WALKA ORGANIZMU Z WIRUSEM SARS-COV-2

Dla studentów

WSM w Kłodzku

Luty, 2021

Autor:

Prof. dr hab. M. Iwona Kątnik-Prastowska

Część 1- Podstawowe wiadomości o wirusach

Część 2 – Ogólna charakterystyka wirusa Sars-Cov-2

Część 3 – Odpowiedź immunologicznna na wirusa SARS-CoV-2

Część 4. Szczepionki. Odpowiedź immunologicznna na antygen w szczepionce

Prolog

- Organizm chorego na Covid-19 to pole walki, na którym rozprzestrzenia się wirus SARS-CoV-2. Komórki układu odpornościowego walczą, rozsyłają mediatory reakcji immunologicznej i zapalnej zagrzewając do walki i dążąc do zwycięstwa
- Epicentrum walki – to płuca
- Peryferia walki – inne narządy- mózg, nerki, serce, wątroba….
- Bitwa, w której zwycięzca wychodzi okaleczony
- Pole walki – tkanki człowieka zostają zniszczone i wymagają odnowy
- Pozostaje pamięć o zdarzeniu immunologicznym.

- Covid 19 atakuje przede wszystkim płuca. Wywołuje zapalenie i zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). U zakażonych dochodzi do wysięku w pęcherzykach płucnych, zwiększa się objętość komórek, które wyścielają pęcherzyki płucne i ich ściany ulegają pogrubieniu, dochodzi do poszerzenia naczyń krwionośnych. Pojawia się płyn w pęcherzykach płucnych, co powoduje wyłączenie tych obszarów z oddychania. Z czasem pojawia się włóknik, co może skutkować zmianami włóknistymi.

COVID-19, choroba atakuje nie tylko układ oddechowy, ale może również powodować powikłania ze strony innych układów.

Covid-19 jest chorobą wielonarządową

- Wirusy SARS-CoV-2, mają powinowactwo do tkanek i narządów i działają uszkadzająco W przebiegu COVID-19 może dojść do:
- Uszkodzenia układu krążenia: Zaburzenia rytmu serca wynikają ze zwiększonej aktywności układu neurohormonalnego. Może dojść do powikłań zakrzepowo-zatorowych;

1. Uszkodzenia układu nerwowego: Do najczęstszych należą udary i krwotoki. Niedotlenienie mózgu. Infekcja wpływa na mózg, neurony tracą otoczkę mielinową, dochodzi do obrzęku i stanu zapalnego tkanek mózgu. Mogą pojawiają się też objawy takie jak splątanie, zdezorientowanie, rozdrażnienie psychozy
2. COVID-19 atakuje nerki, trzustkę, przewód pokarmowy, śledzionę, jądra. Jednak każdy przypadek COVID-19 ma indywidualny przebieg. Największą szansę mają ludzie ze sprawnie funkcjonującym układem odpornościowym.

Część 1 Podstawowe wiadomości o wirusach

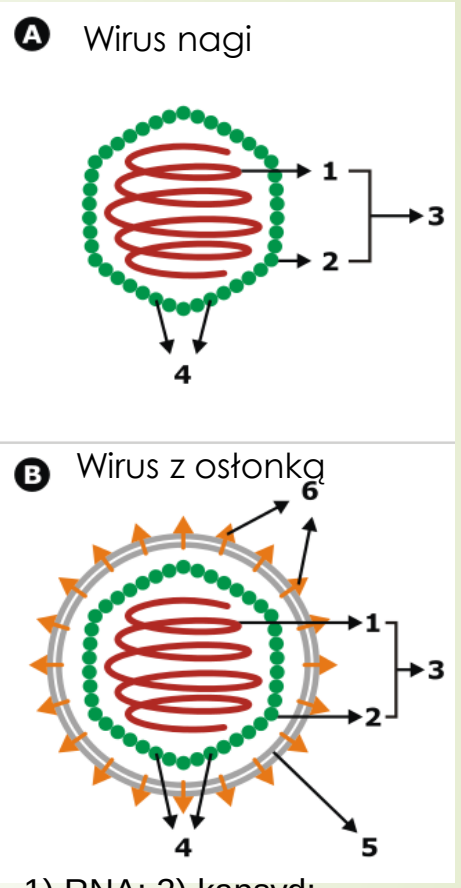
Wirusy (łac. *virus* „trucizna, jad” ang. virus)

Bezwzględne wewnątrzkomórkowe pasożyty

- Niewielkie cząstki zakaźne;
- Nie mają struktury komórkowej ani organelli, nie posiadają rybosomów, własnych układów metabolicznych;
- nie są zdolne do wzrostu ani rozmnażania się – ich **namnażanie jest zależne od żywych komórek gospodarza,** do którego wniknęły;
- **Do namnażania wirusy wykorzystują maszynerię molekularną i energię komórki będącej ich żywicielem;**
- **Żywiciel produkuje białka wirusa. Powstałe kompenenty składa w cały wirion zgodnie z kodem genetycznym zawartym w genomie wirusa (DNA lub RNA);**
- Wirus dąży do utrwalenia się w populacji gospodarzy, aby zapewnić sobie namnażanie.

Wirusy zawierają kwas nukleinowy DNA lub RNA

- Wirion (pojedyncza cząsteczka wirusa) wykazuje obecność określonych elementów, są nimi:
  - Kapsyd, czyli płaszcz białkowy, który **okrywa kwas nukleinowy. Kapsyd** zbudowany z polipeptydów strukturalnych zwanych **kapsomerami;**
  - Kwas nukleinowy, zawiera informację genetyczną niezbędną do replikacji wirusa oraz koduje sekwencję i strukturę białek wirionu. Wirusy mogą być zbudowane z dwuniciowego lub jednoniociowego lub kolistego DNA, lub z RNA – nić polinukleotydu dodatnio (+) lub ujemnie (-) spolaryzowany;
- Niektóre wirusy są otoczone dodatkową **osłonką lipidową**, w której zakotwiczone są białka najczęściej o funkcjach enzymatycznej lub receptorowej.



1) RNA; 2) kapsyd;
4) kapsomery;
3) nukleokapsyd;

5) osłonka;

6) białka błonowe

Wirusy mogą infekować wszystkie komórkowe formy życia

- Są obecne w organizmach zarówno chorych ludzi i zwierząt, wykazujących objawy chorobowe, mogą być obecne u osób zdrowych, które są zakażone bez wywoływania chorobowych następstw, z infekcją aktywną lub utajoną;
- Poza gospodarzami wirusy występują w środowisku – glebie, powietrzu, wodzie;
- Wiele organizmów żywych, w tym człowiek może zawierać w swoich genomach pozostałości dawnych genomów wirusowych, które w dalekiej przeszłości uległy integracji z genomem gospodarzy. Są to tzw. EVE (ang. *Endogenous Viral Elements)* zintegrowane sekwencje wirusowe. Około 8% ludzkiego genomu stanowią retrowirusowe sekwencje HERV (ang. *Human Endogenous RetroVirus*).

Wirusy zwierzęce

- Zwierzęta są gospodarzami dla wielu wirusów, często bardzo podobnych do ludzkich, ale niezdolnych do wywołania u człowieka objawów chorobowych.
- Jednak część z nich w wyniku przemian genetycznych może potencjalnie przystosować się do różnych gospodarzy, w tym człowieka.
- Dlatego przy badaniach epidemiologicznych nad infekcjami wirusowymi człowieka oraz nad nowymi odmianami wirusów bierze się pod uwagę również rezerwuar wirusów zwierzęcych.

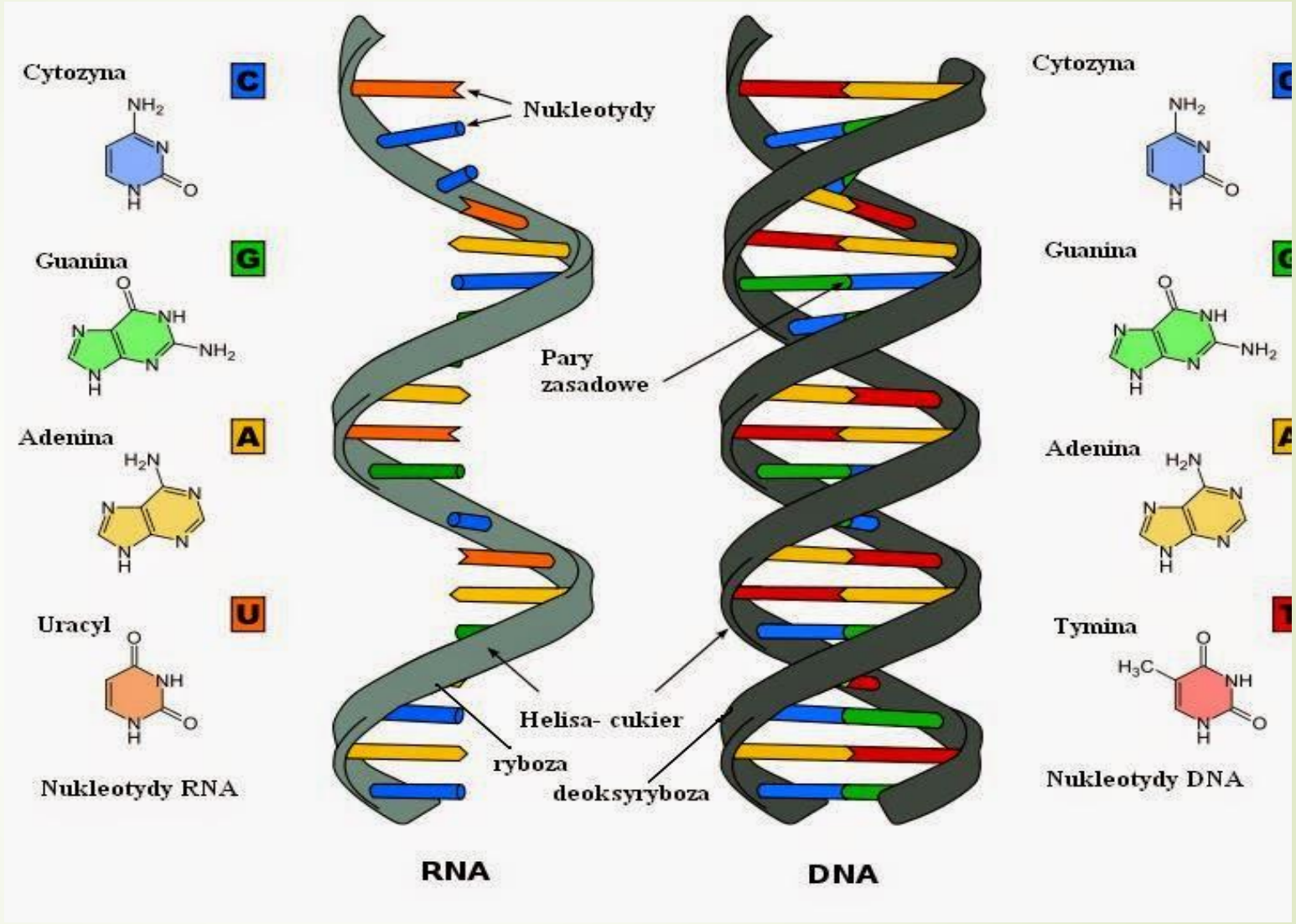
Żywicielem wirusów

są żywe komórki/

tkanki zwierzęce i roślinne

- Gospodarzem dla jednych wirusów może być tylko jeden określony gatunek. Np. wirus odry, ospy wietrznej, polio infekuje tylko określone typy komórek lub tkanek wielokomórkowego organizmu. W obrębie danego gatunku gospodarza wiele wirusów infekuje tylko określone typy komórek lub tkanek wielokomórkowego organizmu: wirus różyczki wykazuje preferencje do komórek płodu i kobiet w ciąży;
- Inne wirusy muszą zarażać różnych gospodarzy, aby utrzymać się w naturze. Np. wirus żółtej febry i wirus dengi przenoszą się z komarów na człowieka, ale rzadko przenoszą się bezpośrednio z człowieka na człowieka.

- Genom wirusa zawiera tylko jeden rodzaj kwasu nukleinowego
- DNA
- albo RNA,
- w którym zawarta jest informacja potrzebna do wytworzenia składowych wirionu i cząstek potomnych
- ds - double-stranded
- ss - single-stranded



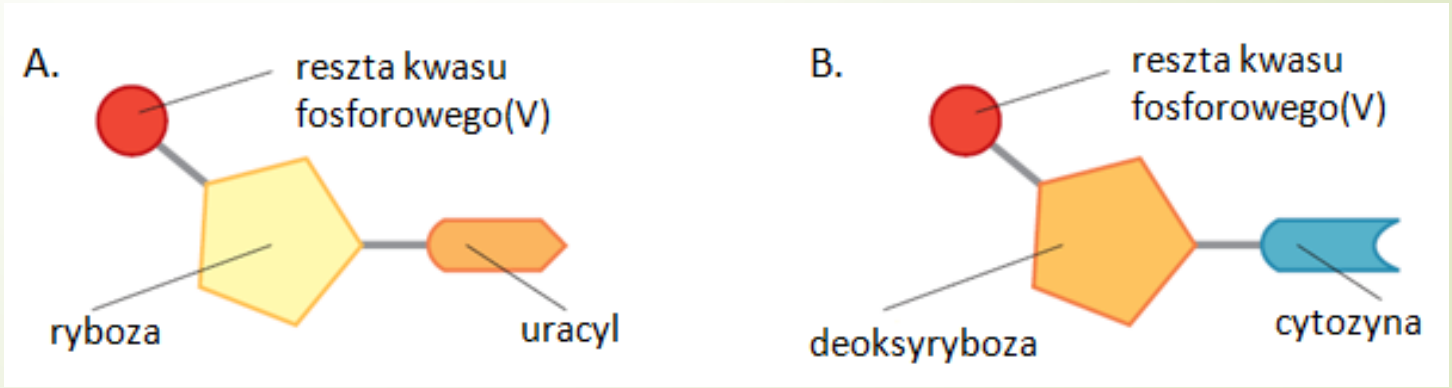
ssRNA dsDNA

https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbiologia364.wordpress.com%2F2016%2F01%2F19%2Fbudowa-i-funkcje-kwasow-nukleinowych%2F&psig=AOvVaw1Ae2_LVTwKLoSCdTwOSX5b&ust=1613202978564000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCND4u8fv4-4CFQAAAAAdAAAAABAN

Obecność DNA lub RNA jest podstawą klasyfikacji wirusów

- **Wirusy DNA**
  - Jednoniciowy (ssDNA)
  - Dwuniciowy (dsDNA)
- **Wirusy RNA**
  - Jednoniciowy o polarności dodatniej ssRNA(+) może bezpośrednio pełnić funkcję mRNA kodującego strukturę białka
  - Jednoniciowy o polarności ujemnej ssRNA (-) musi najpierw być przepisany na mRNA;
  - Dwuniciowy dsRNA

- **Formy pośrednie** DNA i RNA wirusów np. częściowo jednoniciowy, kolisty, satelitarny, z końcową strukturą „spinki do włosów".
- Rozmiar genomu podaje się w kilozasadach (kz)



Infekcję wirusową zapoczątkowuje przypadkowe zderzenie się wirionu z wrażliwą na zarażenie nim komórką/ komórkami

- Cząstki wirusa muszą mieć zapewniony fizyczny dostęp do potencjalnego żywiciela - im więcej wirionów, tym większe jest prawdopodobieństwo zakażenia;
- Warunkiem zakażenia jest przekroczenie bariery odpornościowej;

- ZAKAŻENIA MIEJSCOWE – wirus obecny jest w narządzie lub tkance i nie rozprzestrzenia się na cały organizm;

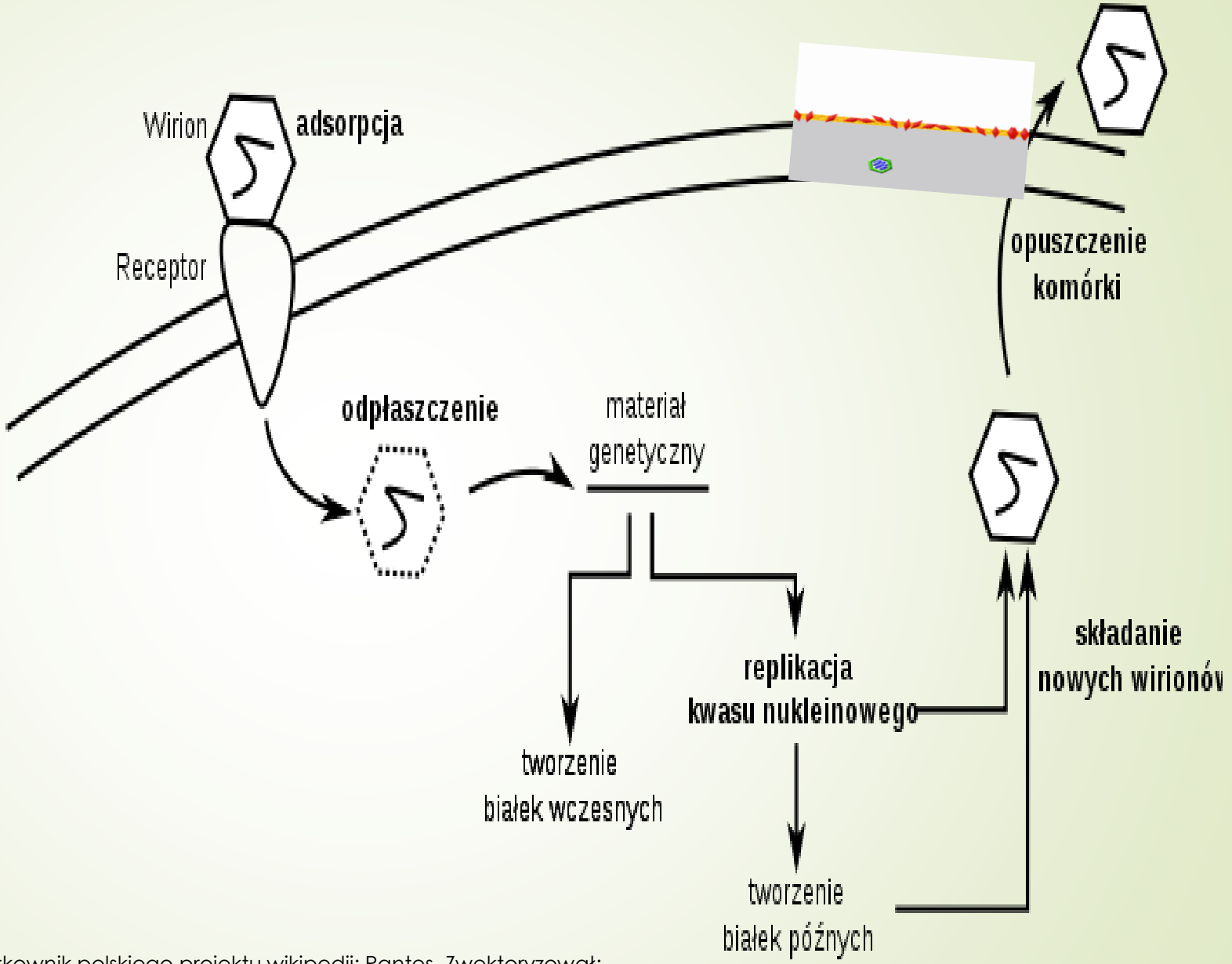
- ZAKAŻENIE UOGÓLNIONE – jest kilkuetapowe, wirusy przenikają nabłonek i podlegają replikacji. Wiriony przedostają się do krwi i chłonki. Efektem jest powstanie pierwotnej wiremii, której towarzyszy pierwszy rzut gorączki. Następnie wirusy atakują układ siateczkowo-śródbłonkowy, gdzie dochodzi do ponownej replikacji. Wiriony po raz drugi dostają się do krążenia, wywołując wiremię wtórną, której towarzyszy gorączka. W wyniku tropizmu tkankowego zajmowane są narządy docelowe, czego wynikiem jest powstanie mniej lub bardziej charakterystycznych objawów chorobowych. Najważniejsze narządy docelowe to skóra, wątroba, płuca, układ nerwowy i nerki.

Zasiedlenie tkanki gospodarza: rozpoznanie i adsorpcja wirionu/wirusów

- Komórki ludzkie czy zwierzęce mogą być potencjalnie zainfekowane przez jeden lub wiele gatunków wirusa. Warunkiem jest rozpoznanie i adsopcja cząstek wirusowych do powierzchni określonych komórek, które mają swoiste receptory błonowe. Infekujący wirus znajduje odpowiednie środowisko i przekracza barierę błony cytoplazmatycznej;
- Zdarza się, że jeden typ wirusa może wiązać różne receptory, a receptor może być specyficzny dla wielu wirusów. Czasami w celu wniknięcia do komórki potrzebny jest dodatkowo koreceptor;
- Z drugiej strony cząstki wirusów mają na swojej powierzchni takie struktury- zwykle białka kodowane przez genom wirusa, które decydują o przyłączaniu się do odpowiedniego receptora na powierzchni komórki gospodarza.

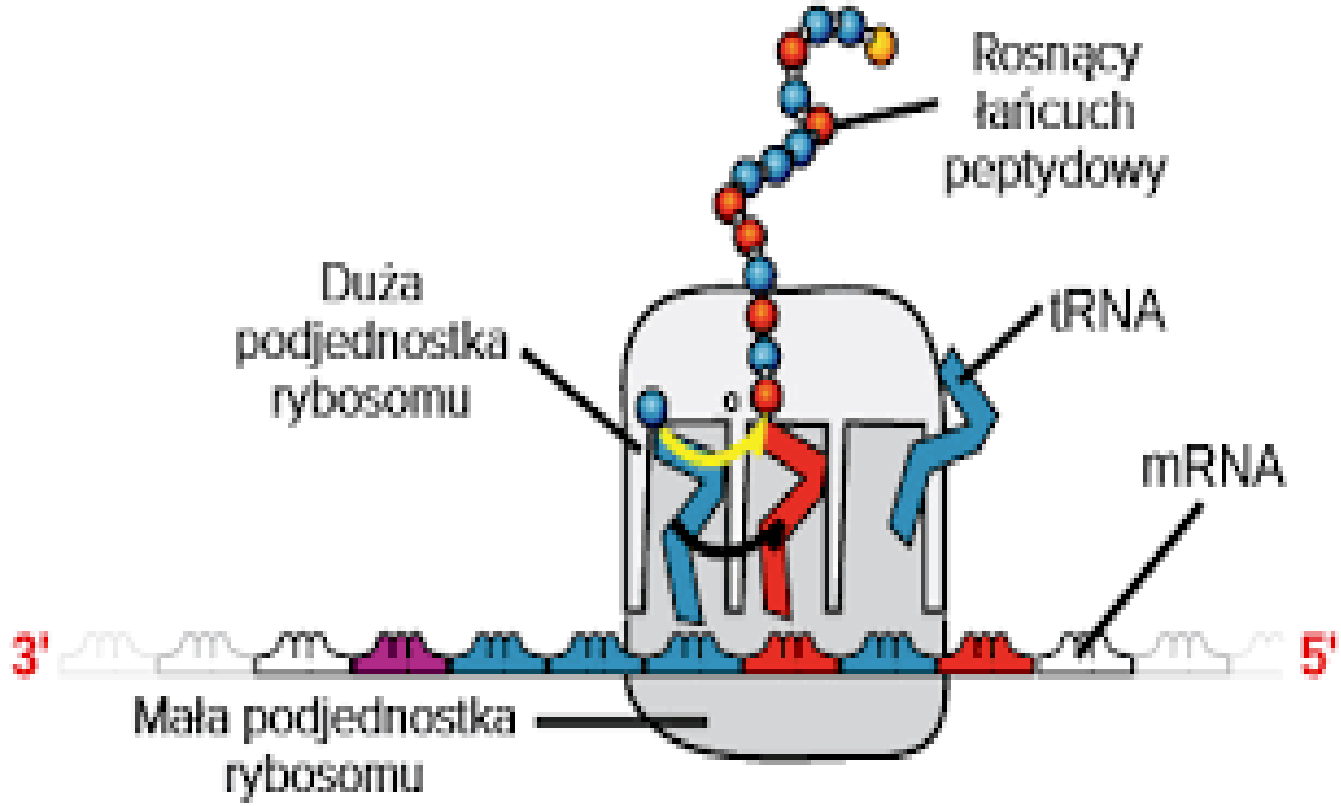
Ogólny schemat wniknięcia wirusa i replikacji

Opis na następnej stronie



Wersję rastrową wykonał użytkownik polskiego projektu wikipedii: Rantes, Zwektoryzował: Krzysztof Zajączkowski
https://pl.wikipedia.org/wiki/Plik:Zakazenie_wirusowe_komorki.svg

- **Opis slajdu poprzedniego: Ogólny schemat wniknięcia i replikacji wirusa**
- Wirusy zwierzęce wnikają do komórki gospodarza albo przez bezpośrednią fuzję osłonki wirusa z błoną komórkową albo przez endocytozę;
- Wirusy zmieniają wewnątrzkomórkowe środowisko i podporządkowują sobie komórkę w taki sposób, aby efektywniej się replikować. Wirus ulega demontażowi i uwalniają się komponenty, w tym kwas nukleinowy. Rozpoczyna się cykl infekcyjny;
- Namnażanie wirusów jest zależne od rodzaju kwasu nukleinowego, który znajduje się w wirionie.
- W przypadku wirusów eukariotów większość wirusów RNA replikuje się w cytoplazmie, a większość wirusów DNA - w jądrze komórkowym;
- Połączenie ssRNA(+) wirusa z rybosomami gospodarza zapoczątkowuje biosyntezę komponent białkowych wirusa (szczegóły – następny slajd). Powstałe białka i kwas nukleinowy tworzą architekturę nowego wirionu.
- Powstały wirus potomny uwalniany jest z komórki. Wirusy otoczkowe pączkują z komórki, a ich otoczka pozyskiwana jest na ogół z błony komórkowej gospodarza. U pewnych wirusów jest syntetyzowana *de novo* na późnym etapie cyklu replikacyjnego;
- Złożony wirion jest nośnikiem mającym przekazać wirusowy genom kolejnej komórce lub organizmowi. Wirusy po opuszczeniu komórki mogą pozostać nieaktywne i bierne aż do napotkania kolejnego gospodarza. Niekiedy wiriony po opuszczeniu gospodarza ulegają jeszcze pewnym morfologicznym zmianom, zachodzi ich dojrzewanie.



Biosynteza białka wirusa RNA

- Połączenie ssRNA(+) (pełni rolę mRNA) wirusa z rybosomami gospodarza zapoczątkowuje translację – przepisanie informacji genetycznej wirusa na peptyd. Powstają białka wirusowe. Do syntezy wirusowych białek wykorzystywane są komórkowe składniki budulcowe (aminokwasy, nukleotydy), maszyneria i energia (ATP) gospodarza. Powstałe komponenty składane w celu utworzenia wirionu.

Wirusy są zmienne, podlegają ewolucji,

Pojawiają się nowe wirusy

(ang. emerging virus)

- Nowo-pojawiające się wirusy to te, które niedawno uzyskały zdolności do infekowania gospodarza nowego gatunku. To wirus, który pojawił się, i utrwalił swoją obecność w części świata, gdzie dotychczas nie występował;
- Nowo-pojawiające się wirusy nie muszą być całkowicie nowymi. Mogą pojawić się w wyniku mutacji czy rekombinacji genetycznych - w tym reasortacji;
- Uważa się, że wirus ospy prawdziwej i odry wyewoluował z wirusów bydła, ludzki wirus grypy z wirusów kaczek i świń, a HIV z małpiego wirusa niedoboru odporności.

Mutacje wirusów

- Mutacje wirusów pojawiają się naturalnie i spontanicznie w procesach ich replikacji oraz rozprzestrzeniania się wśród organizmów żywych;
- Na skutek mutacji powstają różne szczepy/warianty wirusa.
- Zmiany genetyczne mogą prowadzić do powstania nowych szczepów wirusa o odmiennych właściwościach antygenowych.
-
- Wirus mutując dostosowuje się do jak najdłuższego przetrwania w środowisku oraz w komórkach organizmu żywego;
- RNA-wirusy, do których należy koronawirus, ulegają mutacji szybciej od DNA-wirusów (np. adenowirus).

Mutacja polega na zmianie fragmentu kodu genetycznego wirusa

- Mutacja odnosi się do zmian w konkretnych obszarach materiału genetycznego (DNA/RNA) wirusa. Mutacje wiążą się ze zmianą nukleotydu na inny lub delecją, lub insercją innego nukleotydu;
- Mutacje zależnie czy zachodzą w obszarze kodującym czy niekodującym mogą być szkodliwe, obojętne, czasem korzystne dla organizmu.
- Skutki powstałych mutacji zależą od wielu czynników: rodzaju mutacji, miejsca którego dotyczą czy nawet momentu, w którym mutacja nastąpiła.
- Konsekwencją mutacji jest zmiana w strukturze białka wirusa. Zmiana w strukturze białka może, ale nie musi, prowadzić do zmian w funkcji białka, w zaraźliwości i chorobotwórczości wirusa.

Rekombinacja – to proces wymiany materiału genetycznego między dwoma wirusami

- Do rekombinacji może dojść, kiedy co najmniej dwa genomy wirusowe wnikną do komórki;
- Podczas replikacji RNA wirusa, fragment RNA jest syntetyzowany z udziałem polimerazy RNA na nici (matrycy) określanej jako donorowa, a następnie fragment ten wraz z polimerazą przyłącza się do innej nici RNA i to ta nić jest wykorzystywana jako matryca dla dalszej syntezy RNA (tzw. rekombinacja „copy choice”);
- W przypadku wirusów mających segmentowany genom może nastąpić wymiana tych segmentów pomiędzy wirusami, określana jako „przetasowanie” albo jako reasortacja. Np., reasortacji mogą ulec fragmenty genomów wirusów grypy ludzkiej, świńskiej, ptasiej, a w efekcie może powstać wirus o nowych właściwościach.

Różnorodność wariantów genetycznych RNA wirusów

(ang. (quasi-species)

- Skala zmienności wirusów RNA wynikająca z mutacji i rekombinacji jest na tyle duża, że uważa się, że **wirusy istnieją jako mieszanina bardzo wielu genetycznych wariantów** (tzw. *quasi-species);*
- **W organizmie gospodarza tworzy się układ dynamiczny, w którym zwykle jeden wariant dominuje, ale pozostałe także są obecne.**

Część 2
Ogólna charakterystyka wirusa Sars-Cov-2

NAZEWNICTWO

- KORONAWIRUS Z WUHAN
- Koronawirus Sars-Cov-2 (ang. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
- Koronawirus -2 ZESPOŁU OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI ODDECHOWEJ

- WHO zaleca używanie w przekazach medialnych nazwy COVID-19
- lub koronawirus powodujący chorobę COVID-19
- ang. coronavirus disease
- Wirusowa choroba Covid-19

SYSTEMATYKA KORONAWIRUSÓW

Liczna grupa wirusów należących do rodziny Coronaviridae,

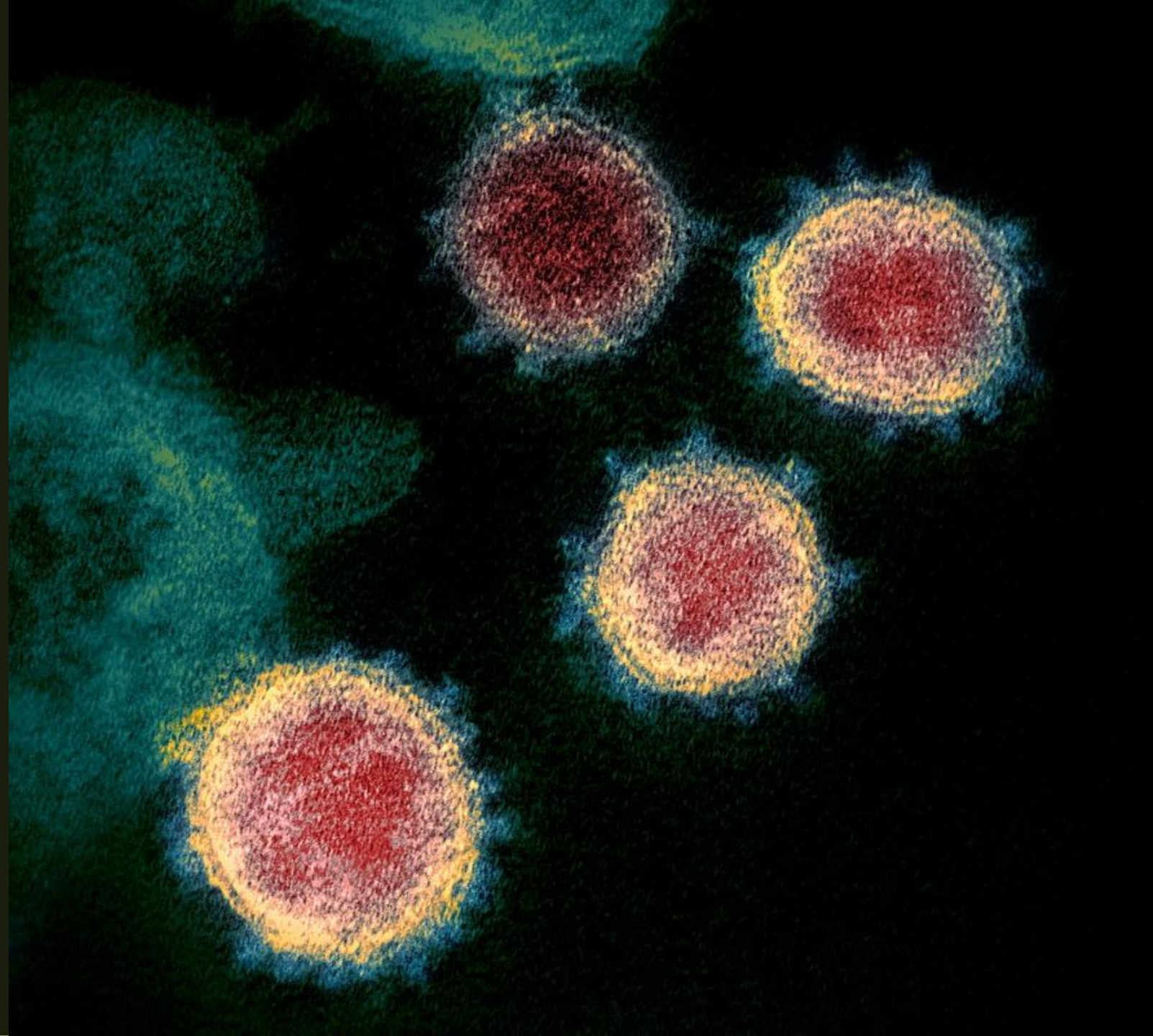
Wyróżnia się kilka rodzajów i gatunków zdolnych do infekowania zwierząt i ludzi

- Rząd: Nidovirales
- Rodzina: Coronaviridae
- Podrodzina: Coronavirinae
- Rodzaj: Alfacoronavirus Gatunek: HCoV-NL63; HCoV-229E; HKU2; HKU8; TGEV; FIPV, PEDV;
- Rodzaj: Betacoronavirus Gatunki: Linia A: HCoV-OC43; HCoV-HKU1; MHV; Linia B: HCoV-SARS; Linia C: HCoV- MERS; HKU4; HKU5; Linia D: HKU9;
- Rodzaj: Deltacoronavirus Gatunek: HKU11, HKU12, HKU13;
- Rodzaj: Gammacoronavirus Gatunek: IBV; TuCoV

Wirus SARS-CoV-2

- Obraz z mikroskopu elektronowego

- https://pl.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV2#/media/Plik:Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2.jpg

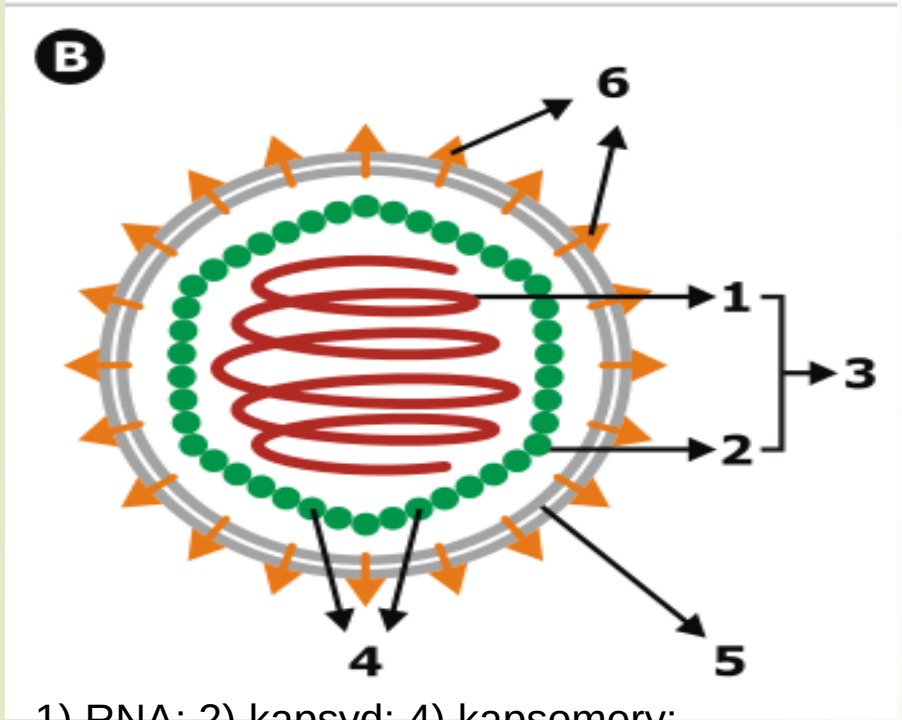


Koronawirusy MERS i SARS

prawdopodobnie pochodzą od nietoperzy, rozprzestrzeniły się poprzez inne zwierzęta (cywety, wielbłądy) także na ludzi

- Genom wirusa zawiera pojedynczą nić kwasu rybonukleinowego ssRNA (ang. single stranded);
- nić ssRNA jest dodatnio spolaryzowana (+), co oznacza że bezpośrednio pełni funkcję mRNA
- tak jak inne wirusy to bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy,
- nie potrafi samodzielnie uzyskiwać energię,
- nie potrafi utrzymać się przy życiu,
- ani syntetyzować własnych białek,
- koronawirusy namnażają się w cytoplazmie gospodarza, nie namnażają się w jądrze komórkowym gospodarza;
- w cytoplazmie żywiciela (gospodarza) RNA (+) wirusy służą bezpośrednio jako matryca do syntezy białek zakodowanych w swoim wirusowym mRNA – w konsekwencji wirus namnaża się – powiela,
- Ponadto, w cytoplazmie gospodarza ulega transkrypcji do RNA o ujemnej polaryzacji (-), czyli tworzy negatywną kopię) – zabezpiecza się przed wyginięciem!

SARS-CoV-2
jest wirusem z osłonką



1) RNA; 2) kapsyd; 4) kapsomery;
3) nukleokapsyd;

5) osłonka; 6) glikoproteiny kolca

- 60% genomu wirusa SARS-COV-2 odpowiada za procesy replikacji,
- 40% genomu koduje białka;
- Wirus SARS-COV-2 posiada:
  - Nukleokapsyd (rys. -3) zbudowany z pojedynczej nici RNA (ryc. -1) o dodatniej polaryzacji ssRNA(+), która otoczona jest kapsydem złożonym z strukturalnych oligomerów(ryc. -4) białka N
  - Osłonkę (ryc. -5) zbudowaną z fosfolipidów, w której zakotwiczone są białka osłonkowe E (envelope) i błonowe M (membranę) oraz glikoproteina S kolca (ang. spike)- (rys. ,- 6)
  - Wirion oprócz białek strukturalnych zawiera też białka pomocnicze,
    - Białka S i N są silnie immunogenne

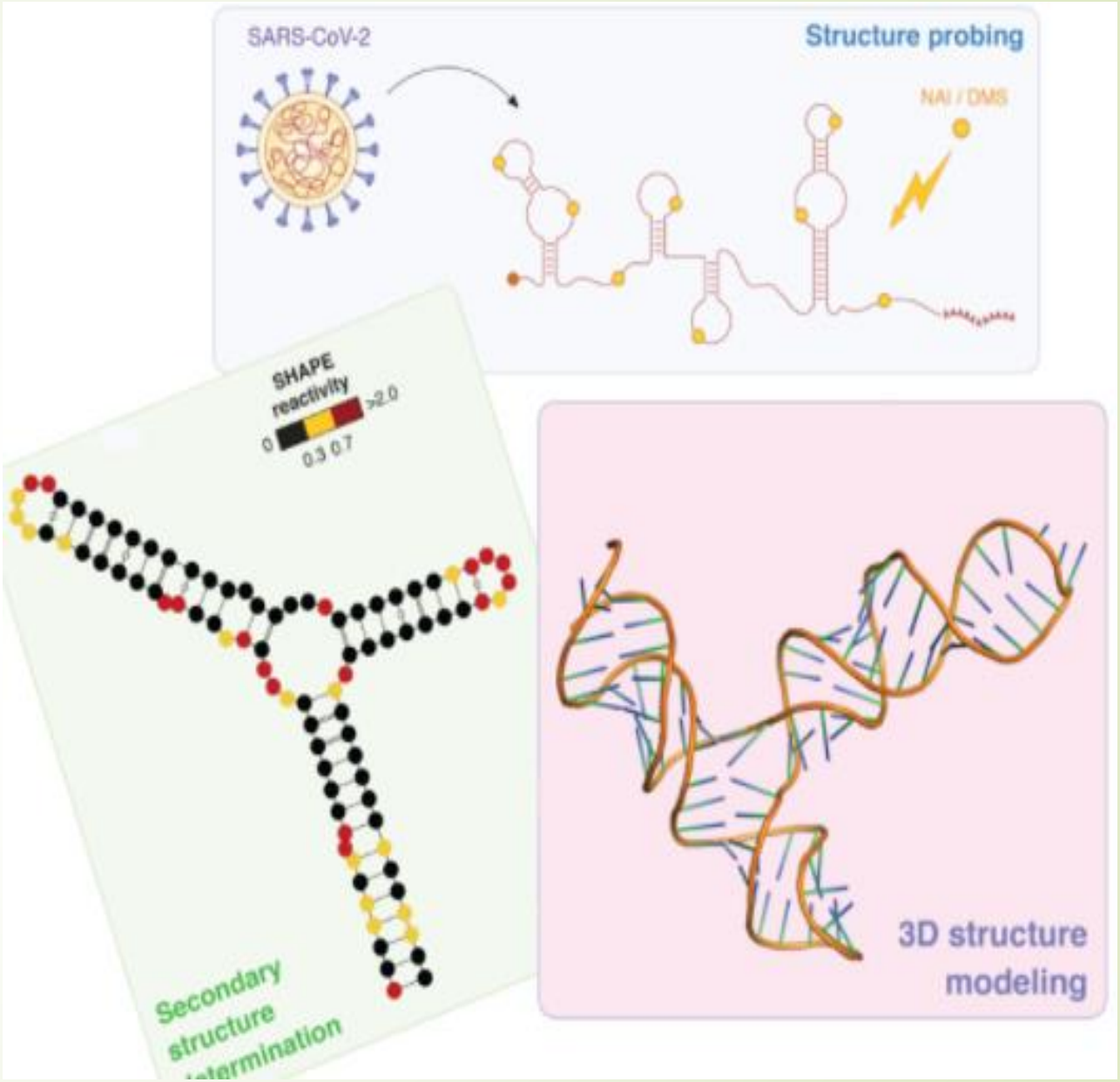
https://pl.wikipedia.org/wiki/Wirion

Struktura RNA genomu koronawirusa SARS-CoV-2

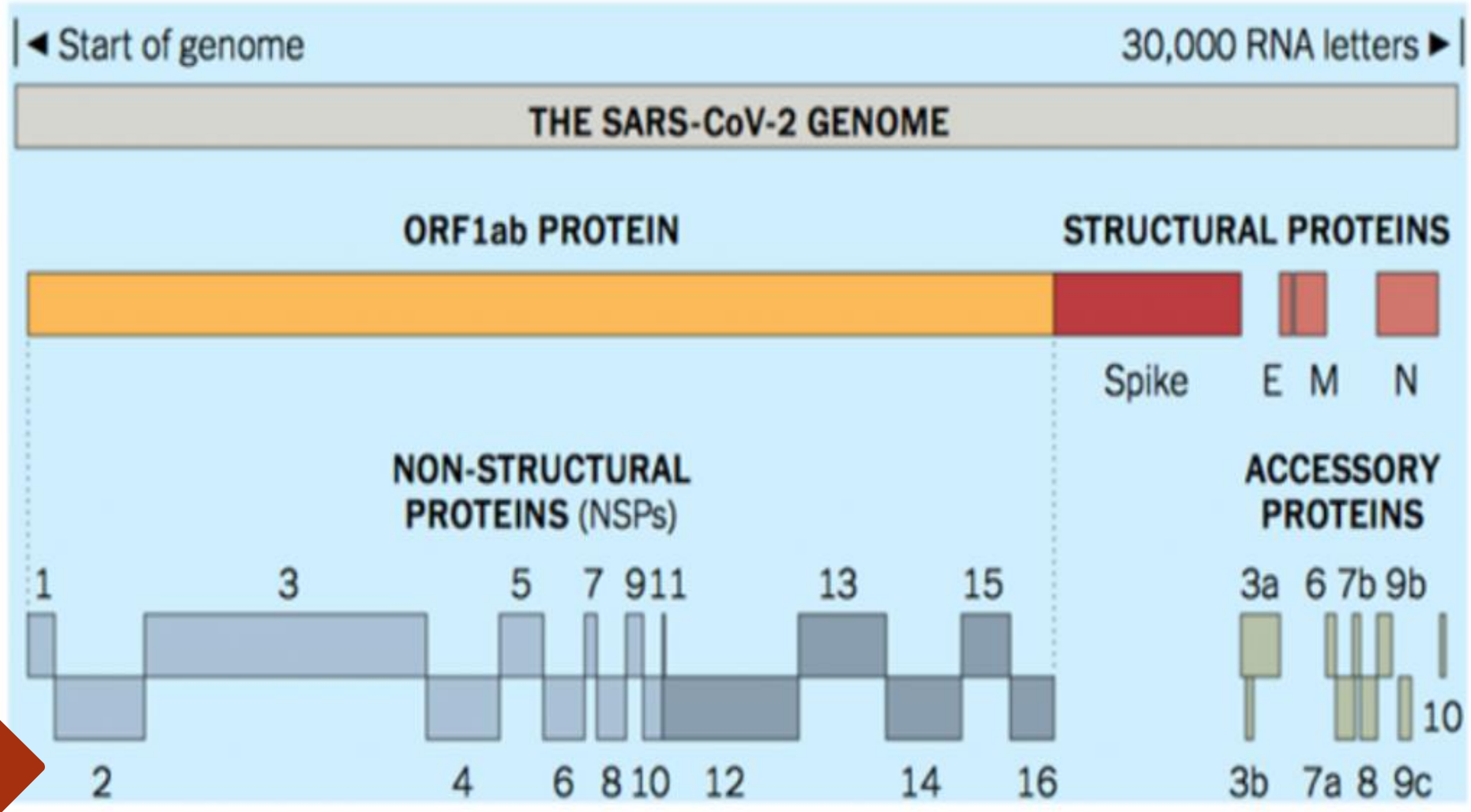
ustalona przez badaczy chińskich, z Groningen, W-wy (Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej) z Lejdy i z Angielskiego Konsorcjum Covid-19 Genomics (COG-UK) oraz potwierdzona przez innych

Genom zawiera ok. 30 000 nukleotydów kodujących 15 genów, które zawieją informację o strukturze składowych cząsteczek wirusa;

- ustrukturalizowane regiony RNA, wykazują wysokie podobieństwo ewolucyjne pomiędzy różnymi koronawirusami.



https://www.iimcb.gov.pl/pl/aktualnosci/aktualne-informacje/1205-struktura-rna-genomu-koronawirusa-sars-cov-2-szczegolowo-zbadana

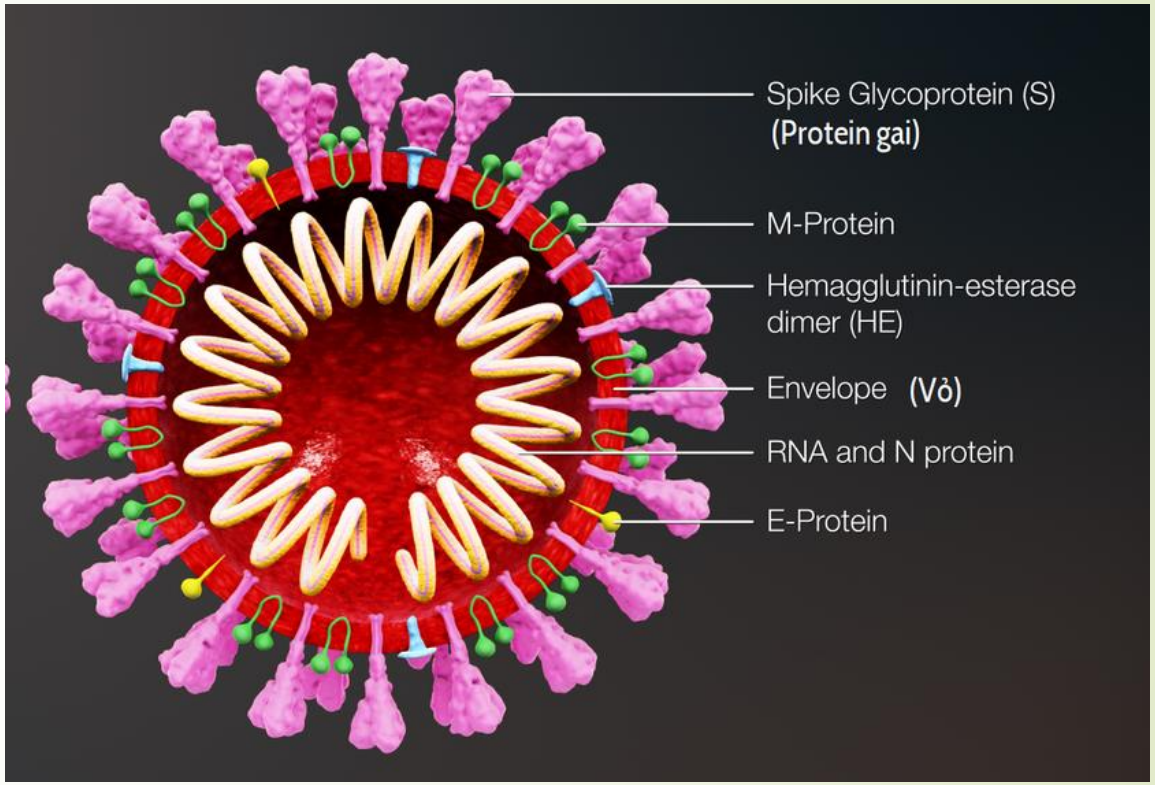


Schemat genomu SARS-COV-2 i lokalizacja genów, które kodują strukturę białka.

- https://bioinfo.imdik.pan.pl/coronavirus-service/wp-content/uploads/2020/07/2020-07-15-19_35_51-ustawienie-strony-Dokumenty-Google-1024x486.png

Białka wirusa SARS-Cov-2

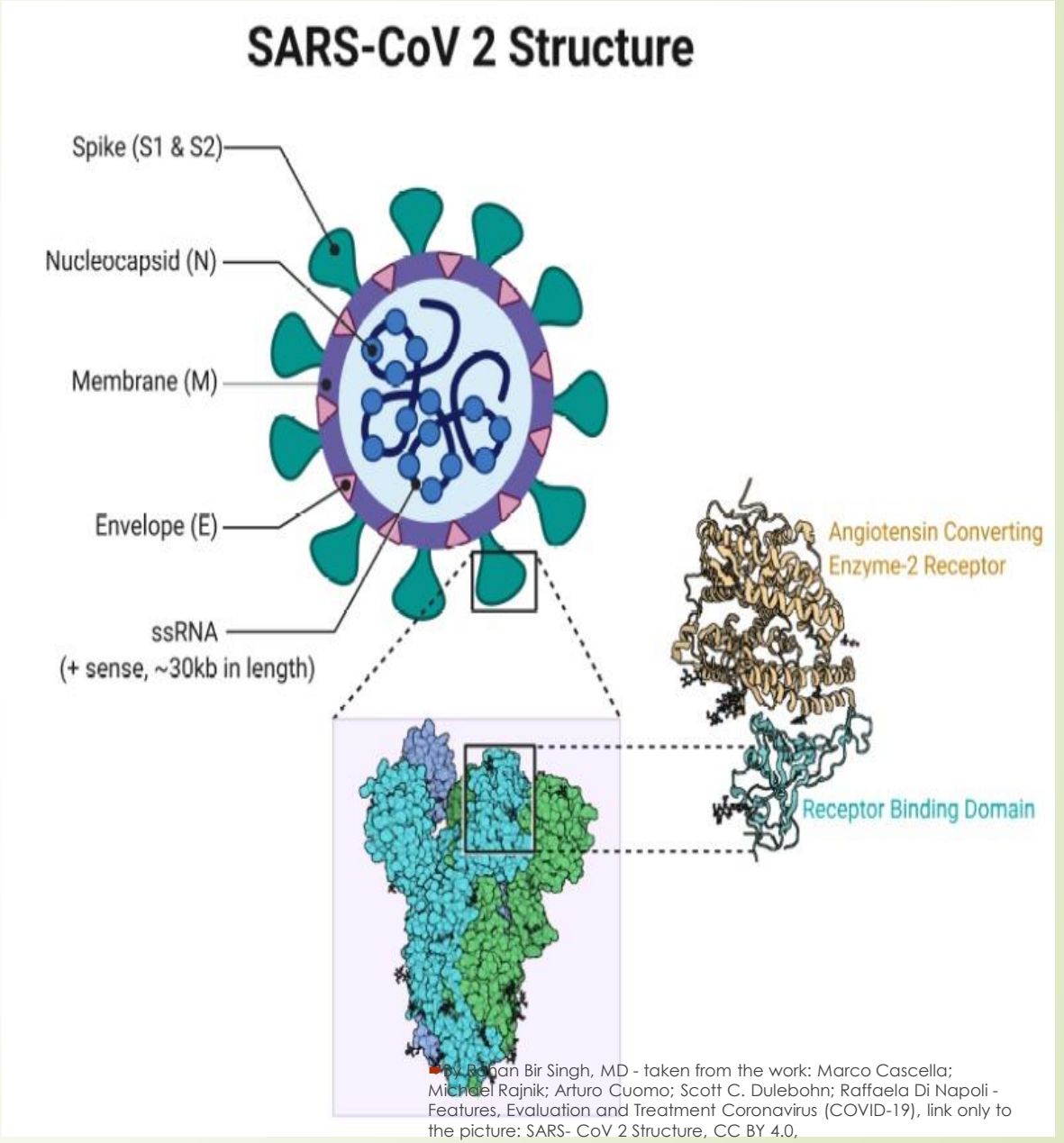
- **GLIKOPROTEINA KOLCA S** – odpowiada za wiązanie z receptorem komórki żywiciela. Inicjuje infekcję. Pośredniczy w fuzji wirionu, internalizacji wirionu. Białko silnie **immunogenne;**
- **BIAŁKO OSŁONKOWE E**, odpowiedzialne za formowanie wirionów;
- **ESTERAZA HEMAGLYTYNINY HE**, enzym ułatwiający wejście wirusa do wnętrza komórki;
- **BIAŁKO BŁONOWE M;**
- **BIAŁKO KAPSYDU N** o roli ochronnej dla RNA i uczestniczące w replikacji wirionu, w tworzeniu struktury wirionu i modyfikacji procesów komórkowych. **Immunogenne.**



https://bioinfo.imdik.pan.pl/coronavirus-service/wp-content/uploads/2020/07/pasted-image-0-2.png

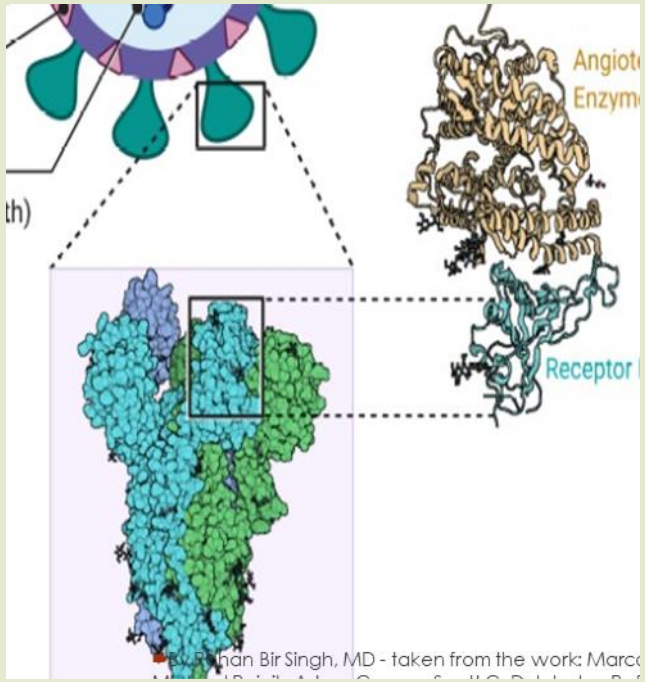
GLIKOPROTEINA S (białko kolca)zakotwiczona jest w osłonce wykazuje tropizm do **błonowego receptora ACE-2** komórki żywiciela

ACE-2 (Angiotensin-converting enzyme 2) jest białkiem błon komórek endotelialnych w płucach, tętnicach, sercu, nerkach i jelitach. ACE2 jest białkiem dwufunkcyjnym: enzymem, który katalizuje reakcję hydrolizy angiotensyny II do angiotensyny (obniża ciśnienie krwi) oraz ponadto pełni rolę receptora, który umożliwia wniknięcie wirusów SARS-CoV i SARS-CoV-2 do komórki gospodarza.



By Rajan Bir Singh, MD - taken from the work: Marco Cascella; Michael Rajnik; Arturo Cuomo; Scott C. Dulebohn; Raffaela Di Napoli - Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19), link only to the picture: SARS- CoV 2 Structure, CC BY 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=91246475

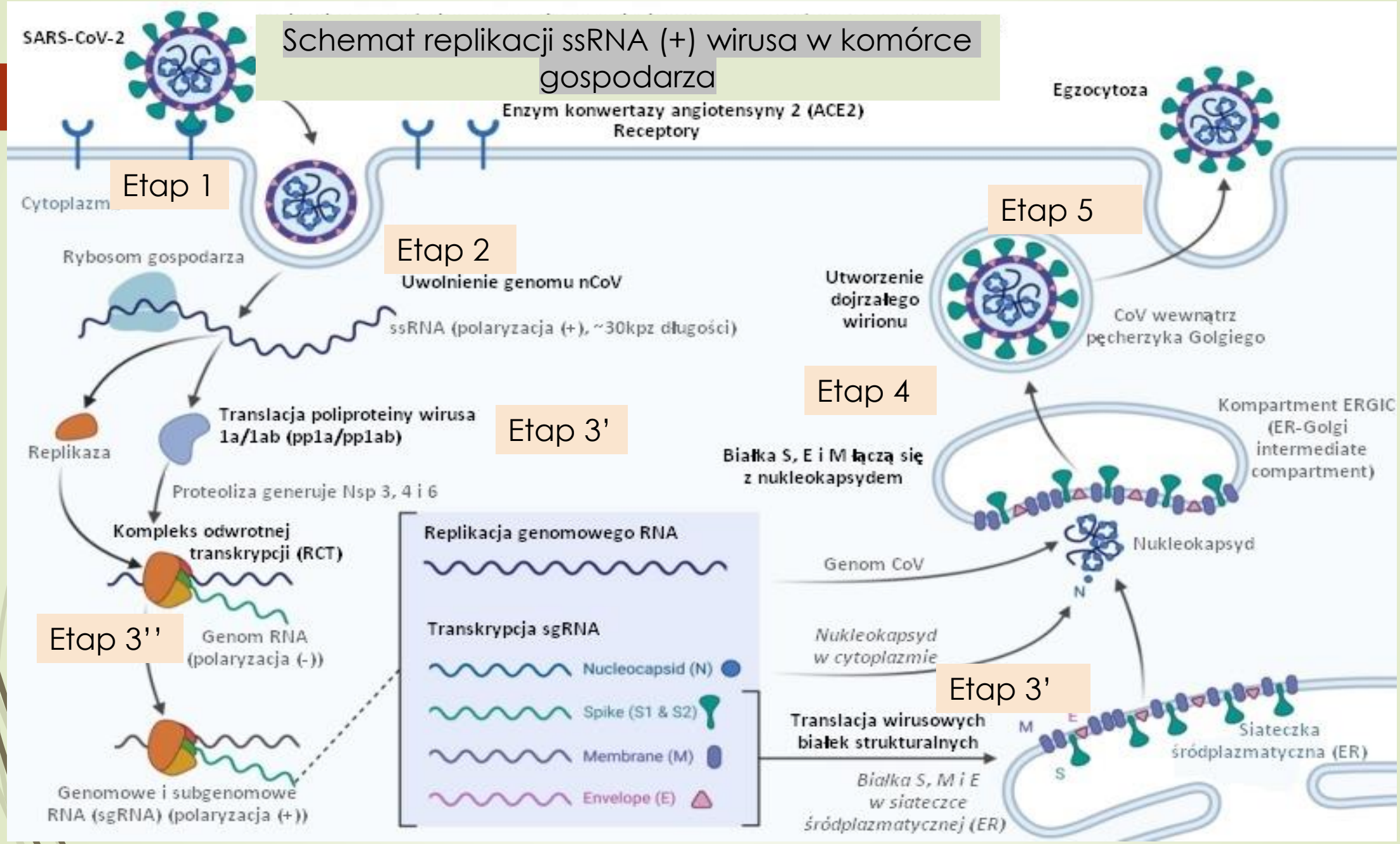
Tylko **74** aminokwasowy (aa) fragment (domena S1) spośród **1273** aa glikoproteiny S bierze bezpośredni udział w wiązaniu do receptora ACE-2



GLIKOPROTEINA S WIRUSA SARS-COV-2 (SYN. BIAŁKO KOLCA, SZCZYTOWE)

- Struktura białka jest kodowana przez gen S – zlokalizowanay na ssRNA (+) wirus
- składa się z podjednostek czynnościowych S1, S2 i S2'
- S1- odpowieda za połączenie z receptorem ACE-2 na powierzchni komórki gospodarza;
- Domeny S2 i S2' są zaangażowane w fuzję osłonki wirusa z błoną komórkową gospodarza.
- Podjednostka S2 (SARS-CoV-2) wykazuje wysokie podobieństwo (99%) do tych obecnych u ludzkiego wirusa SARS-CoV oraz dwóch wirusów SARS-like występujących u nietoperzy,
- Podjednostka S1 wykazuje tylko 70% podobieństwo

Schemat replikacji ssRNA (+) wirusa w komórce gospodarza



Po modyfikacji https://bioinfo.imdik.pan.pl/coronavirus-service/mesmerize/wirusy/

Opis do „Schemat replikacji ssRNA (+) wirusa”

Etap 1- Zakażenie komórki: rozpoznanie wirusa przez receptor ACE-2. Fuzja z błoną komórkową gospodarza. Penetracja wirusa do komórki żywiciela;
Etap 2 – Wewnątrz cytoplazmatyczne uwolnienie ssRNA (+) wirionu, który pełni rolę mRNA. Uwolnienie składowych wirionu. Połączenie ssRNA(+) wirusa z rybosomami gospodarza;

Etap 3’ - Wirusy zmieniają wewnątrzkomórkowe środowisko komórki gospodarza i podporządkowują sobie komórkę w taki sposób, aby efektywniej się syntetyzować komponenty wirusa. Translacja – przepisanie informacji genetycznej z RNA na tworzący się peptyd. Biosynteza białka wirusowego. Do syntezy wirusowych białek wykorzystywane są komórkowe składniki budulcowe, takie jak aminokwasy, nukleotydy oraz maszyneria i energia (ATP) gospodarza;
Etap 3’’ - Powstanie dwuniciowej formy pośredniej RNA składającej się zarówno z macierzystej nici o dodatniej polarności (+), jak i z nici o polarności ujemnej. właśnie nić (-) jest matrycą dla produkcji wielu kopii genomowego ssRNA(+).
Etap 4 - Składanie komponent: białek wirusowych i ssRNA (+) w cząsteczkę wirionu;
Etap 5 - Wydostanie się wirionu na zewnątrz komórki (Egzocytoza), który zakaża następną. Przedostanie się wirionów do chłonki i krwi i innych tkanek gospodarza. Powielenie ssRNA (+) wirusa SARS-CoV-2 w komórkach gospodarza, jego nagromadzenie w organizmie prowadzi do odpowiedzi odpornościowej na wirusa w celu jego eliminacji (Część 3).

WIRULENTNOŚĆ KORONAWIRUSÓW

wzrosła
w przeciągu ostatniego wieku

Dotychczas zidentyfikowane chorobotwórcze beta koronawirusy wywołują infekcje o ciężkim przebiegu
albo
o łagodnym obrazie klinicznym

- W XX w. w latach 60. opisano dwa koronawirusy wywołujące na ogół łagodne zakażenia dróg oddechowych u ludzi;
- 2002-03-04 - SARS-CoV-1 – był przyczyną ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych i pokarmowych w Chinach i innych krajach Azji;
- 2012-14 - koronawirus MERS-CoV krążący głównie na Półwyspie Arabskim, ale też w Korei i Tunezji i wtórne zakażenia w innych krajach wywołuje tzw. Bliskowschodni zespół oddechowy MERS (ang. Middle East respiratory syndrome). Wirus atakuje komórki nabłonka oddechowego i inne komórki posiadające na swojej błonie komórkowej dipeptydylopeptydazę 4. Zakażenie skutkuje wydzielaniem cytokin i rozwojem zapalenia. Kontakt z wirusem zapewnia krótkotrwałą odporność humoralną. Epidemia nie wygasła całkowicie, ale Intensywność epidemii wyraźnie zmalała.
- SARS-Cov-2 – 2019-2020-21- pandemia.

Identyfikacja wirusa.

Metody diagnozowania zakażenia wirusem SARS-CoV-2

- **Test immunologiczny wykrywający antygeny** SARS-CoV-2 **: t**esty serologiczne wykrywające antygeny po kilku dniach od wystąpienia objawów
- **Test immunologiczny wykrywający przeciwciała** skierowane na antygeny wirusa SARS-CoV-2; Po 7 do 28 dni od wystąpienia objawów
- Identyfikacja materiału genetycznego (RNA) wirusa SARS-CoV-2, przy użyciu metody real-time PCR. Możliwa identyfikacja od wczesnej fazy infekcji. Powinno identyfikować się minimum dwóch, a najlepiej trzech spośród tych genów, są to: **gen *E*, gen *RdRP***, **gen *N***.

Mutacja koronawirusa SARS-CoV-2

polega na zmianie kodu genetycznego zapisanego w ssRNA

- Wirus SARS-CoV-2 może ulegać mutacji spontanicznie w procesie replikacji oraz rozprzestrzeniania się wśród organizmów żywych;
- Od momentu pojawienia się koronawirusa SARS-CoV-2 przeszedł on już tysiące mutacji;
- Szczep SARS-CoV-2 VUI-202012/01 posiada zestaw ok. siedemnastu różnych mutacji w genomie;
- **Mutacja N501Y** w **brytyjskim (**B.1.1.7) i w **afrykańskim (** 501.V2) **wariancie SARS-CoV-2.**– odnosi się do zmian w genie kodującym białko S;
- Brytyjski wariant cechuje 9 zmian w strukturze spośród 1273 aa tworzących białko S. W przypadku wariantu afrykańskiego 501.V2 wykryto 3 zmiany wśród 194 aa domeny wiążącej receptor białka S;
- Mutacje te nie zmieniły struktury III-rzędowej białka S. Jednak dane wskazują, że zwiększyły zakaźność wirusa oraz szybkość jego rozprzestrzeniania się w populacji.

ZAKAŻENIE KORONAWIRUSAMI NIE DOTYCZY WYŁĄCZNIE CZŁOWIEKA

- Od momentu pojawienia się koronawirusa SARS-CoV przeszedł on już tysiące mutacji. Naukowcy badają w jakim stopniu wpływają one na poziom zjadliwości i zakaźności opisywanego patogenu.
- Wirusy MERS i SARS są wirusami ZOONOTYCZNYMI infekujące zarówno ludzi jak i zwierzęta. Uznaje się, że naturalnym rezerwuarem koronawirusów są nietoperze;
- Spotyka się zainfekowane ptaki i ssaki, u których wykryto liczne choroby układu oddechowego, pokarmowego, nerwowego i innych narządów wewnętrznych.
- Do najczęściej występujących schorzeń wywoływanych przez zwierzęce koronawirusy zalicza się
- epidemiczną biegunkę świń,
- wirusowe zapalenie jelit i żołądka u bydła,
- zakaźne zapalenie otrzewnej u kotów i zakaźne zapalenie oskrzeli u ptaków.

Bariera międzygatunkowa i jej przełamanie

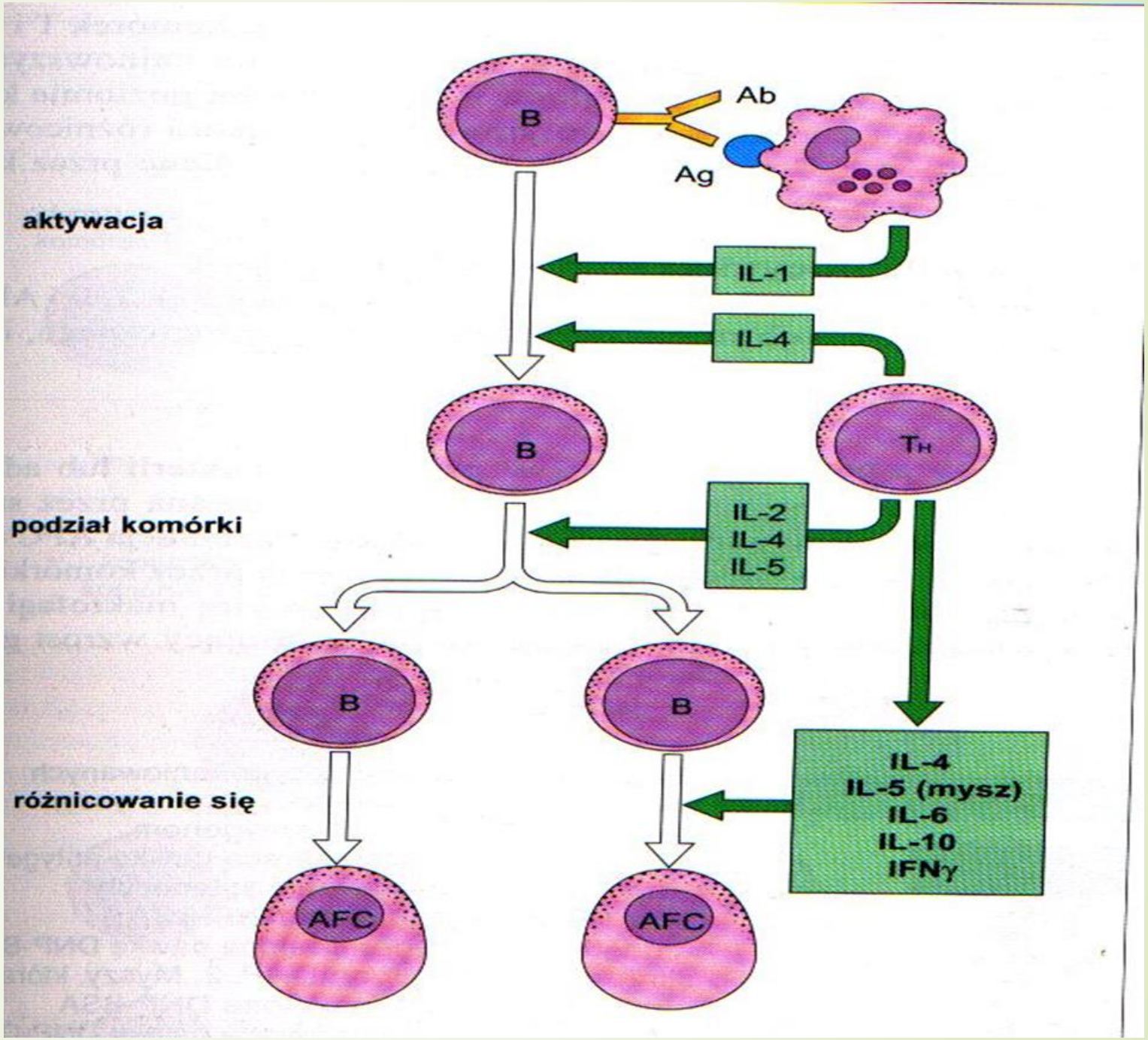
Konieczne było co najmniej 2-krotne przełamanie bariery międzygatunkowej, aby wirusy MERS i SARS stały się patogenne dla człowieka.

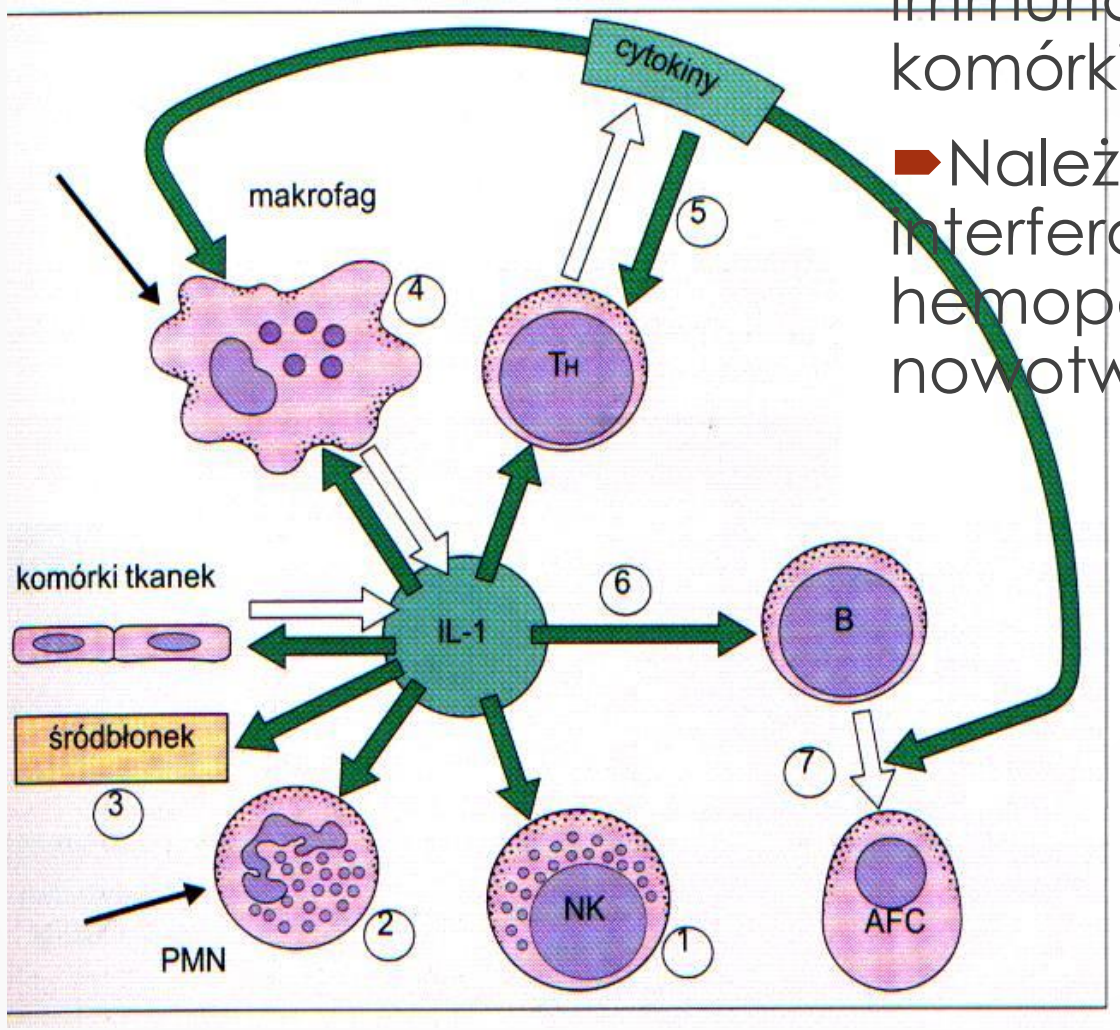
Uważa się, że

- dla wirusa SARS-CoV- jest to przeskok z nietoperzy na cywetę palmową, a następnie na człowieka;
- dla wirusa MERS-Cov – przeskok z nietoperzy na wielbłądy i na człowieka.
- Następnie konieczne było utrwalenie przekazywania zakażenia tymi wirusami wśród tych zwierząt, które w ten sposób stały się ogniwem pośrednim. Dopiero od nich zakażenie zostało przeniesione na ludzi.

Część 3 Odpowiedź immunologicznna na wirusa SARS-CoV-2

W odpowiedzi immunologicznej cytokiny tworzą swoisty system powiązań (sieć) pomiędzy komórkami układu odpornościowego





- Cytokiny, białka - mediatory reakcji immunologicznej produkowane są przez komórki układu odpornościowego;
- Należą do nich m. in. interleukiny (IL), interferony, chemokiny, cytokiny hemopoetyczne, czynnik martwicy nowotworu, czynniki wzrostu i inne.

- Cytokiny wpływają na różnicowanie się i proliferację komórek. Przekazują informacje między komórkami, koordynują ich działanie. Stymulują je do działania lub wyciszenia reakcji.

„BURZA CYTOKIN” (syn. hypercytokinemia, kaskada cytokin, zespół wyrzutu cytokin)

jest ogólnoustrojową odpowiedzią zdrowego układu odpornościowego prowadzącą do szybkiego, niekontrolowanego uwalniania ponad 150 znanych mediatorów reakcji zapalnej tj. cytokin, wolnych rodników tlenowych, czynników krzepnięcia.

- U niektórych pacjentów chorobie COVID-19 towarzyszy gwałtowne uwalnianie nadmiernej ilości cytokin określane jako tzw. burza cytokin;
- W odpowiedzi na patogen reakcja odpornościowa przebiega w niekontrolowany sposób poprzez aktywowanie wielu komórek układu odpornościowego, które nie tylko są aktywowane przez cytokiny, ale mogą same je produkować;
- Cytokiny aktywują znaczną liczbę różnych komórek odpornościowych w jednym miejscu, co powoduje tzw. **hyperzapalenie** – co może poważnie pogorszyć stan pacjenta lub nawet doprowadzić do zgonu;
- „Burze cytokin” mogą prowadzić do znacznego uszkodzenia tkanek i narządów. Przykładowo w trakcie burzy cytokin w płucach mogą się gromadzić płyny wraz z komórkami układu odpornościowego. Taka sytuacja może doprowadzić do zablokowania dróg oddechowych, a w konsekwencji do śmierci.

Układ odpornościowy rozpoznaje wirusa Covid-19 i rozpoczyna się

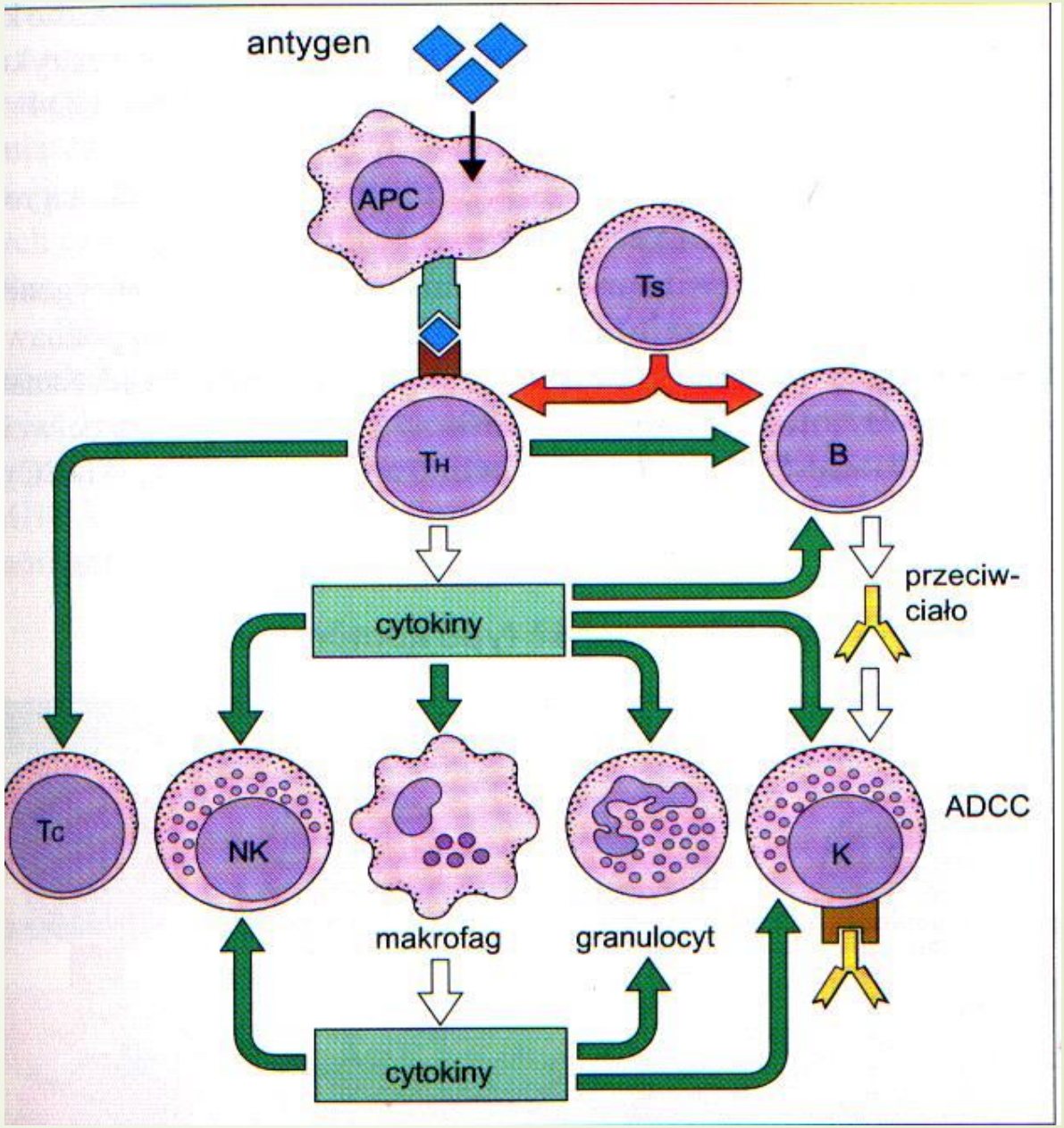
skoordynowany proces

nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej na komponenty wirionu

- Pierwszą linię obrony organizmu stanowi bezpośrednia i natychmiastowa nieswoista obrona przez substancje cytotoksyczne (np. granzymy, perforyny), czynniki komórkowe (enzymy hydrolizujące, interferony), układ dopełniacza, komórki o właściwościach żernych (makrofagi), komórki cytotoksyczne NK (zabójca), które niszczą zainfekowane wirusem komórki;
- W odpowiedzi swoistej, antygeny MHC komórek APC (rozpoznających antygen) swoiście rozpoznają antygen (Ag) wirusa i przekazują informację o strukturze Ag limfocytom Th $CD4^+$, które dalej stymulują do działania limfocyty efektorowe $CD4^+$ i $CD8^+$;

Udział komórek i cytokin w odpowiedzi odpornościowej

- Odpowiedź immunologiczna na poszczególne białka wirionu zależy nie tylko od immunogenności białek wirusa, ale też od możliwości układu odpornościowego gospodarza.

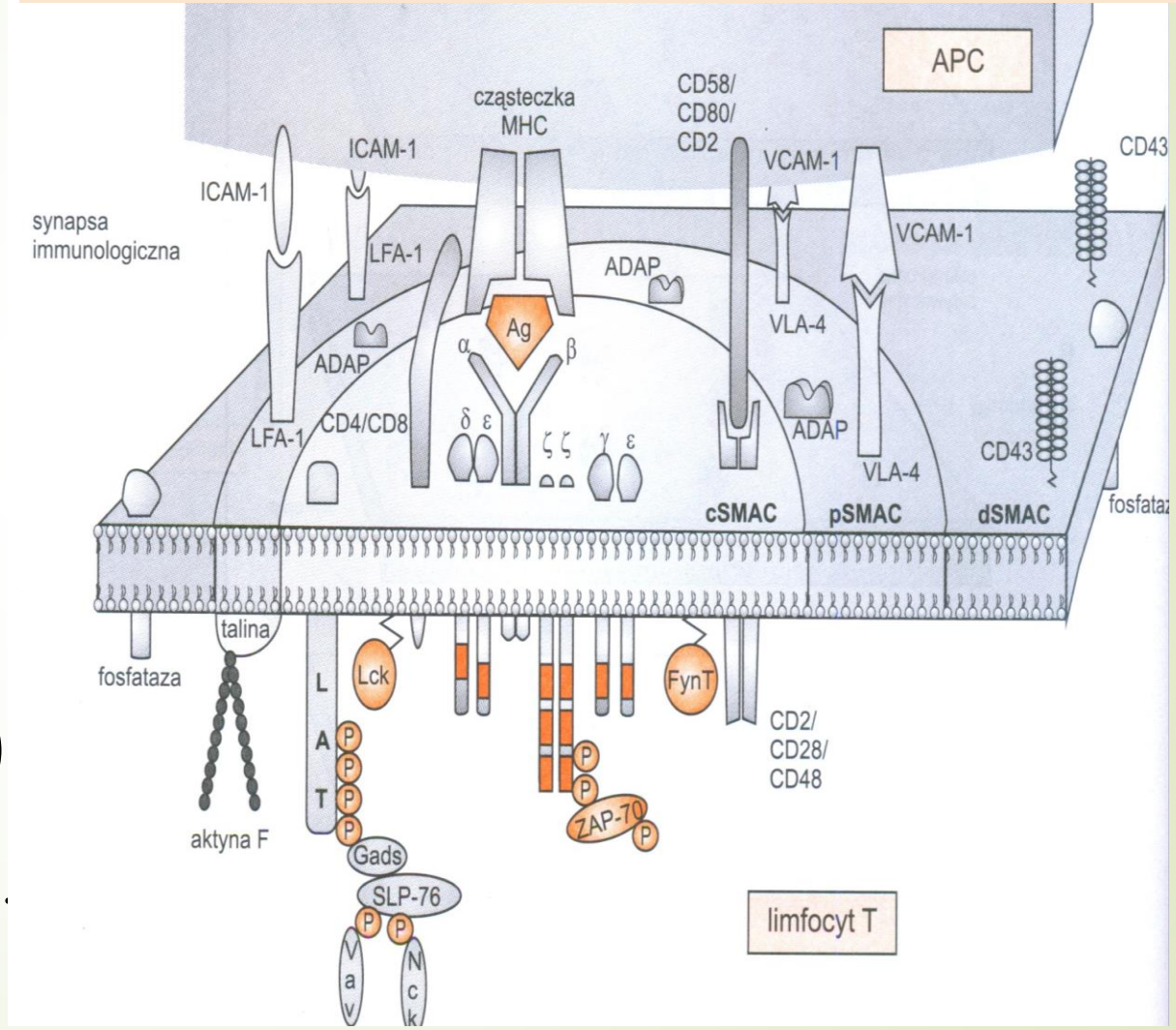


SWOISTA REAKCJA IMMUNOLOGICZNA

w odpowiedzi na obcy antygen (immunogen)

- to KONTROLOWANY wieloetapowy proces polegający na:
- przekazywaniu informacji o strukturze obcego antygenu (Ag),
- stymulacji i proliferacji komórek odpornościowych
- i w końcowym etapie powstają efektorowe komórki:
- limfocyty T (w odpowiedzi komórkowej) i/lub
- limfocyty B (W odpowiedzi humoralnej).

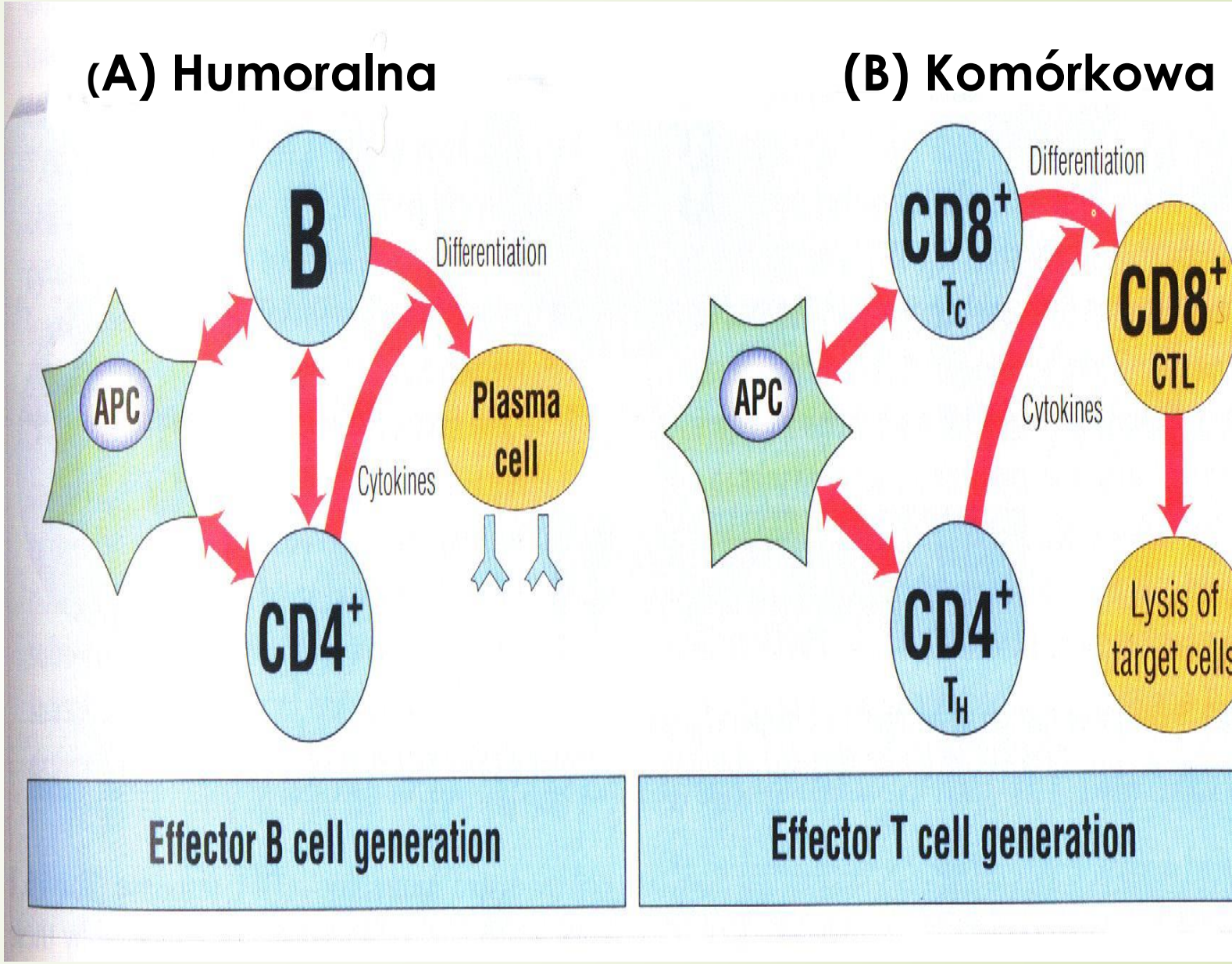
Cząsteczka MHC
na komórce prezentującej antygen (APC)
ma zdolność rozpoznawania i prezentowania Ag limfocytom Th



KOŃCOWYM EFEKTEM ODPOWIEDZI ODPORNOŚCIOWEJ

(A) humoralnej – jest powstanie aktywnych limfocytów B CD4⁺, które przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące swoiste przeciwciała skierowane na konkretny Ag;

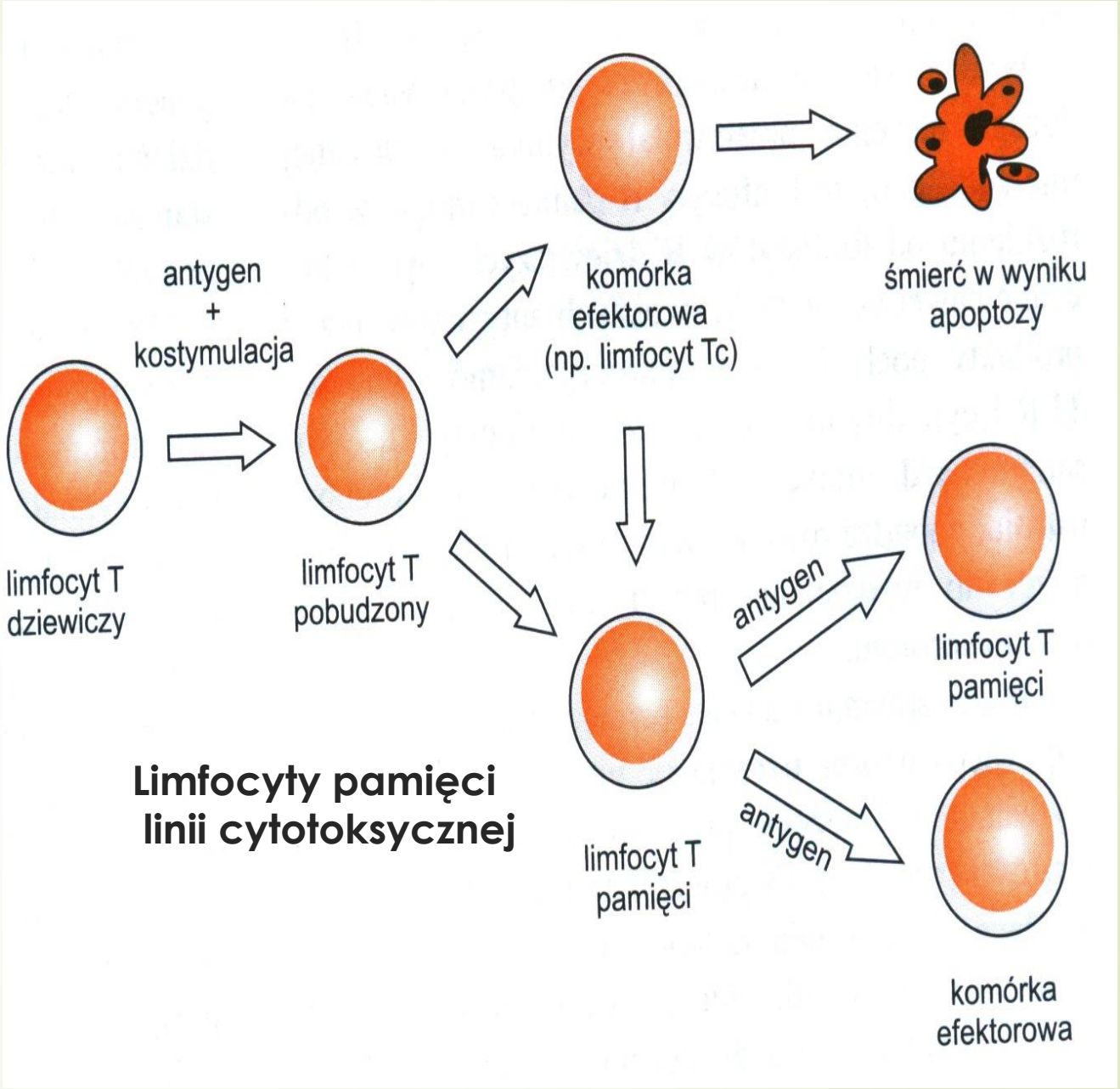
(B) komórkowej – jest powstanie limfocytów cytotoksycznych CD8⁺, których głównym celem jest liza komórki zainfekowanej.



Podczas pierwotnej odpowiedzi immunologicznej humoralnej i cytotoksycznej powstają **LIMFOCYTY PAMIĘCI.**

Komórki pamięci mają zdolność do szybkiej przemiany w komórki plazmatyczne albo/i cytotoksyczne podczas wtórnej infekcji tym samym patogenem.

Powstanie komórek pamięci jest kluczowy w obronie przed kolejnym zakażeniem. Sprawiają one, że w krótkim czasie wytwarzane są przeciwciała neutralizujące Ag patogenu lub aktywowane są efektorowe komórki cytotoksyczne.



- Immunologia, 2007, Gołąb, Jakóbisiak…

W zakażeniu wirusem odpowiedź immunologiczna jest kompleksową immunoreakcją na wszystkie białka wirusa.

W odpowiedź zaangażowane są klony wielu limfocytów

Wszystkie białka wirusa SARS-CoV-2 są potencjalnymi immunogenami dla organizmu żywiciela, tzn. są zdolne do wywołania swoistej odpowiedzi odpornościowej komórkowej i humoralnej i pamięci immunologicznej.

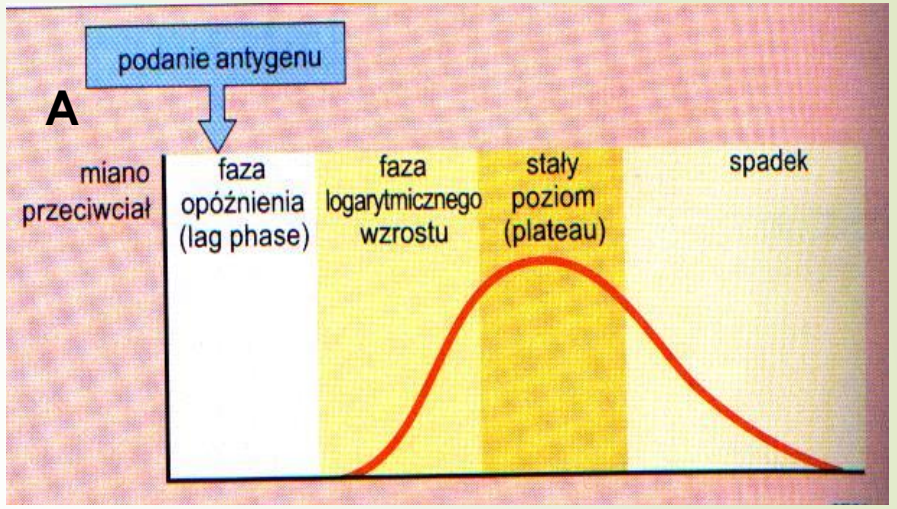
Oznacza to, że w wyniku odpowiedzi immunologicznej w organizmie pacjenta kovidowego pojawiają się:

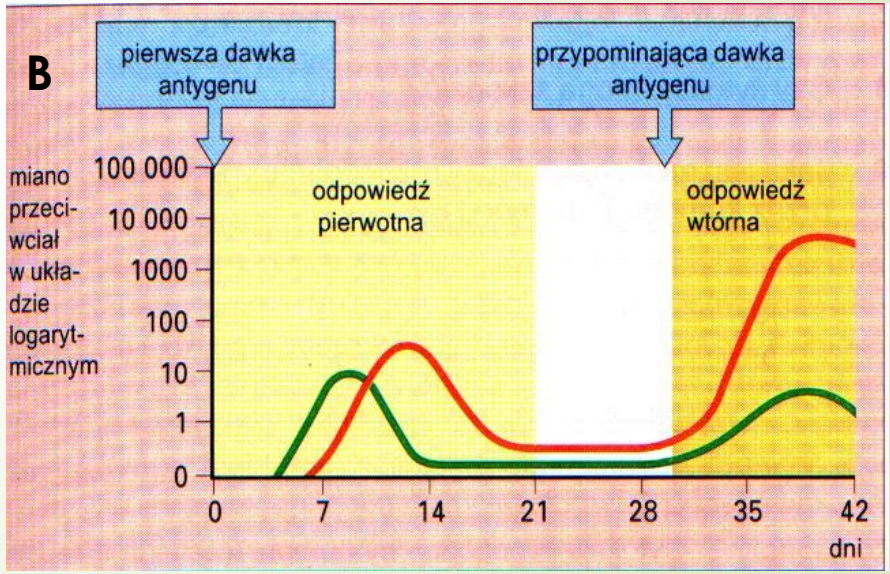
1) Swoiste limfocyty T cytotoksyczne $CD8^+$ zdolne do zabicia zainfekowanej wirusem komórki,
2) Swoiste komórki plazmatyczne produkujące swoiste neutralizujące wirusa przeciwciała.

W konsekwencji w osoczu krwi pacjenta kovidowego pojawia się heterogenna pula przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym- różnym białkom wirusa. W puli tych przeciwciał dominujące są swoiste przeciwciała (klas IgM i IgG) skierowane przeciwko najsilniejszym immunogenom wirusa tj. szczytowej domenie błonowego białka S oraz białku N (nukleokapsydu). Na błonach śluzowych – przeciwciała klasy IgA.

Fazy odpowiedzi typu humoralnego

- A) Odpowiedź pierwotna - gdy organizm zetknął się z Ag po raz pierwszy. Miano przeciwciał w ustroju zaczyna narastać po pewnym czasie (Faza opóźnienia). Po czym następuje faza intensywnego wzrostu produkcji przeciwciał i stężenie przeciwciał utrzymuje się na wysokim poziomie tylko przez pewien okres, i zaczyna spadać
- B) W odpowiedzi pierwotnej najpierw pojawiają się przeciwciała klasy IgM, (zielona linia), potem narasta miano przeciwciał klasy IgG (linia czerwona). W odpowiedzi wtórnej powstają przeciwciała klasy IgG w znacznej ilości, podczas gdy miano przeciwciał IgM jest niskie.





Przeciwdziałania

Leki

Profilaktyka

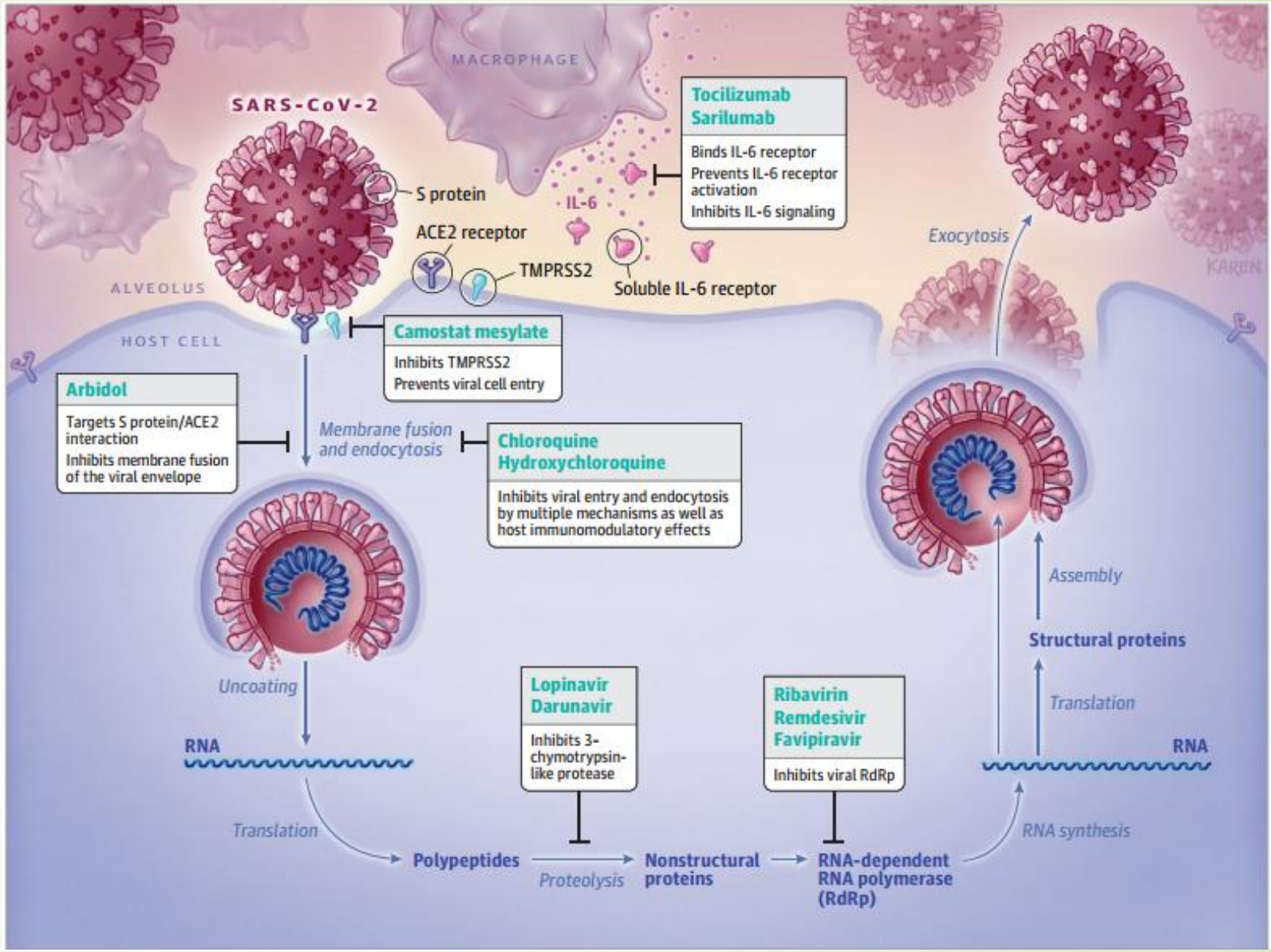
Szczepienia

- Leczenie infekcji wirusowej jest trudne i w większości metod polega na ograniczeniu dalszego rozwoju infekcji, co często przekształca chorobę wirusową w chorobę przewlekłą. Mały arsenał leków przeciwwirusowych można podzielić na:
  - Substancje wzmacniające układ odpornościowy w walce z wirusami,
  - Substancje blokujące rozwój wirusa, np. poprzez blokadę białek wirusowych,
  - Substancje blokujące białka receptorowe, uniemożliwiające przyłączanie wirusów do błony komórkowej,
  - Surowice odpornościowe – odporność bierna

POTENCJALNE LEKI

w chorobie COVID-19

- Testowane są związki antymalaryczne, leki z grupy inhibitorów proteazy oraz przeciwko AIDS;
- Leki te mogą utrudniać/uniemożliwiać wniknięcie wirusa do komórki gospodarza, zapobiec/utrudnić endocytozę, przeszkodzić na szlaku syntezy RNA i białek wirusa.



NA RYSUNKU PRZEDSTAWIONO MIEJSCA UCHWYTU DLA KILKU LEKÓW. https://bioinfo.imdik.pan.pl/coronavirus-service/wp-content/uploads/2020/08/image27.png

Pacjent po podaniu surowicy odpornościowej uzyskuje odporność bierną, która niestety jest krótkotrwała

- Surowica odpornościowa otrzymywana jest z krwi ozdrowieńca, którego organizm wyprodukował specyficzne przeciwciała odpornościowe.
- Surowicę odpornościową podaje się pacjentom zakażonym, których organizm nie jest w stanie nadążyć z wytwarzaniem przeciwciał zdolnych blokować antygeny wirusa.
- Podanie osobie zakażonej surowicy z „gotowymi' przeciwciałami pomaga sprawniej i w krótszym czasie zwalczyć chorobę.

Część 4
Szczepionki. Odpowiedź immunologiczna na antygen w szczepionce

Szczepionki w walce z pandemią SARS-CoV-2

SZCZEPIONKI

nowej generacji przeciwko wirusowi –Covid-19

- **SZCZEPIONKI GENETYCZNE**: Szczepionki mRNA, w których fragment nici RNA wykorzystywany jest jako matryca do produkcji białek wirusowych. Szczepionka zawiera wycinek sekwencji polinukleotydowego łańcucha RNA, który ma zakodowaną informację o strukturze wirusowego białka S lub najczęściej o regionie białka S - najbardziej zaangażowanego w wirulentność wirusa;
- **SZCZEPIONKI WEKTOROWE** oparte na technologii wektora, który pełni funkcję pomocniczą w transporcie genu wirusa do komórek gospodarza. Wektor, którym jest np. fragment martwego lub zmodyfikowanego adenowirusa służy jako nośnik genu SARS-CoV-2 kodującego strukturę białka S;
- **SZCZEPIONKI ANTYGENOWE** zawierają najbardziej immunogenny fragment wyizolowanego antygenu lub jego podjednostki, często połączone z nośnikiem.

Szczepionka anty-SARS-CoV-2 jest fragmentem konstrukcji genu S kodującego region białka S1, które bierze bezpośredni udział w wiązaniu do receptora ACE-2

Do przygotowania szczepionki anty-SARS-CoV-2 wybrano gen wirusowego białka błonowego S, które:

1) silnie stymuluje produkcję przeciwciał i powstanie cytotoksycznych efektorowych limfocytów
2) jest wirusowym ligandem dla receptora ACE-2 na komórkach człowieka.

Skonstruowano syntetyczny polinukleotyd odpowiadający sekwencji genu białka S1.

Co się dzieje po podaniu szczepionki?

58

Organizm uzyskuje odporność nie tylko na czas obecności przeciwciał i komórek cytotoksycznych, ale dzięki komórkom pamięci po ponownym kontakcie z wirusem SARS-CoV-2 układ odpornościowy będzie gotowy do skutecznej walki szybko wytwarzając swoiste przeciwciała i efektorowe limfocyty cytotoksyczne.

- Po podaniu szczepionki, fragment ssRNA(+) wirusa – pełni rolę mRNA. W cytoplazmie RNA łączy się z rybosobami komórki gospodarza i dochodzi do biosyntezy fragmentu struktury białka S zgodnie z instrukcją genetyczną;
- Układ odpornościowy rozpoznaje powstałe obce białko i reaguje stymulacją układu odpornościowego. W efekcie sekwencji zdarzeń immunologicznych powstają:
- 1) limfocyty B i plazmocyty syntetyzujące swoiste przeciwciała neutralizujące oraz
- 2) efektorowe limfocyty T cytotoksyczne zdolne do zniszczenia zainfekowanej wirusem komórki,
- 3) komórki pamięci linii B i T.

W reakcje odpornościowe zaangażowane są klony limfocytów T i B posiadające swoisty receptor rozpoznający antygen białka kolca

- W przypadku wakcynacji szczepionką genetyczną lub wektorową anty-Covid-19

reakcja immunologiczna polega na swoistej odpowiedzi wyłącznie na fragment białka S, odpowiedzialnego za wiązanie z receptorem ACE-2 komórek gospodarza

Różnice w składzie swoistych przeciwciał w konsekwencji odpowiedzi immunologicznej w zakażeniu wirusem Covid-19 i w odpowiedzi na szczepionkę

- W osoczu krwi pacjenta kovidowego obecna jest heterogenna pula swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko poszczególnym odmiennym białkom wirusa. Często odpowiedzi odpornościowej towarzyszy nadmierna reakcja ze strony układu odpornościowego, zespół wyrzutu cytokin oraz uszkodzenie tkanek spowodowane nadmierną reakcją zapalną.

- W osoczu krwi zaszczepionego człowieka pojawiają się wyłącznie przeciwciała skierowane przeciwko immunogennemu fragmentowi antygenu wirusa przygotowanego w szczepionce. W odpowiedzi pierwotnej dominują swoiste przeciwciała klasy IgM, a we wtórnej klasy IgG oraz IgA skierowane przeciwko szczytowej domenie błonowego białka S.

Bezpieczeństwo szczepionki

- brak nadmiernej stymulacji układu odpornościowego

- Nie ma możliwości wniknięcia RNA do jądra komórki. Nie ma możliwości mutacji DNA - genomu człowieka;
- Proces biosyntezy białek na matrycy RNA odbywa się w cytoplazmie;
- Odpowiedź immunologiczna jest wyłącznie na fragment białka kolca wirusa, które jest odpowiedzialne za wiązanie z receptorem ACE-2;
- Odpowiedzi immunologicznej zdrowego człowieka nie towarzyszy burza cytokin ani nadmierna reakcja zapalna. Nie dochodzi do uszkodzenia tkanek;
- Powstałe przeciwciała mają zdolność do neutralizacji kluczowego dla infekcji białka wirusa;
- Równolegle rozwija się odpowiedź komórkowa, która bezpośrednio niszczy wirusy;
- Jednocześnie powstają komórki pamięci, których rolą jest szybka reakcja odpornościowa w przypadku wtórnej infekcji wirusowej.

SZCZEPIONKI ANTY- SARS-COV-2

RÓŻNIĄ SIĘ TECHNOLOGIĄ WYTWORZENIA

- SZCZEPIONKI GENETYCZNE -**preparaty firmy Moderna,** BioNTech-Pfizer (USA), **oparte na technologii mRNA –** dopuszczone przez Europejską Agencję Leków (EMA - (European Medicines Agency) oraz CureVac;

- SZCZEPIONKI WEKTOROWE **AstraZeneca** (dopuszczona przez EMA) i **Johnson&Johnson:** Nośnikiem informacji genetycznej o strukturze białka S jest zmodyfikowany adenowirus

Szczepionka genetyczna jest preparatem, którego podstawowym bioskładnikiem jest syntetyczna konstrukcja fragmentu sekwencji RNA wirusa SARS-CoV-2

- W szczepionce fragment sekwencji RNA SARS-CoV-2, zawiera kod genetyczny – instrukcję struktury regionu glikoproteiny S – obszaru odpowiedzialnego za rozpoznanie receptora ACE-2 na powierzchni komórki gospodarza;
- RNA obecny w preparacie jest labilny i podatny na hydrolizę polinukleotydu. Z tego powodu firmy produkujące szczepionkę zabezpieczają strukturę RNA poprzez opłaszczenie go nanolipidami.
- **RNA zamknięte w ochraniających nanocząsteczkach lipidowych** nie ulega od razu degradacji. Nanolipidy pomagają w transporcie RNA do komórki - ułatwiają przenikanie przez błonę komórkową.
- Preparat zawieszono w medium zapewniającym stabilność preparatu.

Szczepionka wektorowa
to pojedynczy, rekombinowany, pozbawiony możliwości replikacji wektor (nośnik) adenowirusa jednocześnie kodujący glikoproteinę S wirusa SARS-CoV-2

- Wektorem jest genom **adenowirusa szympasiego (Astra Zeneca) i ludzkiego (Johnson&Johnson)**, do którego przyłączono gen białka S koronawirusa;
- Adenowirus jest tak zmodyfikowany, aby nie był w stanie namnażać się w ludzkich komórkach, a mianowicie z materiału genetycznego adenowirusa usunięto regiony krytyczne dla procesu replikacji. Nie wywołuje żadnej choroby i służy wyłącznie jako nośnik instrukcji genetycznej o strukturze białka kolca;
- Powstające w wyniku szczepienia immunogenne białko S wirusa SARS-CoV-2 jest zdolne do stymulacji układu odpornościowego i wytwarzania przeciwciał neutralizujących i limfocytów cytotoksycznych;
- Zmodyfikowany adenowirus łatwo wiąże się z nabłonkiem układu oddechowego.

Składniki preparatu szczepionki **BioNTech-Pfizer** zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce

- 100 mikrogramów w 1 ml mRNA koronawirusa
- ALC-0315 = (4-hydroksybutylo) azanodiylo) bis (heksano-6,1-diylo) bis (2-heksylodekanian)
- ALC-0159 = 2 - [(glikol polietylenowy) -2000] - N, N-ditetradecyloacetamid
- glikol polietylenowy / makrogol (PEG) jako część ALC-0159
- 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina
- Cholesterol
- chlorek potasu, chlorek sodu, dwuwodorofosforan potasu,
- dwuwodny wodorofosforan disodu
- Sacharoza
- woda do wstrzykiwań

Składniki preparatu szczepionki firmy **MODERNA** zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce
W szczepionce firmy Moderna jako "opakowanie" dla mRNA użyto innych nanocząsteczek lipidowych oraz niewielkie ilości substancji stabilizujących, stąd większa stabilność preparatu i mniej restrykcyjne warunki przechowywania

- 200 mikrogramów w 1 ml mRNA koronawirusa
- SM-102
- glikol polietylenowy (PEG) 2000
- Dimirystoiloglicerol
- Cholesterol
- 1,2-distearoilo-sn- glicero-3-fosfocholina
- Trometamina, chlorowodorek trometaminy
- kwas octowy, octanu sodu
- sacharoza

Szczepionka wektorowa AstraZeneca

nie zawiera glikolu polietylenowego, ale zawiera środki stabilizujące RNA

Zaletą szczepionki są elastyczne warunki przechowywania

- Składniki zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce. Jedna dawka szczepionki 0,5 ml zawiera nie mniej niż 2,5x108 jednostek adenowirusa szympansiego. Wirus jest namnażany w hodowlach komórkowych, w których są wykorzystywane genetycznie zmodyfikowane komórki (HEK)-293.
- L-histydyna i monohydrat chlorowodorku L-histydyny
- Sześciowodzian chlorku magnezu
- Polisorbat 80 (czyli monooleinian polioksyetylenosorbitolu, jest stosowany w przemyśle spożywczym, kosmetycznym i farmaceutycznym. W niektórych przypadkach może wywołać krzyżową reakcję alergiczną u osób uczulonych na PEG)
- Etanol
- Sacharoza
- Chlorek sodu
- Dwuwodzian wersenianu disodowego
- Woda

Glikol polietylenowy (PEG)

to grupa syntetycznych polimerów tlenku etylenu

- Preparaty PEG różnią się masą cząsteczkową, długością łańcucha oraz właściwościami;
- W zależności od długości łańcucha może być stosowany w preparatach kosmetycznych, jak i w leczniczych jako emulgator, rozpuszczalnik, substancja zatrzymująca wodę, substancja myjące, powierzchniowo czynna, substancja zwiększającej lepkość. Im niższa masa, tym łatwiej PEG przenika przez skórę;
- Zdaniem ekspertów PEG może powodować reakcje uczuleniowe, jednak zdarza się to dosyć rzadko i nie powinno stanowić istotnego problemu
- dr Ewa Augustynowicz: „W szczepionce COMIRNATY® PEG jest jednym składnikiem, który w bardzo rzadkich przypadkach może doprowadzić do wystąpienia reakcji alergicznej. ….osoby z silną alergią na tę substancję powinny zgłosić lekarzowi przed szczepieniem.
- W niektórych przypadkach Polisorbat 80 może wywołać krzyżową reakcję alergiczną u osób uczulonych na PEG.

PIŚMIENNICTWO

- Zhu i inni, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019, „The New England Journal of Medicine", 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001017, PMID: 31978945, PMCID: PMC7092803.
- Carter J., Saunders V., *Virology. Principles and Applications*, Wiley, 2007, ISBN 978-0-470-02386-0;
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, *323*(18), 1824-1836;
- I.P. O'Carroll, A. Rein: Molecular Cell Biology in Encyclopedia of Cell Biology, 2016
- Eugene V. Koonin, Valerian V. Dolja: The Greater Virus Word and its Evolution, in Reference Module in Life Sciences, 2019
- Katarzyna W. Pancer: PANDEMICZNE KORONAWIRUSY CZŁOWIEKA – CHARAKTERYSTYKA ORAZ PORÓWNANIE WYBRANYCH WŁAŚCIWOŚCI HCOV-SARS I HCOV-MERS POST. MIKROBIOL., 2018, 57, 1, 22–32 http://www.pm.microbiology.pl
- Leon Pawlik, Emilian Śpiołek, prof. dr. hab Jakub Fichna, mgr inż. Aleksandra Tarasiuk: Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia, Postępy Biochemii 66 (2) 2020, 63-90
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., … & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 165878.
- https://pl.wikipedia.org/wiki/Wirusy
- https://portal.abczdrowie.pl/szczepionka-przeciwko-covid-19-analizujemy-sklad-ulotki-czym-jest-zagadkowy-skladnik-peg
- https://www.gov.pl/web/koronawirus?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=WH_SEA_Brand_BMM&utm_term=%2Bcovid&utm_content=490915742818
- https://naukawpolsce.pap.pl/aktualnosci/news%2C85777%2Cekspert-szczepionka-pfizera-skuteczna-na-mutacje-n501y-w-brytyjskim-i
- https://www.oia.krakow.pl/images/2020_docs/20200407_covid-19__pl_2020_03_24.pdf