyjski (B.1.1.3), południowoafrykański (B.1.351) czy brazylijski (P.1).

(B) Biologię wariantów porównuje się z wirusem standardowym (wyjściowym). Analiza codziennych wymazów od 65 ochotników dowiodła, że u 7 osób zakażonych wariantem B.1.1.7 infekcja trwa średnio dłużej (13,3 doby) niż u pozostałych (8,2 doby), zakażonych wirusem klasycznym (Wuhan). Skoro infekcja trwa dłużej – to chory może zakażać więcej osób, czemu można zapobiec przez wydłużoną izolację.

Sekwencjonowanie genomu ma zatem ogromne znaczenie praktyczne!

(C) Zespół z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pokazał, że wśród 69 pacjentów znaleziono 18 osób z wariantem brytyjskim, jedną z południowo-afrykańskim i 4 z wariantami znalezionymi w innych krajach, oraz nowo odkryte „warianty podlaskie”. Czy jest wśród tych ostatnich jakiś nowy wariant alertowy? Należy śledzić losy pacjentów i osoby z ich kontaktów.

(D) Niestety, Polska testuje metodą RT-PCR bardzo niewiele osób.



ISTOTA DZIAŁANIA SZCZEPIONEK ANTY-COVID-19

Patrz: PAU dla SZKÓŁ 1 - 3.

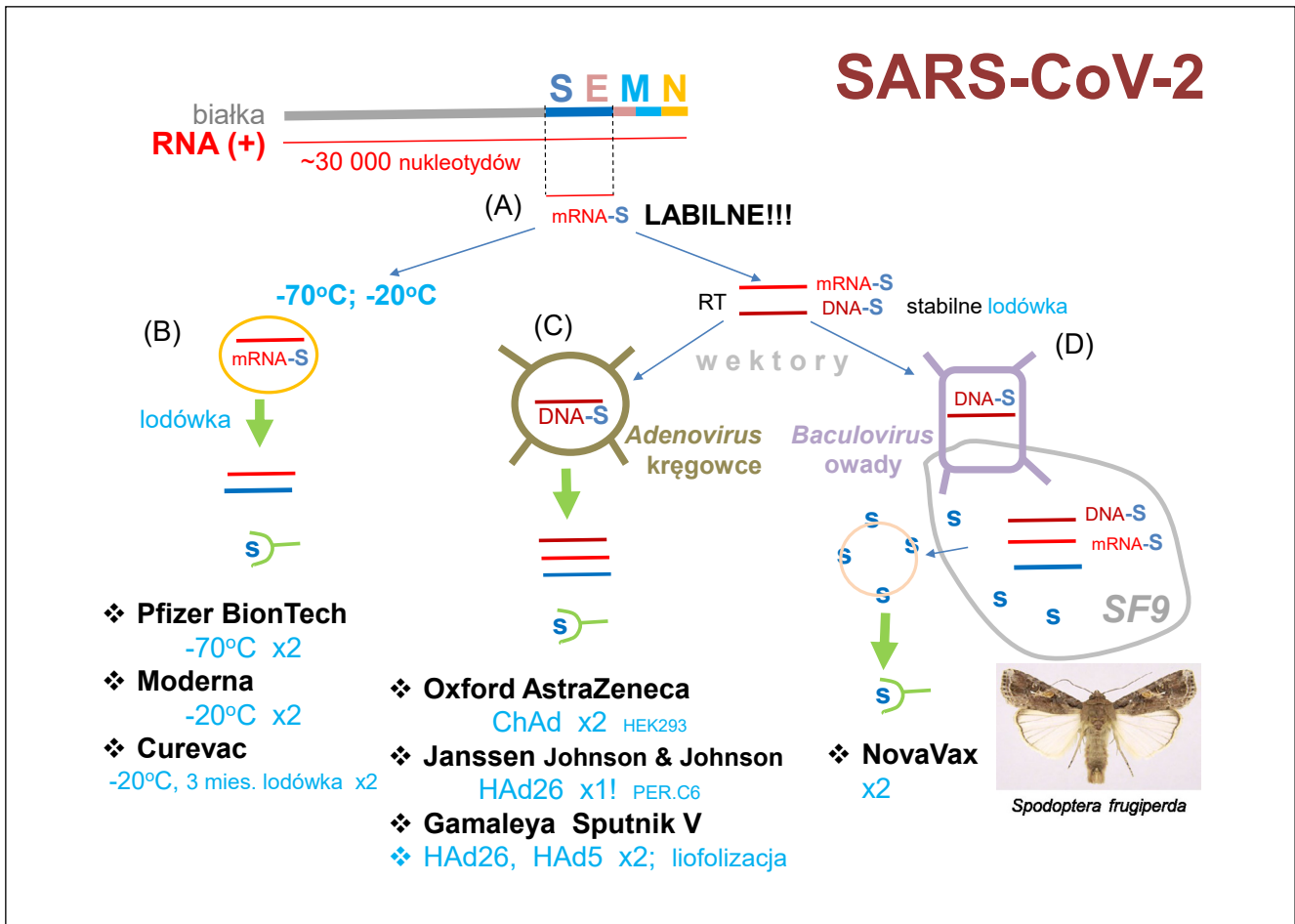
(A) Istotą szczepień profilaktycznych przeciwko COVID-19 jest wprowadzenie do organizmu człowieka nieszkodliwej formy wirusa lub jego elementów nie wywołujących choroby lecz przygotowujących układ odpornościowy człowieka do zwalczania groźnej formy patogenu. Mogą w tym uczestniczyć przeciwciała człowieka otaczające białka S wirusa.

(B) Dzięki rozpoznaniu receptorów ACE2 na powierzchni komórek człowieka przez białka S wirusa wnika on do wnętrza komórki. RNA wirusa ulega tu powieleniu. Na matrycy mRNA wirusa syntetyzowane są nowe białka wirusa (w tym białko S), które otaczają nową nić RNA i nowy wirion opuszcza komórkę.

(C) Pomysły na szczepionki przeciwko COVID-19 zrodziły się i ewoluowały od czasu pojawienia się choroby.

Obecnie Chiny na szeroką skalę stosują szczepionki tradycyjne, zawierające wirus w formie nieszkodliwej (inaktywowany).

Najnowszą formą szczepionek jest wykorzystanie do ich produkcji wyłącznie fragmentu mRNA wirusa kodującego białka S. (Patrz następny slajd.)



ROZMAITE TAKTYKI WYTWARZANIE SZCZEPIONEK mRNA PRZECIWIW COVID-19

Dzięki znajomości nici RNA wirusa SARS-CoV-2 można w laboratorium pozyskiwać dowolną liczbę kopii mRNA kodującego białko kolca S wirusa (mRNA-S).

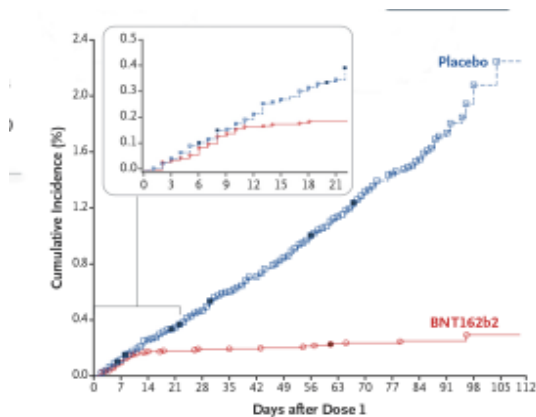
(A) mRNA jest bardzo labilne i ulega degradacji. Aby temu zapobiec – stosuje się albo niskie temperatury (lewa strona) albo dokonuje się (z udziałem enzymu odwrotnej transkryptyzy) przepisania mRNA-S na stabilne DNA-S (prawa strona).

(B) Firmy wykorzystujące niskie temperatury (-70°C lub -20°C) podają w szczepionkach czyste mRNA-S w otoczkach lipidowych. Każda z firm zapewnia trwałość szczepionki w lodówce tylko przez określony okres po rozmrożeniu. Na matrycy mRNA komórki człowieka produkują białko S indukujące produkcję przeciwciał.

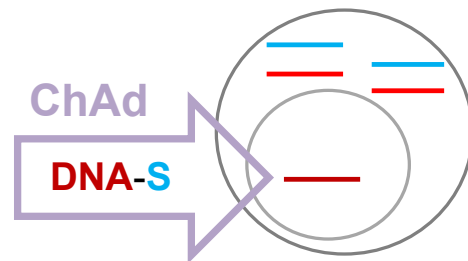
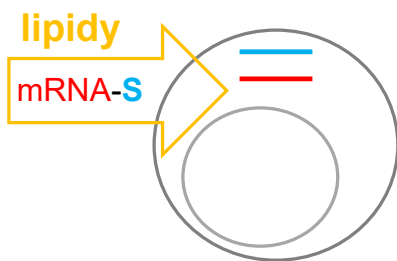
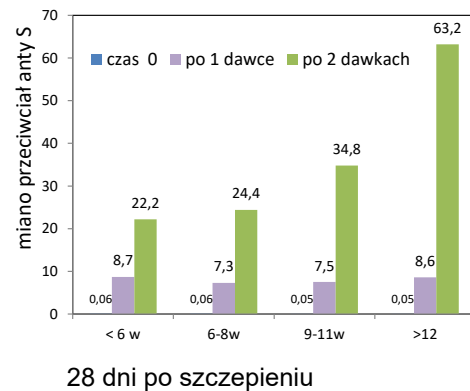
(C) DNA-S jest wmontowane do DNA nieszkodliwego wirusa, który staje się jego wektorem. W szczepionkach stosujących wektory adenowirusowe, komórki na matrycy wprowadzonego DNA-S produkują mRNA-S i białko S, indukujące produkcję przeciwciał.

(D) Kolejną strategią to wprowadzenie DNA-S wirusa SARS-CoV-2 do bakulowirusa nieszkodliwego dla komórek kręgowców, namnażającego się w komórkach owadów. Komórki linii SF9 wyprowadzonej z jajników gąsienicy ćmy *Spodoptera frugiperda* produkują białko S wirusa SARS-CoV-2; Białka te, wmontowane w nanocząsteczki nośnikowe stanowią szczepionkę indukującą produkcję przeciwciał.

(A) Pfizer & BioNTech



(B) Oxford & AstraZeneca



(A) BRAK OCHRONY PRZEZ KILKA DNI/TYFODNI PO SZCZEPIONCE;

Jak widać na przykładzie zakażeń po szczepionce firmy PfizerBioNTech (zawierającej mRNA-S w otoczce lipidowej), szczepionka daje ochronę dopiero kilka dni po zaszczepieniu; W pierwszych dniach po zastrzyku, zachorowania po szczepionce (linie czerwone) i placebo (niebieskie) przebiegają podobnie;

(B) ODSTĘP CZASU MIĘDZY DAWKAMI;

Wpływ odstępu czasu między pierwszą a drugą dawką przebadano w przypadku szczepionki Oxford/AsreaZeneca (DNA-S w wektorze adenowirusowym). Im ten odstęp (w tygodniach) jest większy – tym odpowiedź mierzona przez poziom przeciwciał po drugiej dawce jest wyższa. Może się to wiązać ze stopniowym narastaniem pamięci immunologicznej, realizowanej przez przeciwciała, limfocyty pamięci T i B oraz przez komórki dendrytyczne (*interdigitating cells*); te ostatnie wchłaniają i trawią antygen w miejscu wnikięcia a następnie przemieszczają się do wyspecjalizowanych ośrodków pamięci immunologicznej zlokalizowanych w narządach limfatycznych, gdzie prezentują antygen limfocytom (będzie to przedmiotem osobnej pogadanki).

FIRMY	istota					
PfizerBioNTech	mRNA-S		lipidy	2x	-70oC	
Moderna			lipidy		-20oC	
Curevac			lipidy		lodówka	
Oxford/AstraZeneca	DNA-S-Ad	wektor	adenowirus	2x	lodówka	
Johnson & Johnson			adenowirus			1x
Gamaleya (Sputnik V)			adenowirus			2x
Novavax	białka S		DNA-S/baculowirus/Sf9 nanoparticles	2x	Linia owadzia*	
SinoPharm	SARS-CoV-2		inaktywacja	2x	lodówka	
Sinovac						
Covaxin						

Wirus standardowy		
Wariant brytyjski	B.1.1.7	→
Wariant południowoafrykański	B.1.351	→
Wariant brazylijski	P.1	→

NOWE WARIANTY SARS-CoV-2

WYŚCIG MIĘDZY DOSTARCZANIEM SZCZEPIONEK A POJAWIANIEM SIĘ KOLEJNYCH WARIANTÓW ALERTOWYCH WIRUSA SARS-CoV-2

Na obecnym etapie pandemii COVID-19 trwa wyścig między realizacją programu szczepień przeciw SARS-CoV-2 a pojawianiem się nowych alertowych wariantów tego wirusa.

Szczepionek przybywa i wykrywane są coraz to nowe warianty. Firmy farmaceutyczne liczą się z koniecznością zmodyfikowania procedur by dostosować szczepionki do nowych wariantów wirusa.

W Wielkiej Brytanii zaplanowano zaszczepieniu we wrześniu najbardziej zagrożonych grup osób trzecią dawką szczepionki, dostosowaną do nowych wariantów alertowych.

BARDZO WAŻNE JEST **SEKWENCJONOWANIE RNA SARS-CoV-2** aby:

- wykryć nowe warianty alertowe
- zahamować ich rozprzestrzenianie (kwarantanny i izolacje)
- uwzględnić je podczas przygotowania nowej generacji szczepionek

KAŻDY Z NAS MUSI STOSOWAĆ ZASADY **D D M Szczepienia**