



Νέος Κορωνοϊός SARS-CoV-2 (COVID-19): Τρόπος εξάπλωσης και μηχανισμοί άμυνας

Η εξάπλωση και μετάδοση του ίδιου του μολυσματικού παράγοντα (ιού SARS-CoV-2) από το αναπνευστικό σύστημα παρατηρείται από τα πρώτα στάδια της νόσου. Ακολουθεί μια παρατεταμένη περίοδος κατά την οποία ανιχνεύεται το γενετικό του υλικό (RNA), αλλά είναι αβέβαιο κατά πόσο αυτό αντιπροσωπεύει μολυσματικά ιικά σωματίδια, όπως αβέβαιη είναι και η δυνατότητα μετάδοσης του ιού μέσω του γαστρεντερικού συστήματος. Τα αντισώματα έναντι του ιού αρχίζουν να εμφανίζονται σε μια περίοδο λίγων ημερών έως εβδομάδων από τη μόλυνση. Εμπειρισιακές μελέτες με τους συγγενείς του νέου κορωνοϊού (SARS και MERS), σε άτομα που έχουν επιβιώσει, υποδεικνύουν ότι η διάρκεια της ανοσιακής απάντησης σε αυτούς είναι περιορισμένη και γι' αυτό χρειάζονται περισσότερες εργασίες για να κατανοήσουμε τη διάρκεια της προστατευτικής ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2.

Διάρκεια της εξάπλωσης και μετάδοσης του ιού στα διάφορα στάδια της νόσου

Η εξάπλωση του ιού έχει μελετηθεί με καλλιέργειες αλλά πολύ περισσότερο με RT-PCR για το ιικό RNA, το οποίο όμως μπορεί να προέρχεται από μολυσματικά ιικά σωματίδια ή από ιούς που δεν είναι πια μολυσματικοί. Σε έναν ασθενή ο οποίος αναρρώνει από τη νόσο και ήταν θετικός στην PCR προηγουμένως, τουλάχιστον δύο επακόλουθα (με διαφορά μερικών ημερών) αρνητικά τεστ RNA αποτελούν μια καλή ένδειξη ότι πλέον δεν μεταδίδει μολυσματικά ιικά σωματίδια. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος (φαρυγγικά ή/και ρινοφαρυγγικά δείγματα), αλλά έχουν βρεθεί θετικά στο RNA επίσης δείγματα κοπράνων σε προχωρημένα στάδια της νόσου ενώ από άλλα βιολογικά υγρά (π.χ. ούρα, δάκρυα, κοιλιακές εκκρίσεις) δεν έχει απομονωθεί RNA του ιού.

Είναι πιθανό να μπορεί να μεταδοθεί ο ιός μέσω των εκκρίσεων του αναπνευστικού συστήματος 2 – 3 ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ υπάρχουν και βιβλιογραφικές αναφορές για πλήρη ασυμπτωματική μετάδοση, δηλαδή από φορέα ο οποίος ουδέποτε εμφάνισε οποιοδήποτε σύμπτωμα, αλλά μόνο σε κάποιο στάδιο θετικό RNA, μετέδωσε τον ιό σε άλλα άτομα. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ιικών σωματιδίων και ιικού RNA εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της νόσου, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, ενώ τα δείγματα των παραγωγικών πτυέλων και του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος φαίνεται να είναι πιο πληροφοριακά από τα δείγματα του φαρυγγικού. Η σοβαρότερη κλινική παρουσίαση σχετίζεται με πιο παρατεταμένη μεταδοτικότητα και αποτελεί ίσως ένα σοβαρό θέμα κινδύνου μετάδοσης στους εργαζόμενους στον



τομέα της υγείας. Η ύπαρξη και μετάδοση του RNA του ιού τουλάχιστον μια εβδομάδα μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων έχει τεκμηριωθεί, ενώ έχει διαπιστωθεί θετικό αποτέλεσμα σε τεστ RNA ακόμα και 49 ημέρες μετά το τέλος των συμπτωμάτων, αν και δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο πρόκειται για μολυσματικά ιικά σωματίδια, χωρίς να υπάρχουν διαφορές σε ηλικίες ή στο φύλο.

Επιπλέον, τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι συνήθη και πολύ συχνά ανιχνεύεται ιικό RNA στα κόπρανα, για πιο παρατεταμένα διαστήματα μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με το αναπνευστικό σύστημα, αν και ο ρόλος του στη μετάδοση της νόσου είναι ασαφής. Σε πρόσφατα πειράματα απομόνωσης και καλλιέργειας ιικών σωματιδίων, αυτό ήταν εφικτό από δείγματα του αναπνευστικού αλλά όχι από δείγματα κοπράνων.

Επίπεδα και διάρκεια ανοσιακής απάντησης

Ο χρόνος ανίχνευσης των αντισωμάτων μετά τη μόλυνση εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου και από την ιική πρωτεΐνη που χρησιμοποιείται ως αντιγόνο. Αντισώματα τύπου IgM μπορούν να ανιχνευθούν με ανοσο-ενζυμική τεχνική έναντι της νουκλεοπρωτεΐνης-3/6 μερικές μέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και έχουν εφαρμοστεί ως συμπληρωματική εξέταση επιβεβαίωσης της διάγνωσης μετά από την RT-PCR τεχνική. Τα IgG αντισώματα έναντι της ίδιας πρωτεΐνης του ιού ανιχνεύονται 10-18 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ η εμφάνισή τους δεν έχει συσχετιστεί με την απομάκρυνση του ιού και μάλιστα έχουν δημοσιευτεί περιπτώσεις με υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων να σχετίζονται ανεξάρτητα με πιο σοβαρή κλινική νόσο. Αντισώματα έναντι της περιοχής της πρωτεΐνης του ιού που συνδέεται με τον κυτταρικό υποδοχέα (spike protein) ανιχνεύονται κατά μέσο όρο 11 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, αλλά η χρονική στιγμή της ορομετατροπής δεν σχετίζεται με την κλινική εξέλιξη της νόσου.

Η διάρκεια της ανοσιακής απάντησης και επίκτητης ανοσίας σε επαναμόλυνση θα είναι πολύ κρίσιμης σημασίας για την κατανόηση: 1) του πόσο αποτελεσματικός αναμένεται να είναι ο εμβολιασμός, 2) του πόσο μεγάλη διάρκεια έχει η ανοσία, 3) του κατά πόσο μπορεί να επιτευχθεί ανοσία "αγέλης" έναντι της COVID-19, 4) του πόσο ασφαλές είναι για τα άτομα με θετικό ορολογικό τεστ να επιστρέψουν στην εργασία τους. Μια πολύ σημαντική αβεβαιότητα πηγάζει από το γεγονός ότι είμαστε σε πολύ πρώιμα στάδια της πανδημίας και οι επιβιώσαντες από τις πρώτες εβδομάδες της μόλυνσης στην Κίνα βρίσκονται σήμερα, στην καλύτερη περίπτωση, μόνο 3 μήνες μετά την ανάρρωσή τους. Κάποιες πιθανές σχετικές ενδείξεις για τη διάρκεια των αντισωμάτων και την ανοσιακή απόκριση μπορούν να εξαχθούν από τις επιδημίες των συγγενών ιών SARS και MERS στο παρελθόν. Μελέτες σε ασθενείς που ανάρρωσαν από την επιδημία SARS το 2003 δείχνουν μια σταθερή μείωση της συγκέντρωσης των αντι-ιικών IgG αντισωμάτων με την πάροδο του χρόνου, με το 12% αυτών να μην έχουν καθόλου αντισώματα 2 χρόνια μετά και το 50% μετά από 3 χρόνια.



Επίσης, άτομα από το υγειονομικό προσωπικό που πέρασαν ήπια ή μέτρια νόσο MERS-CoV ήταν αρνητικά σε IgG αντισώματα μόλις 18 μήνες από την ανάρρωσή τους. Η ανοσιακή απάντηση στον SARS-CoV-2 αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη στους τόσο συγγενείς του ιούς.

Ποιος είναι ο ιδανικός χρόνος απομόνωσης (καραντίνας)?

Λόγω του ότι πολλοί ασθενείς συνεχίζουν να είναι θετικοί στην RT-PCR για παρουσία ιικού RNA σε δείγματα από το αναπνευστικό σύστημα ή από τα κόπρανα, αυτή είναι μια δύσκολη να απαντηθεί ερώτηση και θα διαλευκανθεί όταν θα έχουμε μελέτες μετάδοσης του ιού από ασθενείς που ανάρρωσαν ενώ υπήρχαν μετρήσεις του ιικού τους RNA με τη μέθοδο RT-PCR. Η πιο ασφαλής προσέγγιση σήμερα είναι να περιμένει κανείς να βγουν αρνητικά επαναλαμβανόμενα τεστ RT-PCR, γεγονός όμως που μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη απομόνωση χωρίς λόγο. Οι οδηγίες του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) αυτή τη στιγμή αναφέρουν ότι ασθενείς που έχουν νοσήσει για περίοδο επτά (7) ημερών και παραμένουν τρεις (3) επιπλέον ημέρες χωρίς συμπτώματα θεωρούνται ότι δεν μεταδίδουν τη νόσο, όμως θα χρειαστεί προσεκτική αξιολόγηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης προτού κάτι τέτοιο καθιερωθεί και γίνει αποδεκτό παγκοσμίως.

Αναπάντητα ερωτήματα

Υπάρχουν αρκετά σημαντικά αναπάντητα ερωτήματα, τα οποία βρίσκονται υπό διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα:

- Ποια είναι η διάρκεια μετάδοσης μολυσματικών ιικών σωματιδίων από ασθενείς που ανάρρωσαν και ποια είναι η σχέση αυτής με την διάρκεια ανίχνευσης ιικού RNA?
- Ποιοι είναι οι υπεύθυνοι ανοσιακοί μηχανισμοί για την εξουδετέρωση του ιού οι οποίοι μπορούν να προβλέψουν την ανάρρωση αυτού και να προσδιορίσουν το πότε οι ασθενείς δεν είναι πλέον μεταδοτικοί?
- Ποια είναι η συσχέτιση της ανοσιακής απάντησης με την προστασία του ασθενούς?
- Ποια είναι η διάρκεια της ανοσιακής προστασίας από πιθανή επαναλοίμωξη?

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joynt GM, and Wu WK. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? Lancet Infect Dis. 2020.
2. Alshukairi AN, Khalid I, Ahmed WA, Dada AM, Bayumi DT, Malic LS, et al. Antibody Response and Disease Severity in Healthcare Worker MERS Survivors. Emerging infectious diseases. 2016;22(6).
3. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. The Journal of infectious diseases. 2006;193(6):792-5.
4. Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerging infectious diseases. 2007;13(10):1562-4.



5. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
6. He X. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *medRxiv*. 2020.
7. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(13):377-81.
8. Li C, Ji F, Wang L, Wang L, Hao J, Dai M, et al. Asymptomatic and Human-to-Human Transmission of SARS-CoV-2 in a 2-Family Cluster, Xuzhou, China. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7).
9. Yan Bai, Lingsheng Yao, TaoWei, Fei Tian, Dong-Yan Jin, Lijuan Chen, MeiyunWang. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* April 14, 2020 Volume 323, Number 14.
10. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical infectious diseases*. 2020.
11. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*. 2020;382(12):1177-9.
12. Cereda D et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *MedRxiv*. 2020.
13. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020.
14. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
16. Tan W. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
17. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020.
18. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9.
19. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1698-707.
20. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
21. Xu Y. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature medicine*. 2020.
22. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical infectious diseases*. 2020.
23. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*. 2020.

Αθήνα, 17 Απριλίου 2020

Γεωργία Χριστοπούλου, MSc, PhD
Μοριακός Βιολόγος – Γενετιστής
Διευθύντρια Εργαστηρίου
Genotypos Science Labs IAE

Παντελής Κωνσταντουλάκης, PhD
Μοριακός Βιολόγος – Γενετιστής
Επιστημονικός Διευθυντής
Genotypos Science Labs IAE