



## SARS - część pierwsza: pochodzenie, budowa, diagnostyka, patogeneza

---

**Bartosz Prędoła**  
**Koło Naukowe Biologii Molekularnej**  
**Uniwersytet Warszawski**

Drogi czytelniku, droga czytelniczko,  
muszę Cię przeprosić z góry, albowiem czeka Cię dosyć długi tekst. Co gorsza, jest to jedynie część pierwsza, część druga natomiast poświęcona będzie potencjalnym farmakologicznym metodom leczenia. Niemniej jednak uważam, że utwór wart jest Twojej uwagi, gdyż zawarłem w nim „samo mięso” wyciągnięte z prac źródłowych, co oszczędzi Ci katuszy brnięcia przez grzędzawiska statystyki, metodologii, analizy danych i innych jakże ważnych i jakże nużących elementów nauki. Pozwoliłem sobie szeroko wykorzystać temat jakim jest SARS i omówić go ze wszystkich stron, abyś Ty, drogi czytelniku, droga czytelniczko, po przeczytaniu poniższego artykułu mógł/mogła stwierdzić, że rozumiesz fenomen tychże wirusów, z których jeden wstrząsnął całym światem, choć i jego pobratymcy nie ustępują mu pola. „Ot i tyle przedmowy. W zupełności zgadzam się, że jest zbędna, skoro jednak powstała, niech tu zostanie.”  
Fiodor Dostojewski „Bracia Karamazow”

### **Wstęp**

Zacznijmy od odpowiedzi na nurtujące pytanie „Skąd się te wszystkie nowe, groźne wirusy biorą?” Lyssawirusy wywołujące wściekliznę, Hendra, Nipah, Menangle dające objawy grypopodobne oraz neurologiczne, Marburg, Ebola wywołujące gorączkę krwotoczną, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 wywołujące zespoły chorób układu oddechowego o ostrym przebiegu. Wszystkie wyżej wymienione (bynajmniej nie wyczerpujące listy) to czynniki etiologiczne przenoszone przez zwierzęta, a zatem są to zoonozy. Zwierzętami tymi są... NIETOPERZE. Tak, zgadza się, „uskrzydłone szczury” o niewinnych pyszczkach, śpiące jak Australijczycy – do góry nogami, zamieszkujące jaskinie i prowadzące nocny tryb życia odpowiedzialne są za tak wiele

poważnych ludzkich schorzeń i przypadłości. Niech czytelnika/czytelniczkę nie zwiedzie jakoby ci puchaci lotnicy roznosili jedynie wirusy. Są oni nosicielami także bakterii takich jak *Salmonella*, *Shingella* (biegunka krwotoczna), *Borrelia*, *Rickettsia* (tyfus plamisty, gorączka Q, gorączka plamista) i wielu innych. Często te patogeny przechodzą na ludzi przez przeróżne wektory, np. kleszcze, świnie, wielbłądy, konie i inne zwierzęta hodowlane. Jednak zdarza się, że ludzie sami sobie są winni, trzymając nietoperze w klatkach na targach, gdzie inne zwierzęta mogą się zarazić, a przez co wirus ma więcej szans na mutacje. Ponadto, polowania na nietoperze stwarzają kolejne okazje do przejścia wirusa na człowieka. Z pierwszego scenariusza wywodzi się SARS-CoV przeniesiony z łaskuna palmowego (niektóre źródła podają, że z cywety) oraz SARS-CoV-2 pochodzenia jak na razie spornego. W drugim scenariuszu swoje korzenie ma Ebola, a pierwszą przypuszczalną ofiarą śmiertelną wirusa był mieszkaniec Angoli, który zakupił świeżo upolowanego nietoperza. Rzecz jasna rezerwuarami dla zoonoz są też inne zwierzęta dzikie takie jak gryzonie czy ptaki, jednakże to nietoperze, dzięki swojej zdolności do lotu, a zatem do rozprzestrzeniania drobnoustrojów, odpowiadają za największy odsetek chorób odzwierzęcych.

Skoro już wiadomo, kto jest mecenasem koronaszuki, to czas zapoznać się z postaciami. Bohaterem drugoplanowym, utrzymującym się w cieniu, potraktowanym przez autora po macoszemu jest MERS-CoV. Middle East Respiratory Syndrome–related coronavirus to wirus przeniesiony na człowieka przez wielbłąda jednogarbego. Panoszy się głównie w Arabii Saudyjskiej i jest koronawirusem o największej śmiertelności, która wynosi 35%. Pierwsze infekcje pojawiły się w 2012 roku i od tamtej pory wirus zadomowił się na bliskim wschodzie na dobre. Kolejnym bohaterem drugoplanowym, z którym jednak widz zapozna się bliżej, gdyż postać ta otrzymała swój własny akt, jest SARS-CoV (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus). Wywołał on epidemię w latach 2002–2003 i jak wcześniej wspomniano, na człowieka przeszedł z łaskuna palmowego. Śmiertelność dla tego jegomościa wynosi 11% i jest to pierwszy koronawirus, którego infekcje nie mają łagodnego przebiegu. Ostatnią postacią jest SARS-CoV-2, ze zrozumiałych przyczyn bohater pierwszoplanowy, grający główną rolę na scenie, której przygląda się cały świat, odpowiadający za ostatnią pandemię i wywołujący chorobę COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 19). Jego śmiertelność wynosi 4,26%, choć jeszcze w kwietniu było to 6,4%. Należy pamiętać, że wszystkie powyższe dane dotyczące śmiertelności oparte są na potwierdzonych przypadkach infekcji danym wirusem, a zatem możliwe,

że są one niedoszacowane, gdyż choroba wywołwana przez koronawirusy daje objawy grypopodobne i koncentruje się na układzie oddechowym.

Warto wspomnieć o podziale tych wirusów: i tak  $\alpha$ - i  $\beta$ -koronawirusy są patogenne dla ssaków, a  $\gamma$ - i  $\delta$ - dla ptaków. Do koronawirusów zdolnych zainfekować człowieka, oprócz wyżej wymienionych MERS i SARS, należą jeszcze HCoV-229E (ang. Human Coronavirus), HCoV-HKU1, HCoV-NL63 i HCoV-OC43. Są to czynniki etiologiczne wywołujące sezonowe, łagodne, samoograniczające się infekcje górnych dróg oddechowych o objawach grypopodobnych i nie stanowią szczególnego zagrożenia życia.

### **Budowa i cykl replikacyjny**

SARS-CoV-2 należy do  $\beta$ -koronawirusów, a jego nazwa wzięła się od podobieństwa do wirusa SARS-CoV (82%) oraz do nietoperzowego SARS-like-CoV2XC21. Jego genom jest zbudowany z ssRNA (ang. single-stranded ribonucleic acid) o dodatniej polarności, który jest otoczony przez białka N i RNA o helikalnej symetrii. Ponadto, wspomniany nukleokapsyd otacza dodatkowa osłona lipidowa pochodząca od błony komórkowej gospodarza zbudowana z lipidów, białek osłonkowych (ang. envelope, E), błonowych (ang. membrane, M) i glikoprotein (ang. spike, S). Białko S jest niezbędne, by SARS mógł wnikać do komórki gospodarza, przyłączając się do receptora. Składa się ono z dwóch podjednostek czynnościowych: S1 odpowiadającej za łączenie się z receptorem oraz S2 odpowiadającej za fuzję osłonki z błoną komórkową. SARS-CoV-2, SARS-CoV i SARS-like-CoV2XC21 cechują się 99% podobieństwem podjednostki S2, lecz już dla podjednostki S1 to podobieństwo wynosi 70%.

Receptor, z którym łączy się SARS, to ACE2 (ang. angiotensin-converting receptor 2, konwertaza angiotensyny typu II). Enzym ten przekształca angiotensynę II – związek o działaniu zapalnym, zwężający naczynia krwionośne, w angiotensynę 1–7 rozszerzającą naczynia, mającą działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i antyproliferacyjne. Do ekspresji ACE2 w płucach dochodzi głównie na pneumocytach typu I i II, co średnio stanowi 0,64% komórek tkanki płucnej. Warto zaznaczyć, że u mężczyzn odsetek ten stanowi 1,66%, a u kobiet jedynie 0,41%, co może mieć wpływ na różnicę między płciami w podatności na omawianego wirusa. Poza płucami ACE2 znajduje się także w mięśniu sercowym, nerkach i przewodzie pokarmowym, co tłumaczy jeden z możliwych objawów COVID-19, jakim jest biegunka.

Cykl replikacyjny SARS-CoV-2 (Ryc.1) zaczyna się właśnie od związania glikoproteiny S z ACE2, po czym następuje endocytoza wirionu. Następnie, w zakwaszonych endosomach, dochodzi do enzymatycznego przecięcia białka S w dwóch miejscach i wniknięcie wirusa do cytoplazmy. Po ekspresji dwóch poliprotein i przecięciu ich przez proteazy koronawirusa powstają jego niestrukturalne białka (ang. non-structural proteins, NSPs). Tworzą one kompleks repikazo-transkryptazy, dzięki czemu odbywa się powielenie materiału genetycznego wirusa i synteza mRNA – matrycy dla białek S, E, M oraz N. Po translacji następuje transport białek do ER, a następnie do ERGIC (ang. endoplasmatic reticulum-Golgi intermediate compartment), gdzie wnika wirusowe ssRNA i tworzą się dojrzałe wiriony. Ich transport w pęcherzykach wydzielniczych kończy się egzocytozą koronawirusa. Co ciekawe, niewykorzystane do składania wirionu glikoproteiny S trafiają na powierzchnię zainfekowanej komórki, w skutek czego dochodzi do łączenia się sąsiadujących komórek. Ten mechanizm pozwala na propagację infekcji bez wychodzenia wirusa do przestrzeni międzykomórkowej i alarmowania układu immunologicznego.

### **Diagnostyka i objawy infekcji SARS-CoV-2**

Diagnostyka w przypadku COVID-19 opiera się przede wszystkim na technikach biologii molekularnej i tomografii komputerowej. Poprzez badanie lekarskie można jedynie określić, czy dany pacjent może być potencjalnie zakażony SARS-CoV-2. Jest tak, ponieważ objawy osób zainfekowanych omawianym wirusem są nieswoiste, a ich charakterystykę można określić mianem grypopodobnej. Są to kolejno: gorączka (92,8% przypadków), kaszel (69,8%), duszności (34,5%), bóle mięśni (27,7%), bóle głowy (7,2%) a także wspomniana wcześniej biegunka pojawiająca się wśród 6,1% przypadków.

Materiałem badawczym, z którego korzysta się w badaniach laboratoryjnych, są wydzieliny z dróg oddechowych. Rekomendowanym przez WHO badaniem jest real-time RT-PCR (ang. real-time reverse-transcription polymerase chain reaction), polegające na syntezie cDNA na podstawie ssRNA, po czym przeprowadzeniu real-time PCR z użyciem otrzymanego polinukleotydu. Relatywnie do innych powszechnych metod, duża czułość pozwala na efektywne oznaczanie mniejszych ilości RNA. Najczęściej powielanymi genami są te kodujące białka E oraz RdRP (ang. RNA-dependent RNA polymerase). Inną metodą molekularną jest np. test wykrywający obecność przeciwciał IgM i IgG, które są skierowane przeciwko SARS-CoV-2. Umożliwia on detekcję infekcji na wszystkich jej etapach w 15 minut, jednakże

charakteryzuje się czułością na poziomie jedynie 88,66%, a swoistością na poziomie 90,63%.

Oprócz badań laboratoryjnych wspomniałem również o TK. Jest ono dosyć efektywne biorąc pod uwagę, że 97% chorych na COVID-19 ma zmiany chorobowe w obwodowych częściach płuc i 86% ma zmiany o charakterze matowej szyby (zaciemnienie miąższu płuca; zwiększenie gęstości tkanki). Ponadto, opracowano oprogramowanie SI, które w przeciągu dwudziestu sekund analizuje obraz TK i jest w stanie wykryć chorobę z czułością 98,2% i swoistością 92,2%.

### **COVID-19 i dysregulacja układu odpornościowego**

Dotkliwość infekcji SARS-CoV-2 ma swoje korzenie przede wszystkim w reakcji zapalnej, która ma miejsce w tkance płucnej, ponieważ dochodzi tam do złuszczenia się pneumocytów, nagromadzenia się komórek zapalnych i ciężkiego, rozlanego uszkodzenia pęcherzyków. Zakażeniu SARS-CoV, MERS-CoV oraz SAR-CoV-2 towarzyszy tzw. „burza cytokin”, czyli znaczny wzrost poziomów cytokin prozapalnych IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz chemokiny IL-8. Mimo braku dowodów na zaangażowanie ww. związków w patologię płuc podczas COVID-19, to wzrost poziomu tych substancji oraz NLR (ang. neutrophil-lymphocyte ratio; podwyższone podczas infekcji) był związany z dotkliwością choroby i negatywnymi jej skutkami, co sugeruje możliwy udział „supersilnej” odpowiedzi immunologicznej w patogenezie COVID-19.

Wśród dotkliwych przypadków omawianej choroby pacjenci charakteryzowali się: mniejszą liczbą limfocytów, większą leukocytów, wyższym NLR oraz mieli mniej monocytów, eozynofili i bazofili. Ponadto, w szczególnie ostrych przypadkach, odnotowywano znacznie mniej limfocytów Th, T supresorowych i T regulatorowych oraz wyraźny spadek odsetka limfocytów Th pamięci, bardzo istotnych w zwalczaniu infekcji i utrzymaniu odporności organizmu. Taki stan rzeczy może być opłakany w skutkach, gdyż wystawia chorego na ryzyko sepsy lub/i infekcji oportunistycznych.

### **COVID-19 i układ sercowo-naczyniowy**

Uszkodzenia układu krążenia i powikłania wywoływane przez SARS-CoV-2 tworzą długą listę, do której należą: ostry zespół wieńcowy, kardiomiopatia, arytmia, zapalenie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny, a także zawał serca. Podobne spustoszenia mogą wywołać SARS-CoV, MERS-CoV oraz grypa.

Zakłócenie pracy ACE2 powoduje nagromadzenie się angiotensyny II, wazokonstrykcję, co tożsame jest ze wzrostem ciśnienia tętniczego, a to prowadzi do

kardiomiopatii i niewydolności serca. Ponadto, SARS-CoV-2 ma potencjał do replikacji w kardiomiocytach i perycytach, powodując wirusowe zapalenie mięśnia sercowego. Aktualnie proponowanym mechanizmem powodującym większość powikłań jest: uszkodzenie mięśnia sercowego poprzez bezpośrednie uszkodzenie komórek mięśniowych serca, zapalenie ogólnoustrojowe w związku z dysregulacją układu immunologicznego, zwłóknienie serca, niedotlenienie, a także reakcja odpornościowa związana ze szlakami interferonu i cytokin.

W rzeczy samej, perspektywy infekcji SARS-CoV-2 nie malują się zbyt kolorowymi barwami – szczególnie, że pacjenci ze schorzeniami serca mają 51,2% prawdopodobieństwo zgonu. Jest to dwunastokrotnie więcej niż dla przeciętnego pacjenta, a należy pamiętać, że społeczeństwo staje się z roku na rok coraz bardziej otyłe, co diametralnie podwyższa ryzyko chorób serca.

### **Ciąża i zakażenie SARS-CoV**

Jak wspomniałem we wstępie, SARS-CoV jest pierwszym koronawirusem, którego infekcja nie ma łagodnego przebiegu. Nosiciele są niegroźni do momentu pojawienia się u nich objawów klinicznych, tj. kaszlu. Po okresie inkubacji wirusa (1–11 dni) zazwyczaj rozwija się charakterystyczna gorączka ponad 38°C trwająca dłużej niż 24 godziny. Do pozostałych objawów należą m.in zawroty głowy, krwotoki z nosa, bóle głowy i gardła oraz mięśniowe. W badaniach radiologicznych widoczne są ogniska zacinienia, linijna niedodma, a także zapalenie okołoskrzelowe. Sekcje zwłok wykazują obrzęk płuc, ogniska krwawienia, szklwienia, złuszczone się pneumocyty i obecność komórek zapalnych w płucach, co wskazuje na ciężkie, rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych, podobnie z resztą, jak w przypadku SARS-CoV-2.

Badania prowadzone na ciężarnych kobietach wykazały brak obecności cząsteczek SARS-CoV u noworodków, w płynach owodniowych, w krwi pępowinowej, czy w tkankach łożyska, co pozwala przyszłym matkom spać spokojnie, gdyż oznacza to brak możliwości transmisji przezłożyskowej wirusa do płodu. Jednakże podczas porodu może dojść do kontaktu noworodka z krwią kobiety czy z jej kałem, co może doprowadzić do zakażenia okołoporodowego. Aby tego uniknąć, zaleca się opóźnienie daty rozwiązania do ozdrowienia pacjentki, odessanie dziecka przed pierwszym oddechem i oczyszczenie go zaraz po powiciu.

Drogą przezłożyskową od matki są transportowane przeciwciała IgG skierowane przeciwko SARS, chroniące dziecko przed ewentualną infekcją. Dzięki metodzie

immunoenzymatycznej ELISA immunoglobuliny wykrywane są we krwi pępowinowej oraz w płynie owodniowym. Co ciekawe, 93% pacjentów zakażonych SARS-CoV posiada we krwi te same przeciwciała, co płody zainfekowanych matek.

Analogicznie do wirusa HIV nie zaleca się karmienia piersią, jednakże dane traktujące o sekrecji wirusa do mleka matki nie są pewne. Niestety infekcji wirusa SARS towarzyszy zwiększone ryzyko poronienia, które nota bene nie ma związku z transmisją wirusa przez łożysko. Przyczyną są ciężka matczyzna niewydolność oddechowa, a także niedostateczna ilość tlenu w organizmie kobiety, co powoduje zakłócenie łożyskowego przepływu macicznego. Aby temu zaradzić, u kobiet dotkniętych SARS-CoV stosuje się mechaniczną wentylację zastępczą. Należy ułożyć wtedy ciężarną na lewym boku, aby zmaksymalizować przepływ krwi do płodu.

W trakcie ciąży wszelkie terapie farmakologiczne zawsze są śliskim tematem, gdyż wiele związków chemicznych ma potencjał teratogeny. Dotyczy to również rybawiryny – leku antywirusowego stosowanego przy infekcji omawianym wirusem. Rekomenduje się niepodawanie jej kobietom w trakcie ciąży, jednak nie wykazano jej teratogenności przy podawaniu doustnym, a przy aplikacji dożylniej ewentualnego wzrostu ryzyka można spodziewać się tylko w trakcie pierwszego trymestru ciąży.

### **Podsumowanie**

Do tej pory nie opracowano jeszcze szczepionki przeciw SARS-CoV-2, pandemia hula w najlepsze, a obostrzenia nałożone przy niewielkiej liczbie zakażeń są znoszone, gdy liczba osób chorych przekroczyła na świecie 14 milionów. Mimo to, drogi czytelniku i droga czytelniczko, pamiętaj, że masz własny rozum i nadal możesz nosić maseczkę, zachowywać dystans dwóch metrów, myć i dezynfekować ręce, a także unikać zatłoczonych miejsc. Liczę, że wiedza zawarta w tym artykule rozwiała pewne nieścisłości, które narosły wokół tego jakże medialnego tematu, jakim jest pandemia koronawirusa. Jeżeli chcesz poznać potencjalne farmakologiczne metody leczenia COVID-19, zapraszam Cię do lektury drugiej części artykułu.

Stay safe.

### **Bibliografia:**

Chuan Q, Luoqi Z, Ziwei H, i in. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. 2020. Clinical Infectious Diseases ciaa248.

Księżakowska K, Laszczyk M, Wilczyński J, Nowakowska D. SARS-CoV infection and pregnancy. 2008. *Ginekol. Pol.* **79(1)**.

Leon L, Śpiołek E, Fichna J, Tarasiuk A. Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. 2020. *Postępy Biochemii* **66(2)**: 83-90.

Turshudzhyan A, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-Induced Cardiovascular Syndrome: Etiology, Outcomes, and Management. 2020. *Cureus* **12(6)**: e8543.

Yanfang X, Juan Z, Zhaoxiang B, j in. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective. 2020. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Publikacja online.

Żmudzki J. Zwierzęta wolno żyjące jako źródło patogenów zoonotycznych. 2017. *Med. Weter.* **73(3)**: 144-151.