

Coronavirusul 2019-nCoV

Prof. dr. Simona Ruță

UMF Carol Davila, Institutul de Virusologie Ștefan S Nicolau

Un nou coronavirus, denumit provizoriu **2019-nCoV**, asociat cu infecții umane respiratorii severe, a fost identificat în ianuarie 2020, în Wuhan, provincia Huabei, China. Un focar de 44 de cazuri de pneumonie atipică fusese raportat către OMS în 31 decembrie 2019, dar au existat cazuri internate încă din 1 dec. 2019.

Până la data de 4 februarie 2020 au fost raportate peste 20.000 cazuri confirmate cu 425 decese în China și peste 150 de cazuri cu 1 deces în alte 24 de țări din Asia, Australia, Europa și America de Nord. Cifrele se schimbă rapid, de la o zi la alta. Un studiu publicat în Lancet, bazat pe modelare matematică, proiectează un număr de peste 78 000 cazuri, cu creștere exponențială în multiple orașe mari din China, într-o perioadă de 1-2 săptămâni distanță față de cazurile din Wuhan, risc ridicat de răspândire globală în absența unor măsuri ferme de mitigare a transmiterii și un vârf epidemic în prima jumătate a anului 2020.

Noul coronavirus **2019-nCoV** a fost inițial identificat prin secvențiere NGS (cu o combinație Illumina și Nanopore) și izolat în China pe culturi primare de celule epiteliale respiratorii umane. Anterior alte două coronavirusuri de origine zoonotică, cel mai probabil provenite de la lilieci, au produs epidemii respiratorii severe:

- **SARS-CoV** (Severe acute Respiratory Syndrome Cov) identificat în 2002 în Sudul Chinei, în regiunea Gunagdong care s-a răspândit rapid global și până la data dispariției, în 2004, a cauzat peste 8,000 cazuri umane și 774 decese (mortalitate 9.5%)
- **MERS CoV** (Middle East Respiratory syndrome coronavirus), identificat în 2012 în Arabia Saudită, răspândit în 27 țări, circulă și în prezent în Orientul Mijlociu și a determinat până la această dată 2521 cazuri și 919 decese (mortalitate 35%), asociind și simptome gastrointestinale și insuficiență renală acută.

Transmitere. Majoritatea cazurilor inițiale cauzate de 2019-n CoV au avut legatură cu o piață locală care vindea animale vii, carne de animale exotice și fructe de mare proaspete [19, 20], ceea ce a sugerat transmiterea zoonotică a virusului, de la o specie încă necunoscută. În prezent însă, există în China transmitere respiratorie interumană susținută. Câteva cazuri secundare, de transmitere interumană au apărut și în alte țări. Unele rapoarte arată că virusul poate fi transmis și de la persoane aflate în incubație (a cărei durată fost estimată între 2.5-9 zile). Rata reală a infecțiilor ușoare, nespitalizate nu este încă cunoscută. Se pare că pot exista și infecții asimptomatice, de la care transmiterea este puțin probabilă. MERS CoV a determinat frecvent infecții asimptomatice, în schimb, SARSCoV aproape niciodată.

Nici unul din cele trei coronavirusuri zoonotice nu pare să aibă contagiozitate ridicată, rata de reproducere R_0 fiind estimată a fi de 2.4-2.68 pentru 2019 nCoV. Transmiterea respiratorie, prin picăturile lui Pfluge sau prin fomite, este dominantă pentru toate cele 3 coronavirusuri zoonotice. În cazul SARS CoV și MERS CoV transmiterea secundară a fost în special intraspitalicească, aerosolii generați în cursul unor proceduri medicale de tip intubație endotraheală, bronhoscopie, administrarea unor medicamente aerosolizate au facilitat răspândirea bolii. Atât în cazul SARS cât și în cazul MERS au existat pacienți așa numiți "supersheeters", care au eliminat concentrații foarte mari ale virusului, generând un număr impresionant de cazuri secundare. În cazul SARS a fost evidențiată și posibila transmitere fecal- orală, de la cazurile cu diaree profuză, apoasă. Într-un complex de apartamente din Hong Kong (Amoy Garden), au fost înregistrate nu mai puțin de 300 de cazuri de SARS, transmise de la un pacient cu diaree, care a contaminat canalizarea imobilului, virusul fiind izolat din gurile de scurgere ale băilor.

Origine. Analiza genomică a arătat ca 2019-nCoV este un betacoronavirus distinct față de coronavirusurile SARS CoV și MERS CoV. Toate cele trei coronavirusuri zoonotice au ca rezervor liliecii, însă specii diferite și s-au transmis la om printr-o gazdă intermediară. Aceasta rămâne încă necunoscută pentru

2019-nCoV. Pentru SARSCoV este reprezentată de zibeta (Palm civet), iar pentru MERSCoV de camilă. Analizele filogenetice arată introducerea recentă a 2019-nCoV în populația umană, precum și înrudirea sa cu un coronavirus izolat anterior de la lilieci din provincia Yunnan (BatCoV RaTG13), față de care există 96.3% similitudine genetică. Rezultatele secvențierii întregului genom arată că 2019-nCoV reprezintă o cladă distinctă față de alte coronavirusuri SARS-like de la lilieci și nu este un recombinant între alte coronavirusuri umane sau animale, așa cum sugeraseră studii preliminare bazate pe analiza secvențelor glicoproteinei virale.

Receptori celulari. SARS CoV utilizează o metalopeptidază ACE II (enzimă de conversie a angiotensinei 2), prezentă pe celulele epiteliale din căile respiratorii inferioare, ceea ce explică excreția virală marcată apărută relativ târziu în cursul bolii (după 10 zile de la debut) și frecvența transmiterii intraspitalicești, prin proceduri generatoare de aerosoli. Unele studii preliminare sugerează că aceiași receptor ar fi utilizat și de 2019 nCoV.

MERS Cov utilizează un receptor distinct, o dipeptidilpeptidază -DPP4 (CD26), care se regăsește în tractul respirator inferior, mai ales pe celulele epiteliale alveolare, dar și în alte țesuturi, ceea ce explică asocierea frecventă a simptomatologiei respiratorii cu cea gastrointestinală și cu insuficiență renală acută. Numeroase studii au urmărit hiperexpresia acestei molecule la pacienți cu comorbidități (obezitate, astm), infecții virale concomitente și la fumători, considerați a fi la risc pentru evoluția severă a bolii.

Diagnosticul infecției cu noul coronavirus se pune în prezent pe baza detecției acidului nucleic viral prin real time PCR în exudat nazo-faringian, lavaj brohoalveolar sau aspirat traheobronșic. Protocolarele și reactivii necesari pot fi obținuți prin intermediul OMS și CDC, SUA. Teste de detecție a anticorpilor anti 2019-nCoV ar putea fi realizate în curând, permițând evaluarea seroprevalenței infecției și evidențierea infecțiilor asimptomatice. Recent 2019-nCoV a fost izolat pe culturi de celule și în Australia, la Peter Doherty Institute for Infection and Immunity din Melbourne. Laboratorul, primul din afara Chinei care obține o tulpină virală provenită de la un pacient, va colabora cu OMS pentru a distribui izolatul către alte centre de referință.

Tratamentul infecțiilor cu coronavirusuri zoonotice. În prezent tratamentul este simptomatic și suportiv, nu există un tratament etiologic. Experimental, o serie de antivirale cu spectru larg sunt testate pentru infecțiile cu coronavirusuri, inclusiv cu 2019- nCoV.

Pentru infecția cu MERS CoV se testează într-un trial clinic (MIRACLE) în Arabia Saudită o combinație de interferon beta și inhibitor de proteaza (lopinavir combinat cu un potențator farmacologic- ritonavir- formulă administrată frecvent în infecția HIV), care a fost eficientă in vitro.

Studii pe modele animale au arătat efectul superior al unui inhibitor al ARN polimerazei virale – remdesivir, care îmbunătățește funcția pulmonară și reduce atât încărcarea virală, cât și leziunile la nivel pulmonar.

Anterior, în cursul epidemiilor cauzate de SARS CoV și MERS CoV studii observaționale au arătat unele beneficii clinice asociate imunoprofilaxiei pasive bazate pe administrarea plasmei provenite de la pacienți vindecați, utilizări combinate a PEG IFN alfa și ribavirinei, utilizării combinate a unor doze crescute de corticosteroizi și interferonului alfacon-1.

O serie de medicamente tradiționale chinezești sunt utilizate empiric. Se realizează un screening permanent al bibliotecilor de compuși chimici și al bazelor de date pentru a găsi potențiale antivirale eficiente.

Prevenție.

Vaccin. În prezent nu există un vaccin anti coronavirusuri. Studii preliminare au fost realizate în cursul epidemiei SARS CoV, dar abandonate după dispariția virusului. La ora actuală sunt testați mai mulți candidați vaccinali, în studii finanțate atât de companii farmaceutice, cât și de NIH, SUA și de alianța globală Cepi (un parteneriat între organizații publice, private, filantropice și ale societății civile pentru inovare în pregătirea împotriva epidemiilor).

Măsuri de sănătate publică. OMS a declarat pe 30 ianuarie epidemia generată de noul coronavirus 2019-nCoV o urgență internațională de sănătate publică. Aceasta semnaleză necesitatea unui răspuns rapid coordonat internațional, în special pentru a preveni acumularea de cazuri în regiunile cu resurse limitate. Nu sunt impuse restricții de circulație pentru bunuri și persoane, dar se așteaptă ca fiecare țară să facă o analiză a riscului și raportului cost-beneficii legate de astfel de măsuri. Fiecare țară trebuie să fie pregătită pentru supraveghere activă, depistarea precoce, izolarea și gestionarea cazurilor, identificarea contactilor și prevenirea răspândirii ulterioare a infecției cu 2019-nCoV și trebuie să colaboreze cu OMS.

Anterior, China instituisese carantină completă pentru mai multe metropole (>54 milioane de persoane), prima fiind Wuhan, oraș cu 11 milioane de locuitori, în care s-a diagnosticat pentru prima dată infecția. La 23 ianuarie, atât mijloacele de transport în comun din oraș, cât și traficul aerian și cel feroviar dinspre Wuhan au fost suspendate în încercarea de a stopa diseminarea noului coronavirus.

O serie de țări au instituit interdicții de intrare pentru persoanele cu risc de transmitere a noului coronavirus. Aceste măsuri sunt justificate dacă ținem cont de modul în care a evoluat epidemia SARS din 2003-2004, un exemplu de ce înseamnă o viroză emergentă în condițiile globalizării, urbanizării excesive, cu supraaglomerări populaționale și vitezei mari de deplasare. SARS a fost recunoscut la sfârșitul lunii februarie 2003, după ce infecții fuseseră diagnosticate în China încă din noiembrie 2002, fără să fie însă raportate către OMS. Cazul index pentru transmiterea bolii dincolo de teritoriul Chinei continentale a fost un medic de 65 de ani, ce îngrijise pacienți bolnavi de SARS în Guangdong. La 21 februarie 2003 acesta s-a cazat la un hotel din Hong Kong, prezentând semnele unei afecțiuni respiratorii ce debutase cu 6 zile în urmă. Starea sănătății sale s-a deteriorat rapid, o zi mai târziu a fost internat și a decedat pe 4 martie. O serie de cazuri secundare au apărut în spital și 17 persoane care au venit în contact cu pacientul index la hotel au fost infectate, declanșând epidemia din Hong Kong. Unele dintre acestea au călătorit spre Vietnam, Singapore și Toronto, unde au devenit sursa epidemiilor locale. La 28 februarie 2003 un pacient cu simptomatologie pseudogripală este internat într-un mic spital privat din Hanoi, Vietnam; 60 de membri ai personalului medical se îmbolnăvesc. Dr. Carlo Urbani, ofițerul OMS din regiune, instituie rapid carantina completă a spitalului, limitând astfel răspândirea bolii și avertizează OMS despre existența noului sindrom. El însuși rămâne în spital până pe data de 11 martie, când călătorește spre Bangkok, Thailanda; în timpul zborului devine simptomatic, se autoizolează pe aeroport și decedează după 18 zile, pe 29 martie 2003. Pe 12 martie 2003, OMS a instituit alertă globală de sănătate publică, iar 3 zile mai târziu s-a constituit cea mai mare rețea internațională de laboratoare pentru studiul noului sindrom, care avea să identifice SARS CoV.

Bibliografie selectivă

O pagină specială dedicată noului coronavirus este menținută de

New England Journal of Medicine - <https://www.nejm.org/coronavirus>

Lancet <https://www.thelancet.com/coronavirus>

OMS <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>

ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

Articolele cele mai importante sunt menționate mai jos, iar o opinie despre rapiditatea publicării a fost publicată de: Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S, Campion EW. Medical Journals and the 2019-nCoV Outbreak. N Engl J Med. 2020 Jan 27. doi: 10.1056/NEJMe2001329. [Epubahead of print] PubMed PMID: 31986242

Izolarea 2019-nCoV

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Jan 24. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31978945.
2. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. PubMed PMID: 31987001.
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020 Jan 22. doi: 10.1002/jmv.25681. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31967327.

Evoluția epidemiei

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Jan 23. doi: 10.1001/jama.2020.0757. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31971553.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29. doi:10.1056/NEJMoa2001316. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31995857.
3. The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet*. 2020 Jan 24. pii: S0140-6736(20)30186-0. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30186-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31986259.
4. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 Jan 30. doi: 10.1002/jmv.25693. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31997390.
5. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Jan 30. doi: 10.1056/NEJMc2001468. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32003551.
6. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan 14;91:264-266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31953166.
7. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020 [Epub ahead of print], DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9)

Clinica infecției

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Jan 24. pii: S0140-6736(20)30183-5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31986264.

2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Jan 24. pii: S0140-6736(20)30154-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31986261.

Originea virusului și receptorii celulari

1. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 2020 Jan 28;104212. doi:10.1016/j.meegid.2020.104212. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32004758.
2. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol*. 2020 Jan 22. doi:10.1002/jmv.25682. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31967321.
3. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020 Jan 29. pii: JVI.00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31996437.
4. Benvenuto D, Giovannetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020 Jan 29. doi: 10.1002/jmv.25688. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31994738.
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. PubMed PMID: 14647384.

Diagnostic

1. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. PubMed PMID: 31992387.

Tratament

1. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31996494.
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
3. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA; And the MIRACLE trial group. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Jan 30;19(1):81. doi: 10.1186/s13063-017-2427-0.

4. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013;3:1686. doi: 10.1038/srep01686. PubMed PMID:23594967; PubMed Central PMCID: PMC3629412.

Istoric epidemia SARS și MERS

1. S Ruta, C Cernescu Viroze cu potential bioterorist, Ed Carol Davila, 2004
2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):523-34 doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. Epub 2016 Jun 27. Review. PubMed PMID: 27344959.
3. Al-Tawfiq JA, Smallwood CA, Arbuthnott KG, Malik MS, Barbeschi M, Memish ZA. Emerging respiratory and novel coronavirus 2012 infections and mass gatherings. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S48-54. Review. PubMed PMID: 23888795.
4. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, Alsheikh S, Alsanouri T. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:S12-8. PubMed PMID: 23888790.