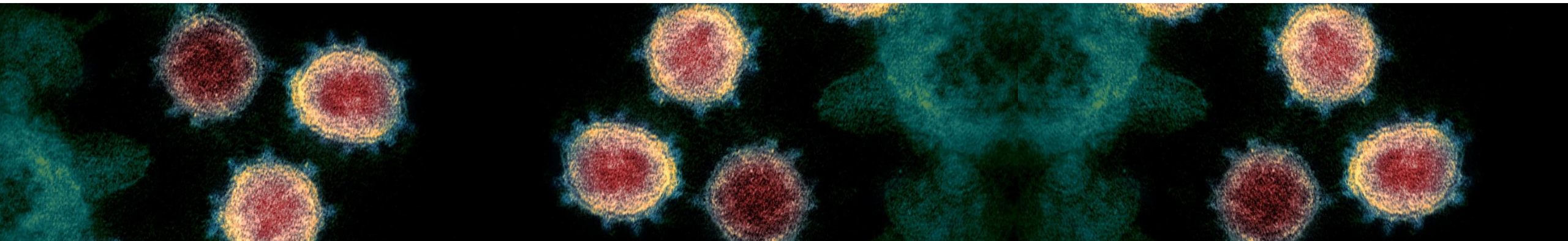


SARS-CoV-2 and COVID-19: a deadly journey from genes mutations to cytokine storms

Đinh Xuân Anh Tuấn

Bệnh Viện Cochin, Đại Học Y Nha Dược Paris
21 tháng 11, 2021

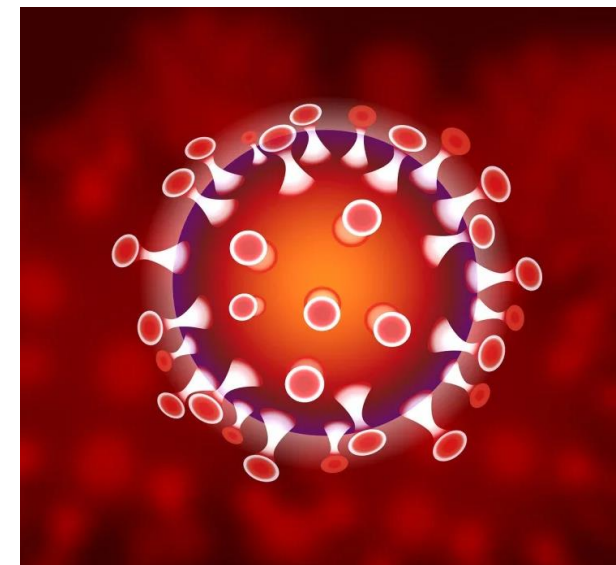




Vi-rút Corona

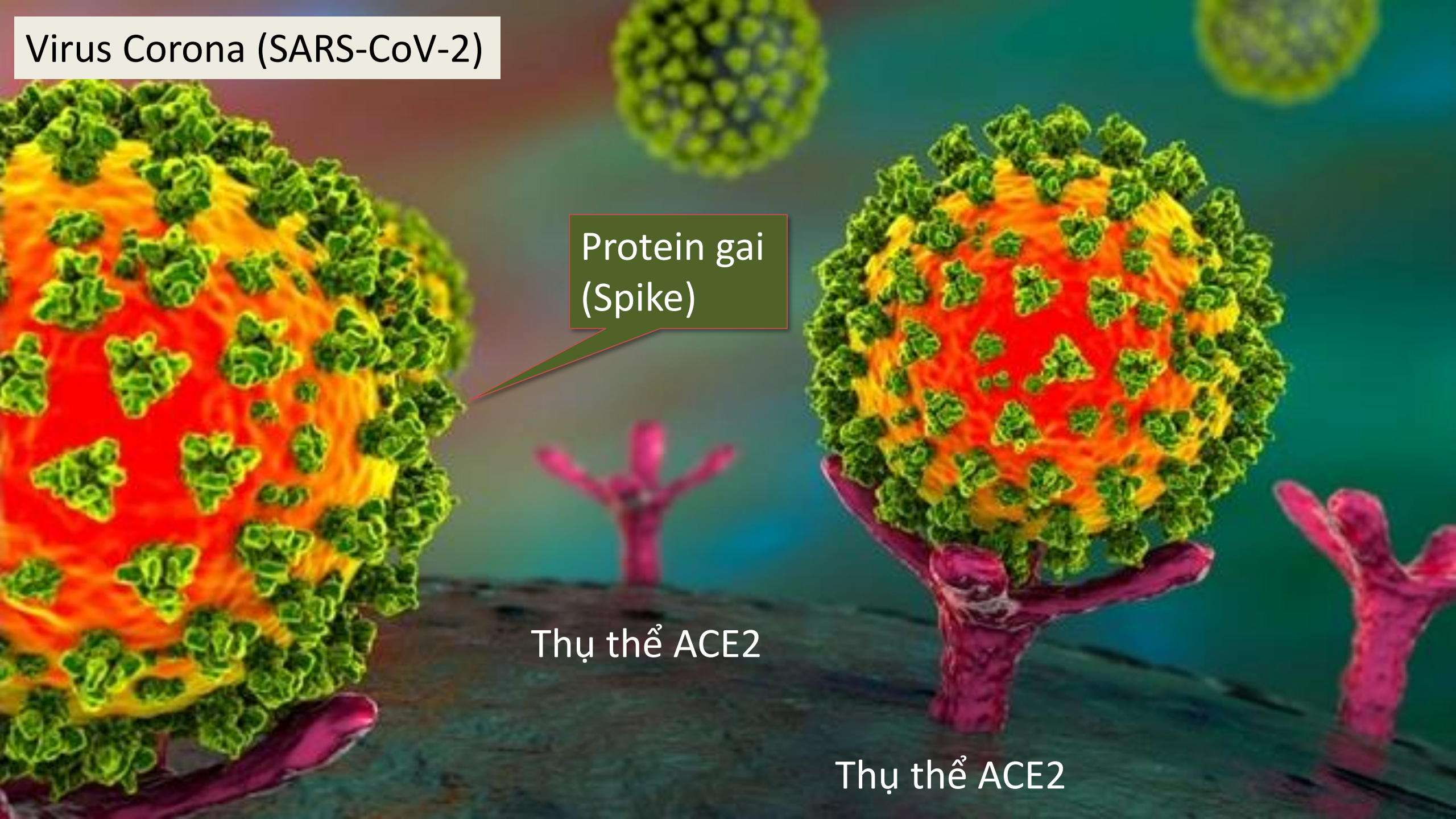
Vắc-xin

Biến chủng





Virus Corona (SARS-CoV-2)



Protein gai
(Spike)

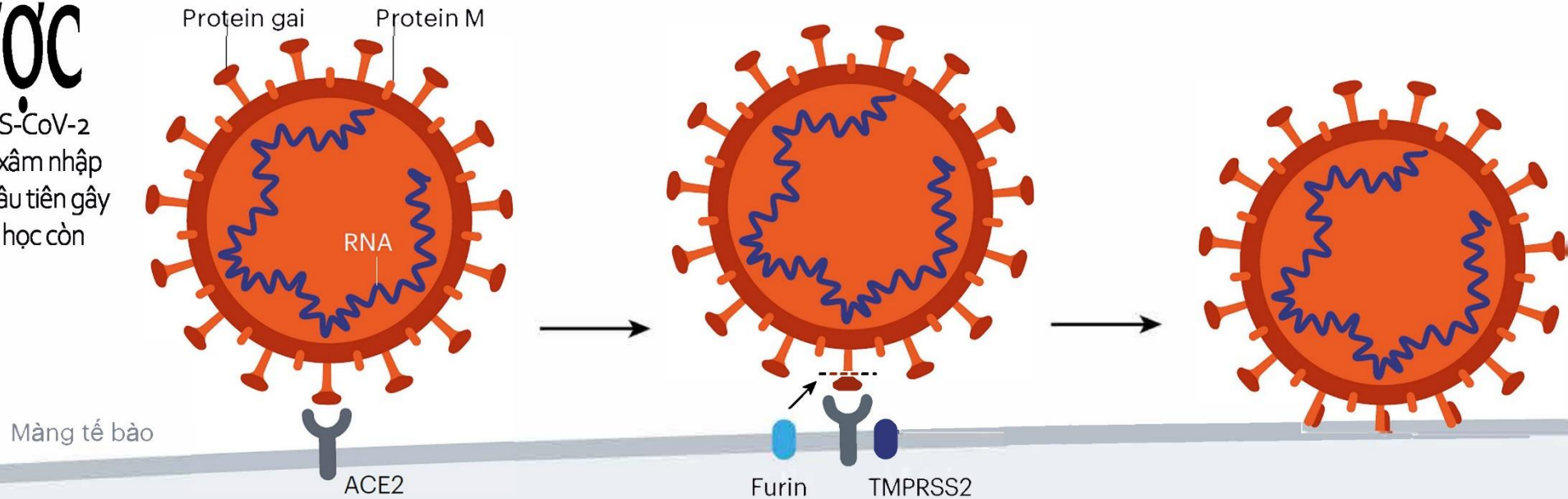
Thụ thể ACE2

Thụ thể ACE2



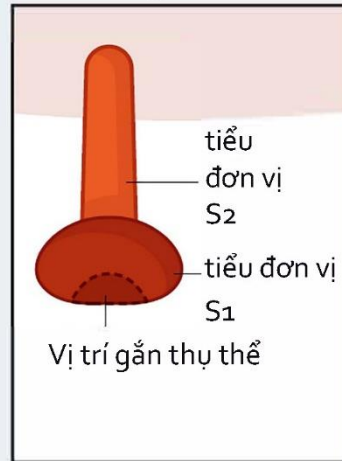
KẺ XÂM LƯỢC

Nghiên cứu cho thấy virus SARS-CoV-2 có hàng loạt vũ khí giúp chúng xâm nhập vào tế bào con người - bước đầu tiên gây bệnh COVID-19. Các nhà khoa học còn đang tranh cãi về nhiều chi tiết.



1. Protein gai ở lớp vỏ của virus có vùng thụ thể bám dính rất hiệu quả trên thụ thể ACE2 của tế bào con người.

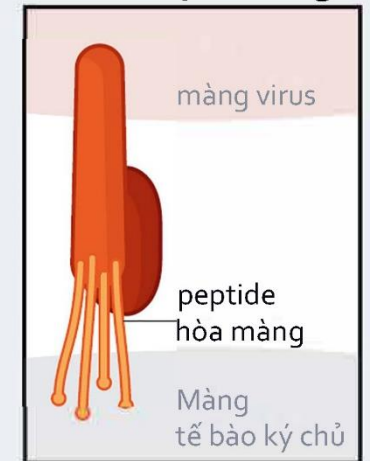
Protein gai

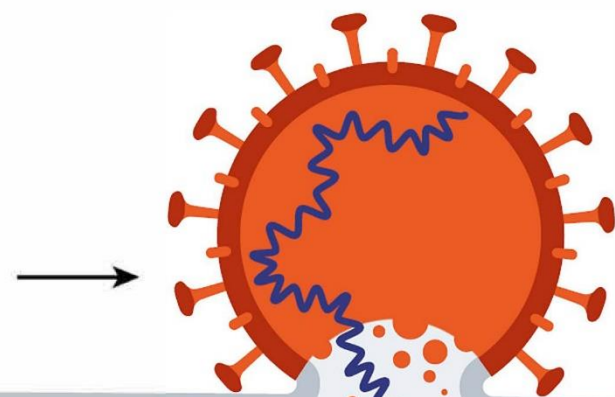


2. Men Furin hay một loại men khác, như TMPRSS2, ở bên ngoài tế bào ký chủ được cho là có thể cắt đứt Protein gai ở một hay nhiều vị trí kết nối.

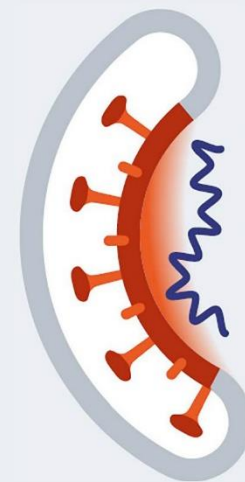
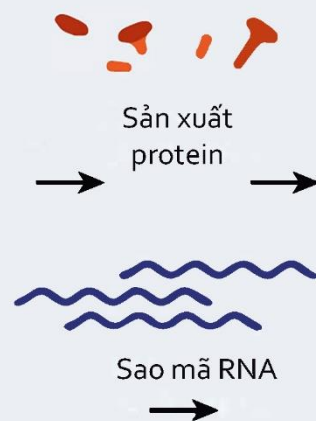
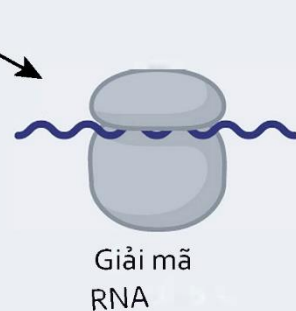
3. Triệt tiêu các peptide hòa màng - các chuỗi nhỏ amino acids - giúp hòa nhập màng virus và màng tế bào ký chủ.

Phân cắt protein gai





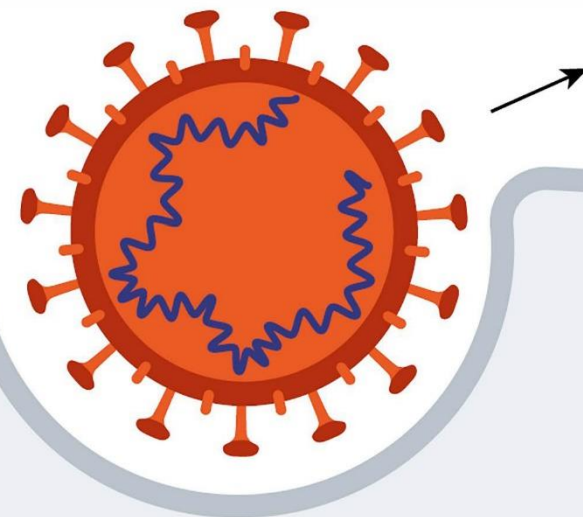
4. Hòa màng cho phép RNA của virus đi vào trong tế bào ký chủ, từ đó được giải mã thành protein.



Virus
tạo lập mới

5. RNA ngoại lai lợi dụng cơ sở vật chất của tế bào ký chủ để sản xuất RNA và proteins giúp tạo thành các thành phần của virus mới.

6. Khi các phần tử của virus ra khỏi tế bào, furin có thể tấn công để triệt tiêu các protein gai. Các phần tử mới này có thể tấn công các tế bào khác hoặc rời khỏi cơ thể để lây lan cho người khác.

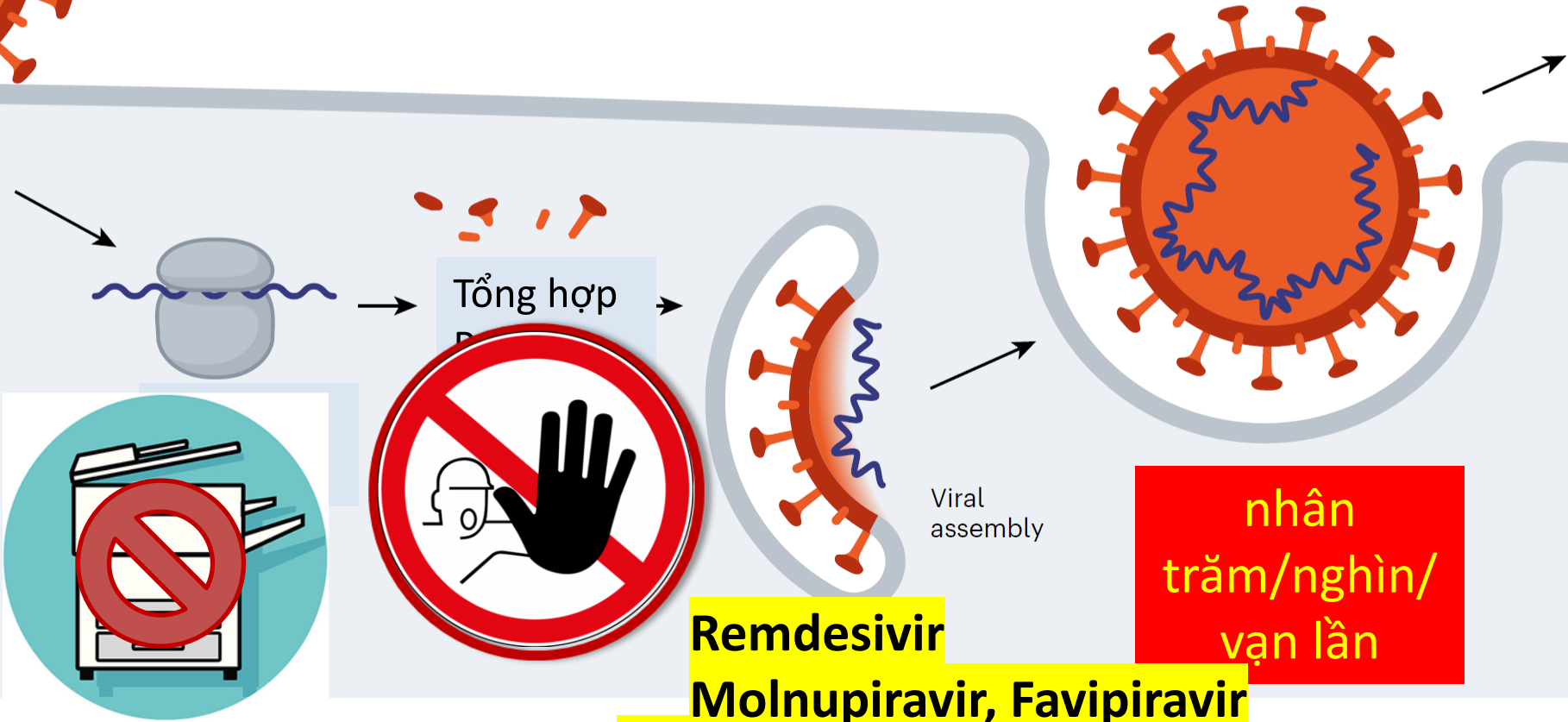


Corona virus (SARS-CoV-2) lây nhiễm

Coronavirus (SARS-CoV-2) mới

Virus sử dụng
nhiên liệu và đơn
vị cấu trúc của tế
bào vật chủ.

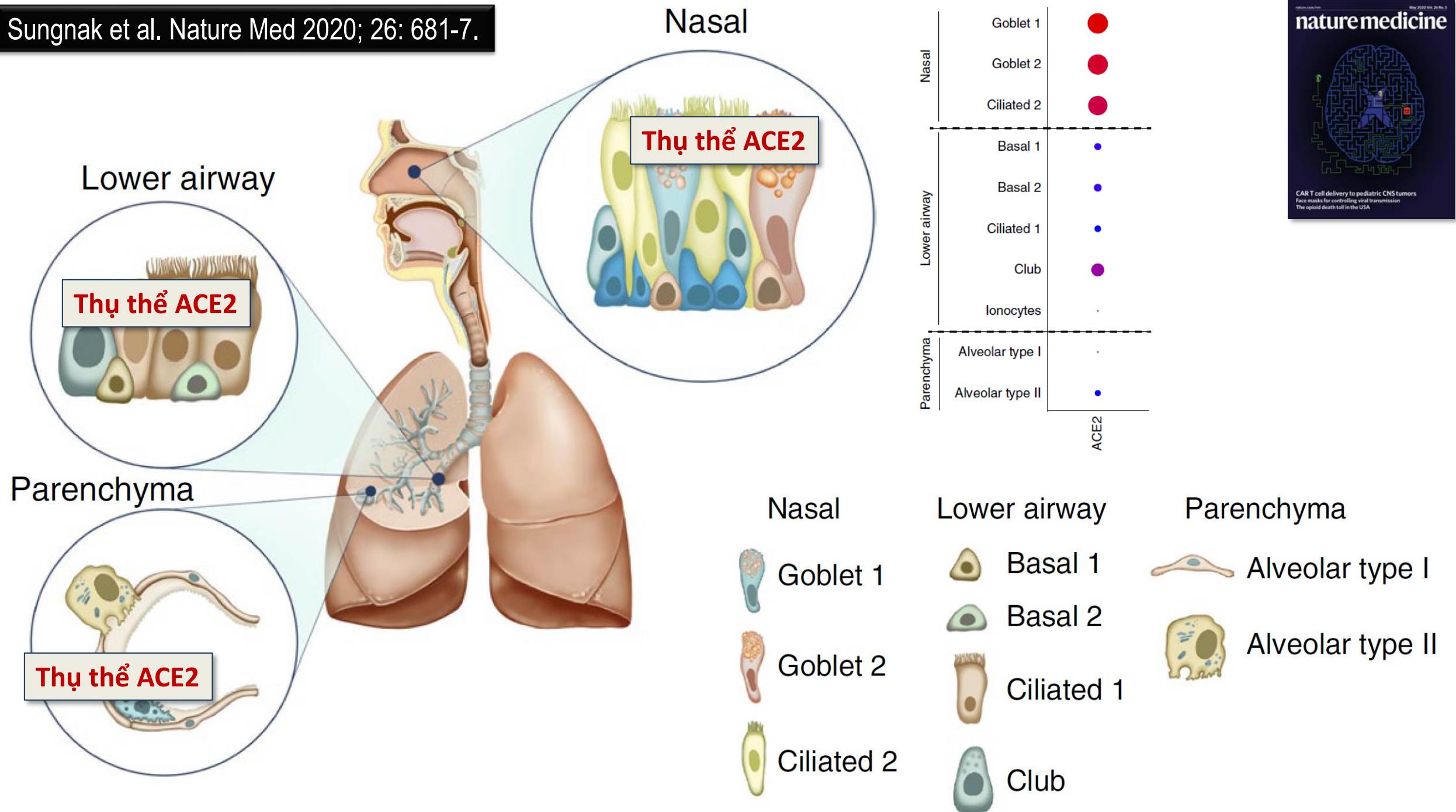
Tế bào vật chủ

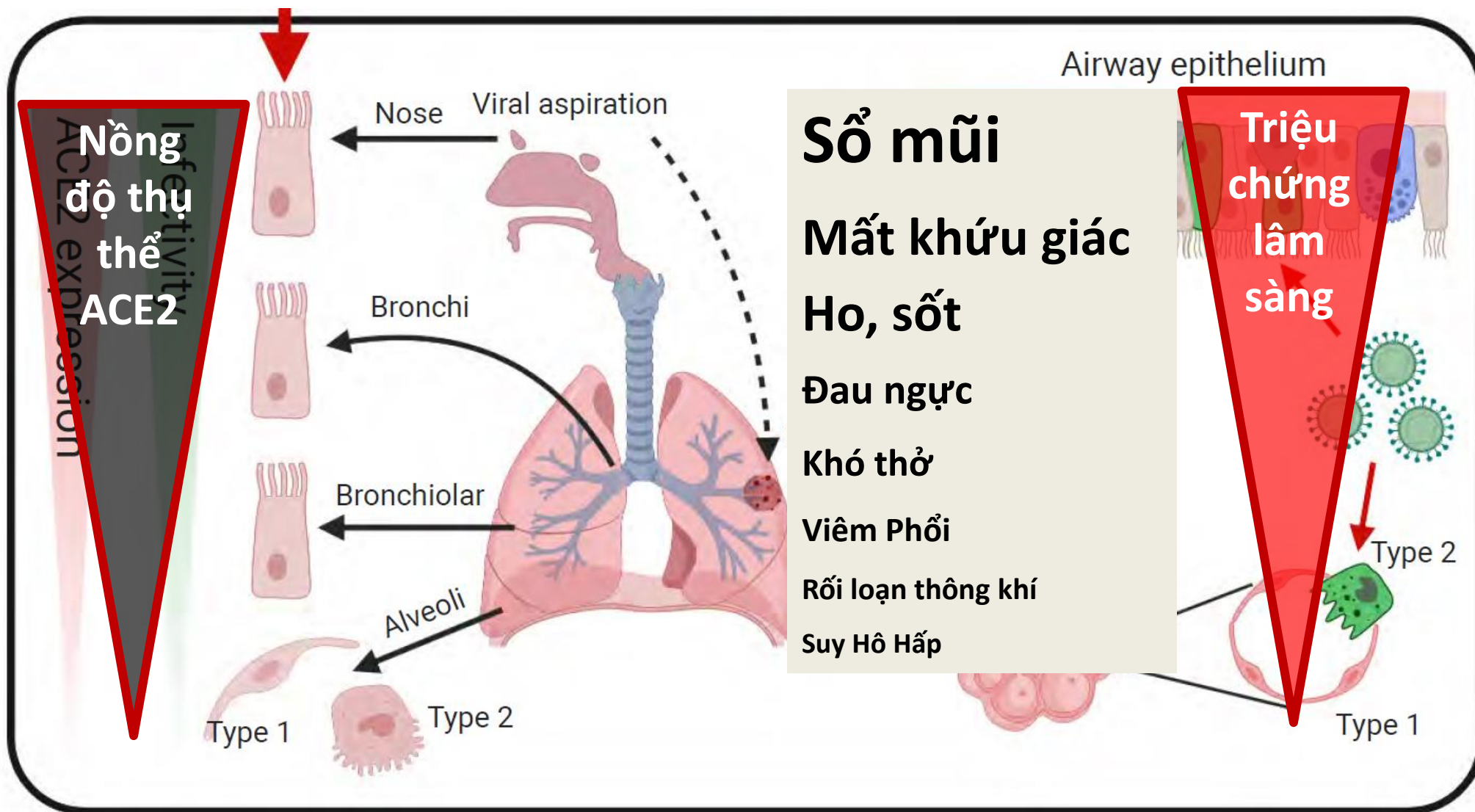
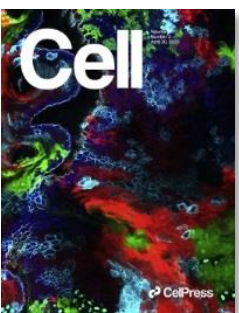


RNA dependent RNA polymerase (RdRp)

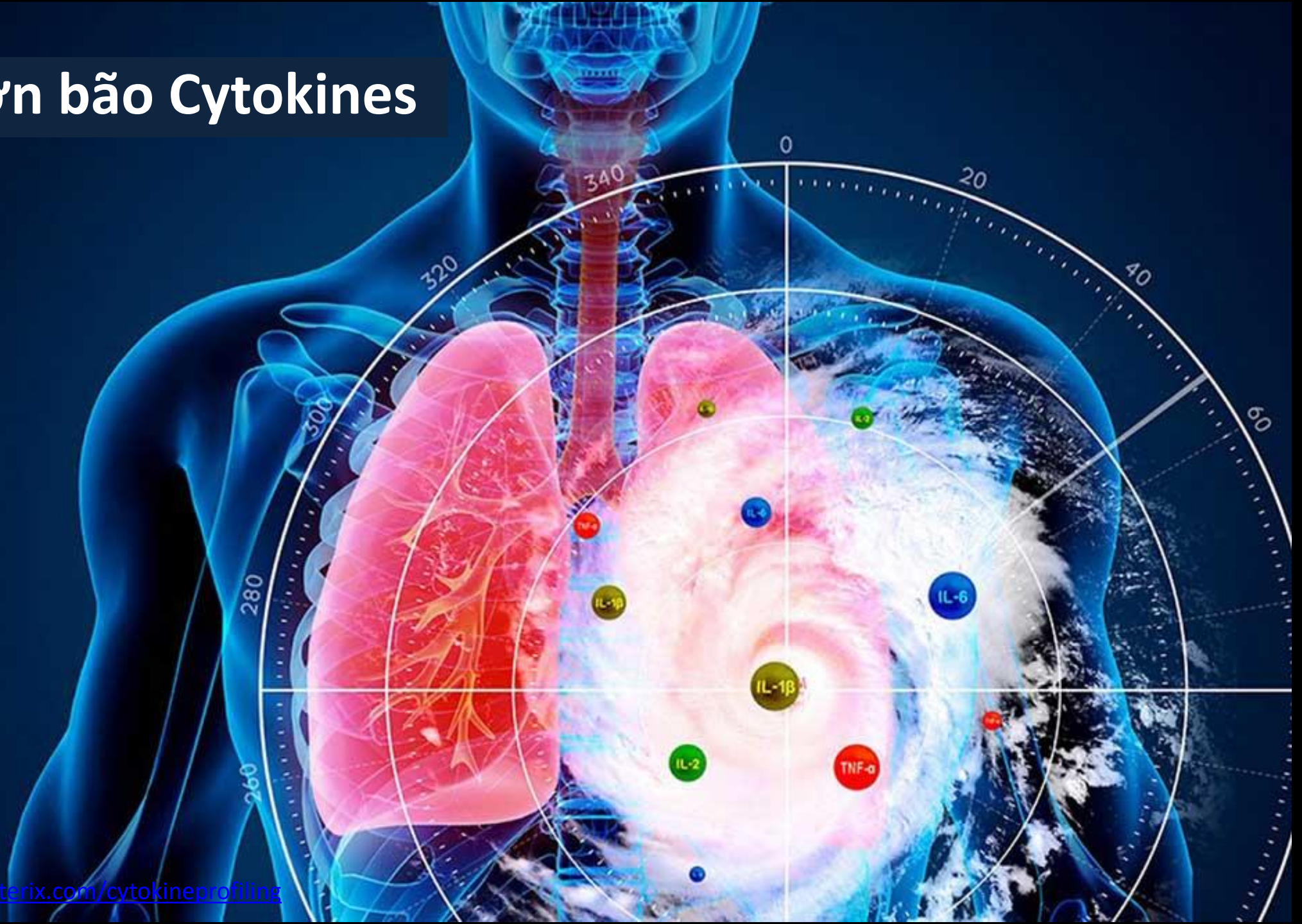
Remdesivir
Molnupiravir, Favipiravir

nhân
trăm/ngày/
vạn lần

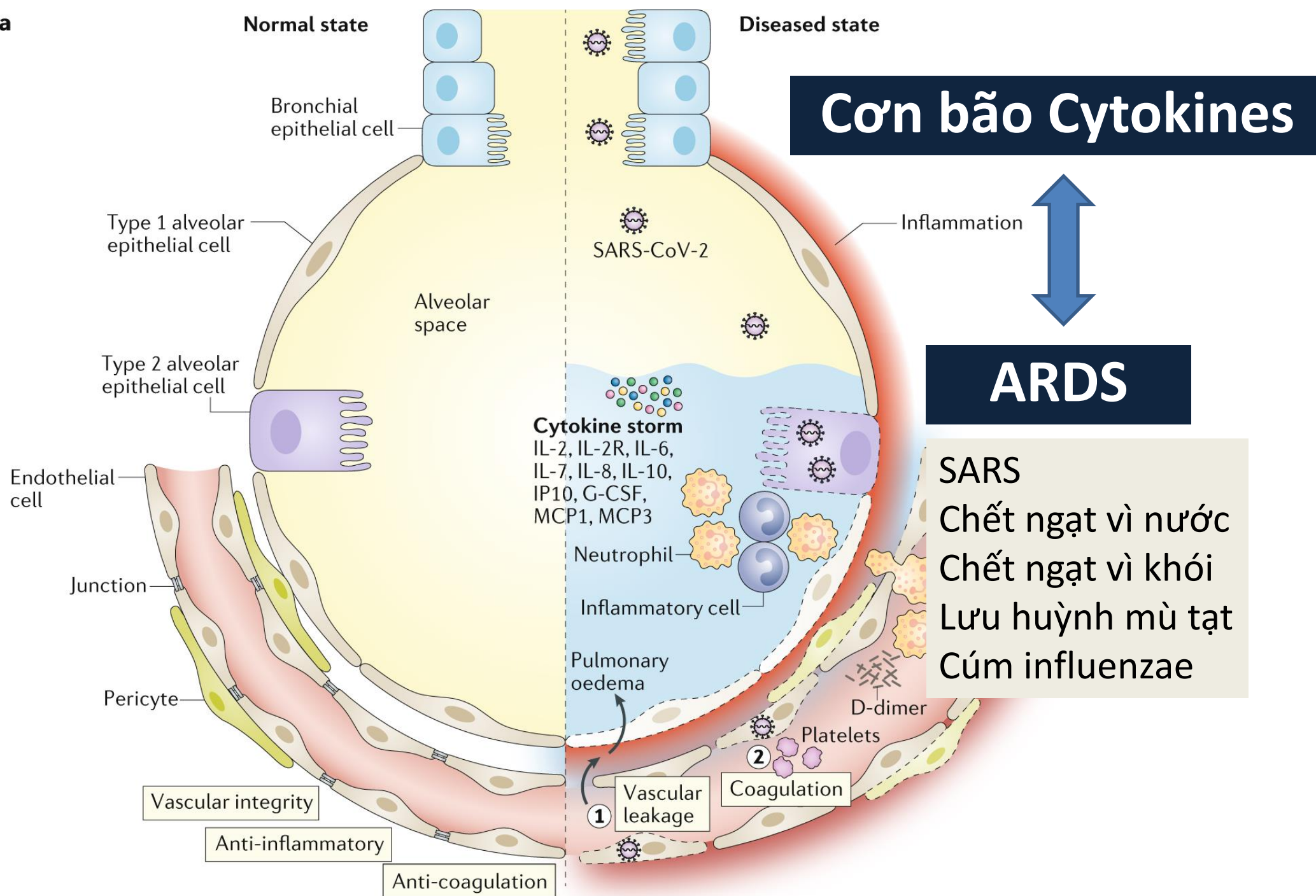




Cơ bản Cytokines



a



ALVEOLUS GAS EXCHANGE

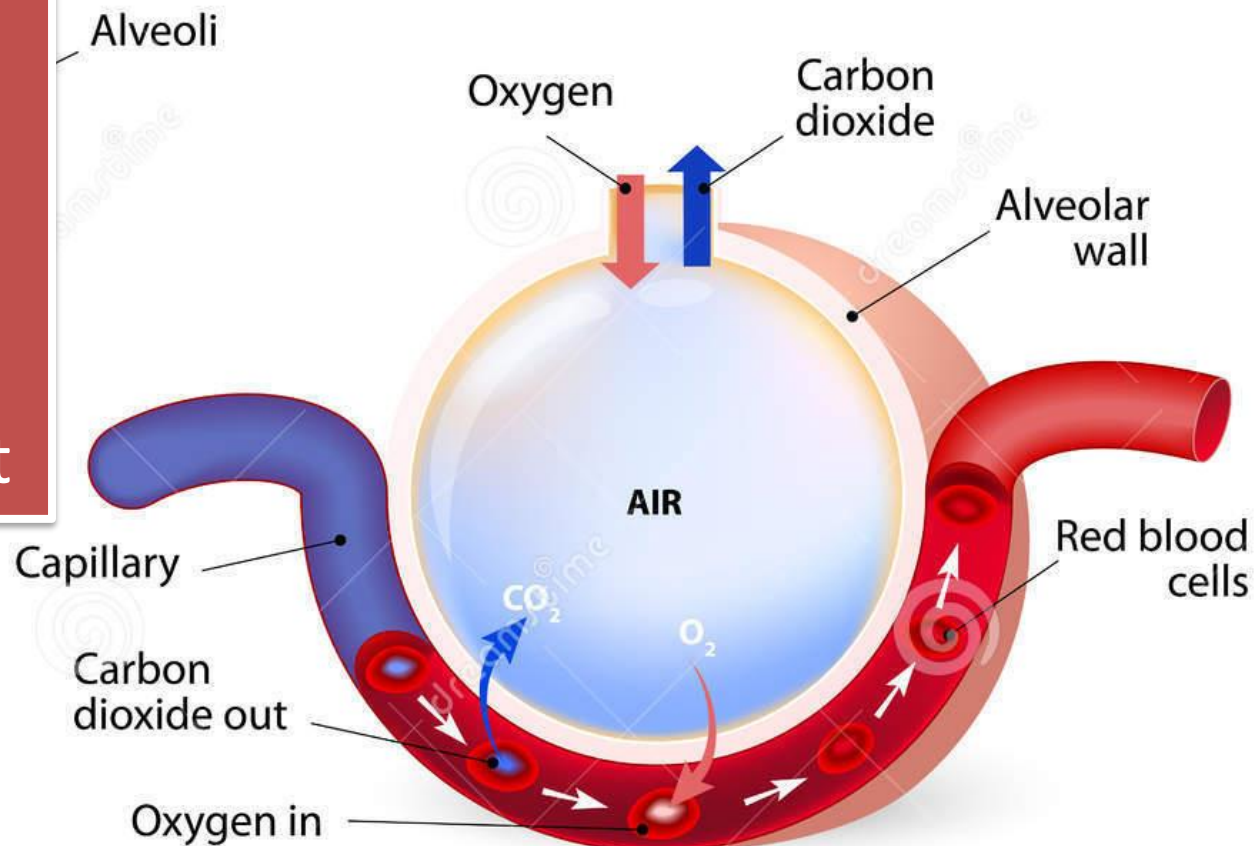
Lưu lượng hô hấp

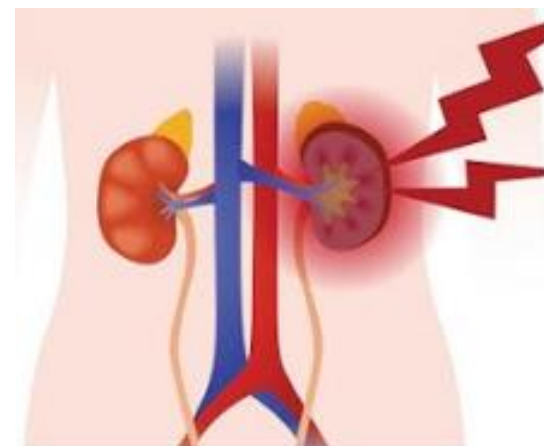
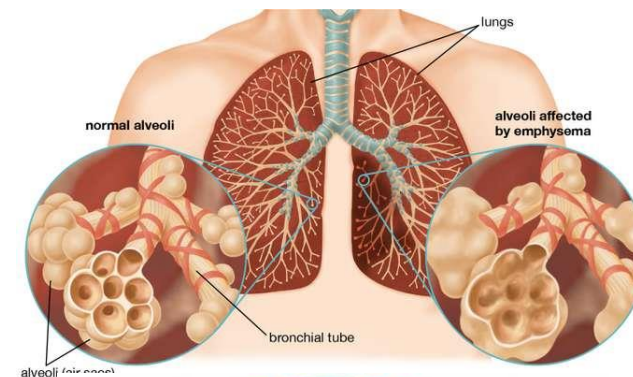
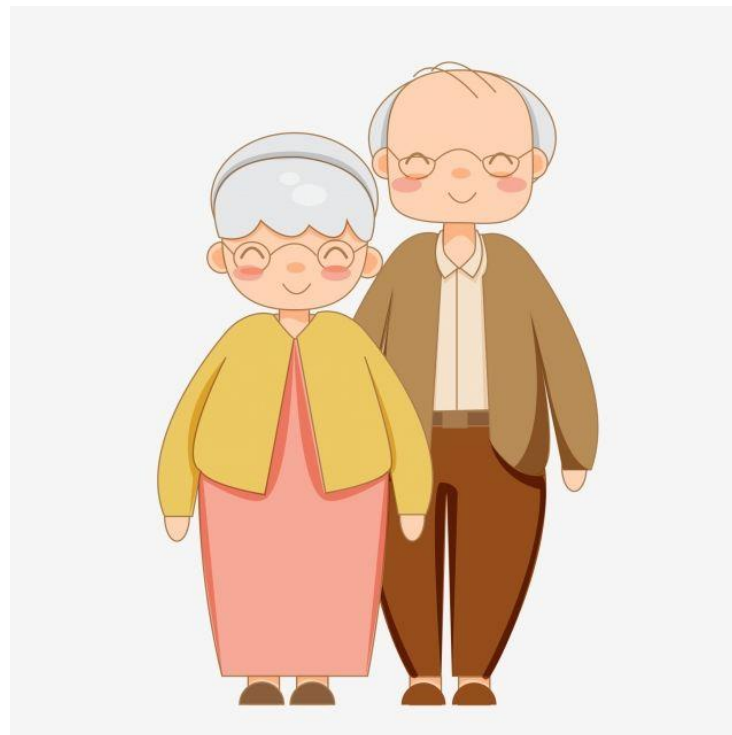
1 nhịp thở : $\frac{1}{2}$ lít

1 phút : $0,5 \times 15 = 7,5$ lít

1 giờ : $7,5 \times 60 = 450$ lít

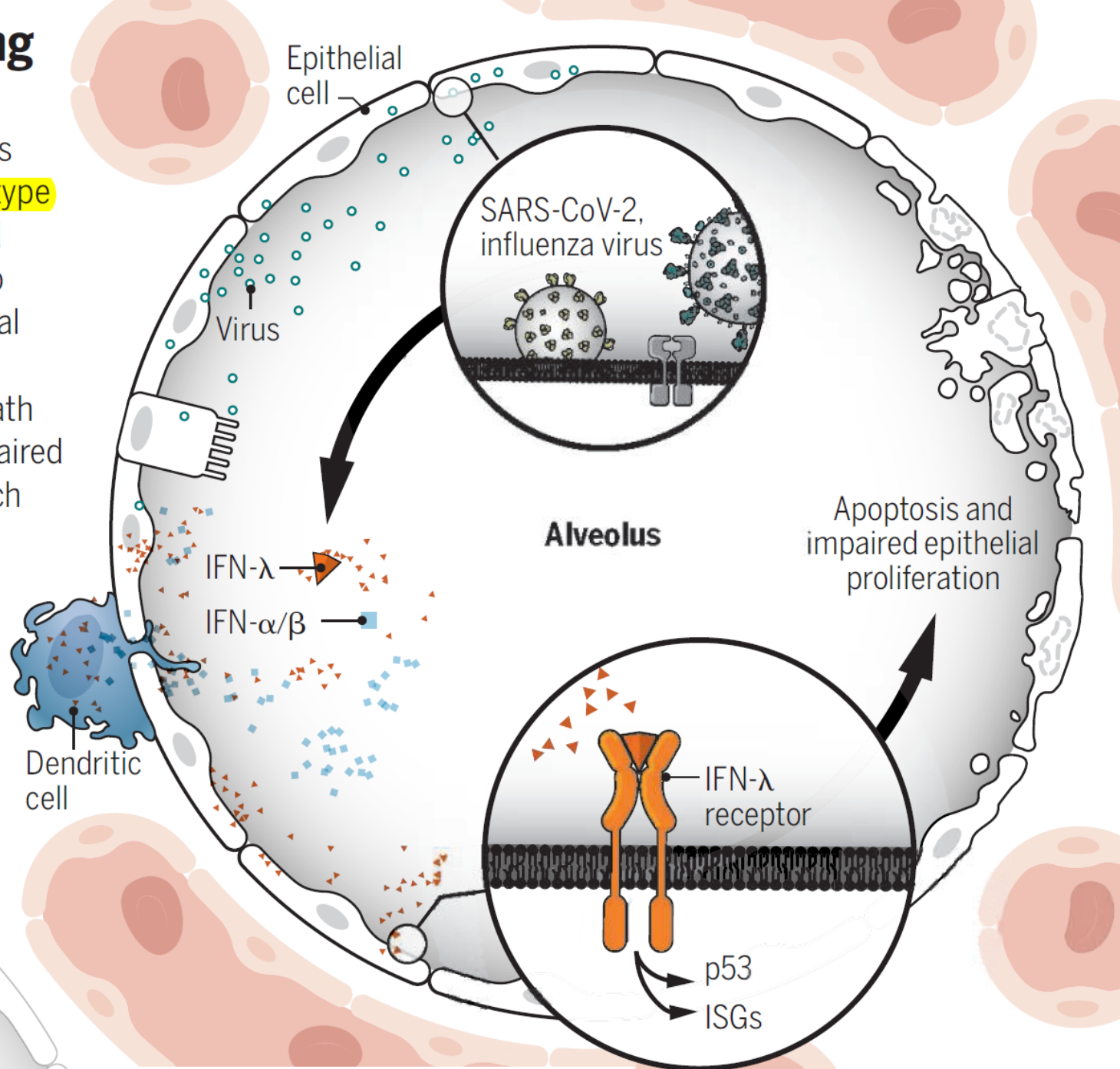
1 ngày : $450 \times 24 = 10.800$ lít





Responses to lung viral infections

Lung alveolar epithelial cells and dendritic cells release **type I interferons (IFN- α/β)** and type III IFN- λ in response to viral infection. IFNs limit viral replication; however, IFN- λ signaling can cause cell death through apoptosis and impaired epithelial proliferation, which prevents tissue recovery.



ISGs, interferon-stimulated genes; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

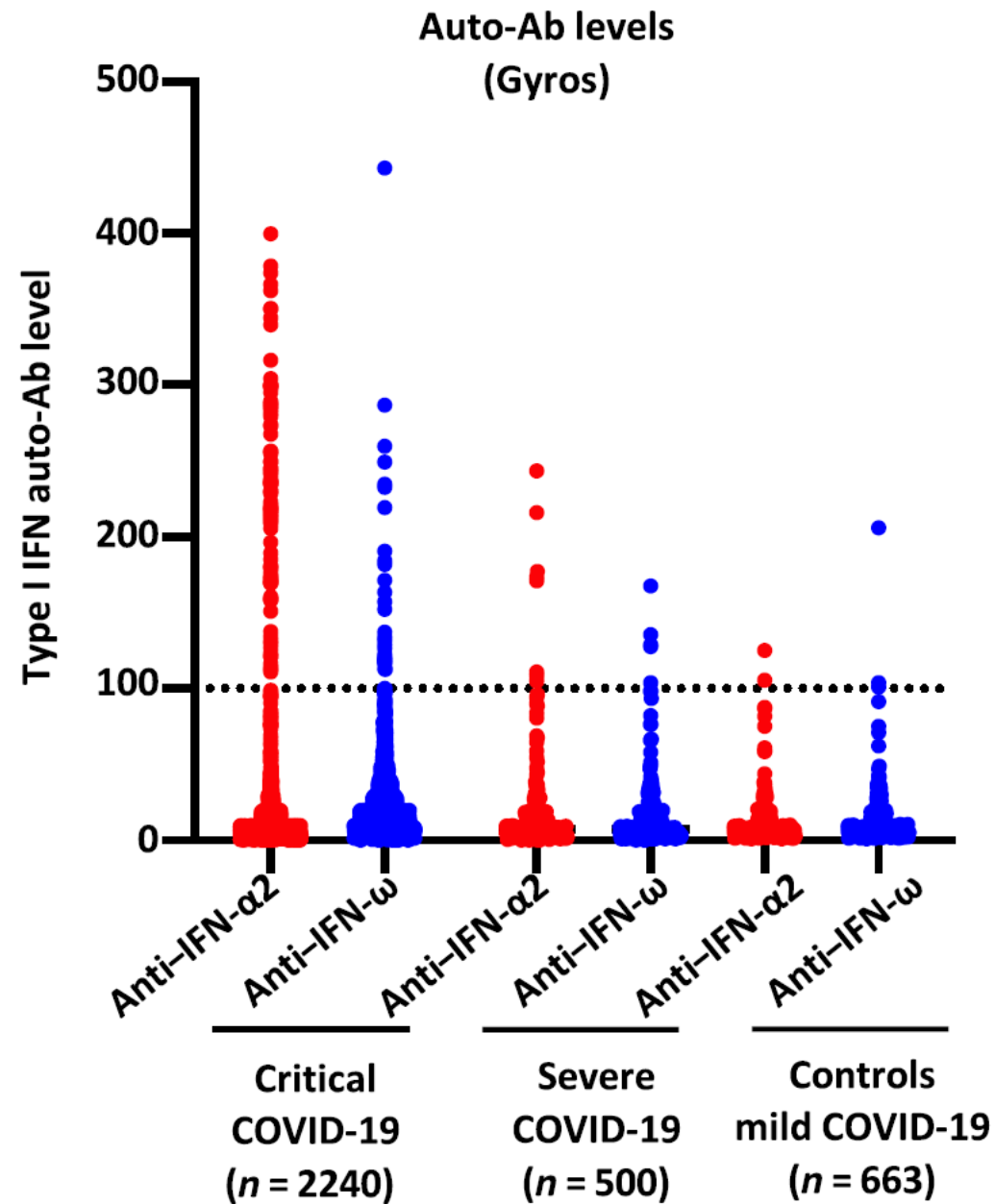
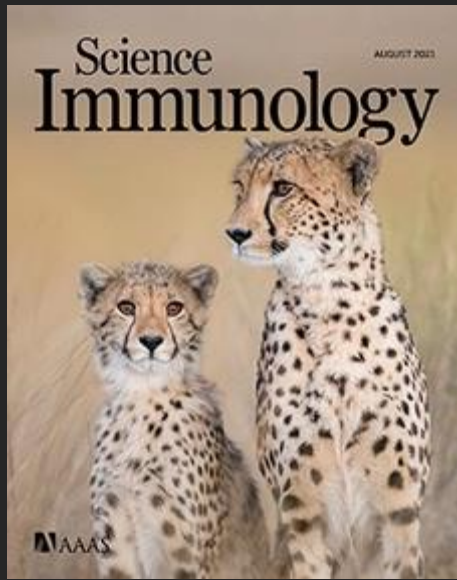


CORONAVIRUS

Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths

Paul Bastard^{1,2,3*}, Adrian Gervais^{1,2†}, Tom Le Voyer^{1,2†}, Jérémie Rosain^{1,2†}, Quentin Philippot^{1,2†}

Sci. Immunol. 2021; **6** : eabl4340 19 August 2021



nature

NEWS | 31 August 2021

Rogue antibodies involved in almost **one-fifth** of COVID deaths

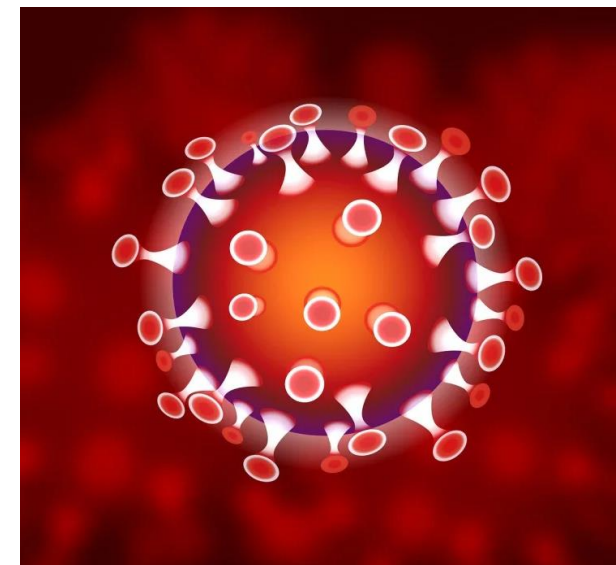
The self-targeting antibodies attack type 1 interferons that play a key role in fighting infection.



Vi-rút Corona

Vắc-xin

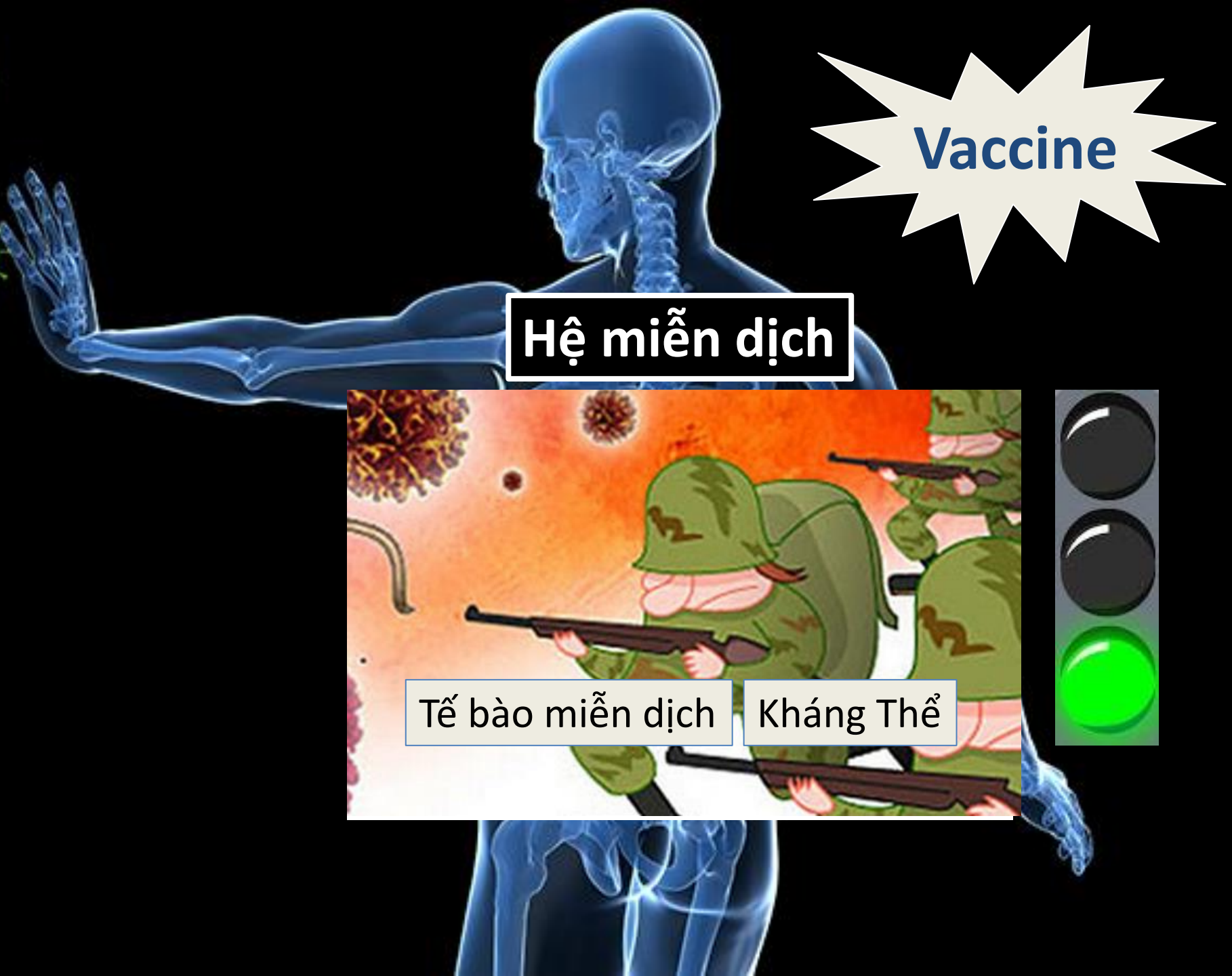
Biến chủng







Vi khuẩn (vi trùng)
Vi-rút



Vaccine

Hệ miễn dịch



Tế bào miễn dịch

Kháng Thể





Căn nhà = tế bào hệ hô hấp
Ổ khóa = thụ thể mở của tế bào

Vắc-xin = Protein gai (spike)
Không có vi-rút sống trong vắc-xin

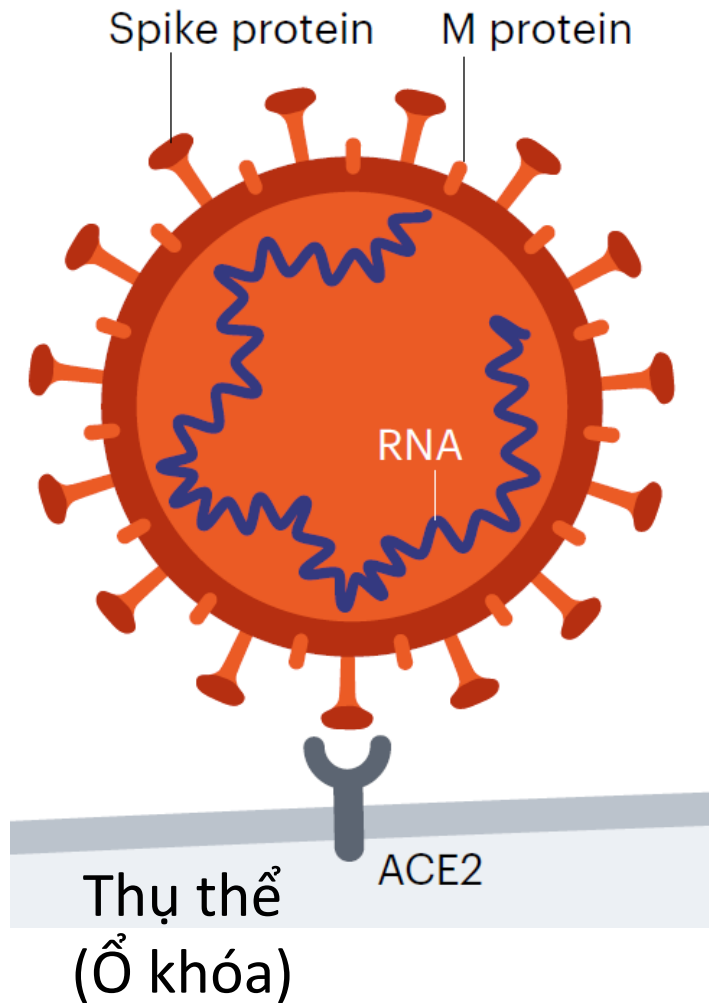


Kẻ gian = Vi-rút Corona

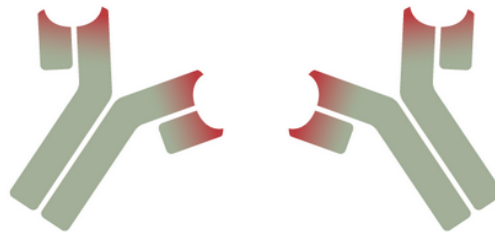
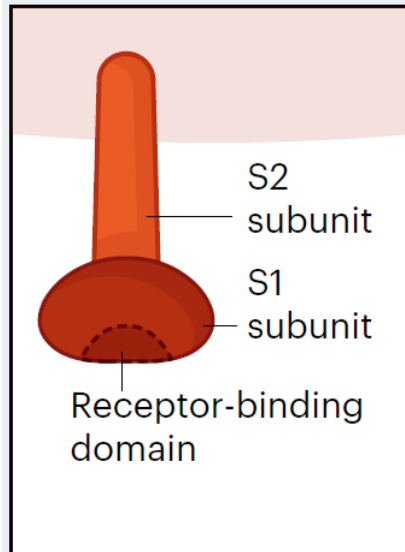


Chìa khóa = Protein gai (Spike)
Ổ khóa = thụ thể ACE2

Vi-rút Corona (SARS-CoV-2)



Protein gai (chìa khóa)

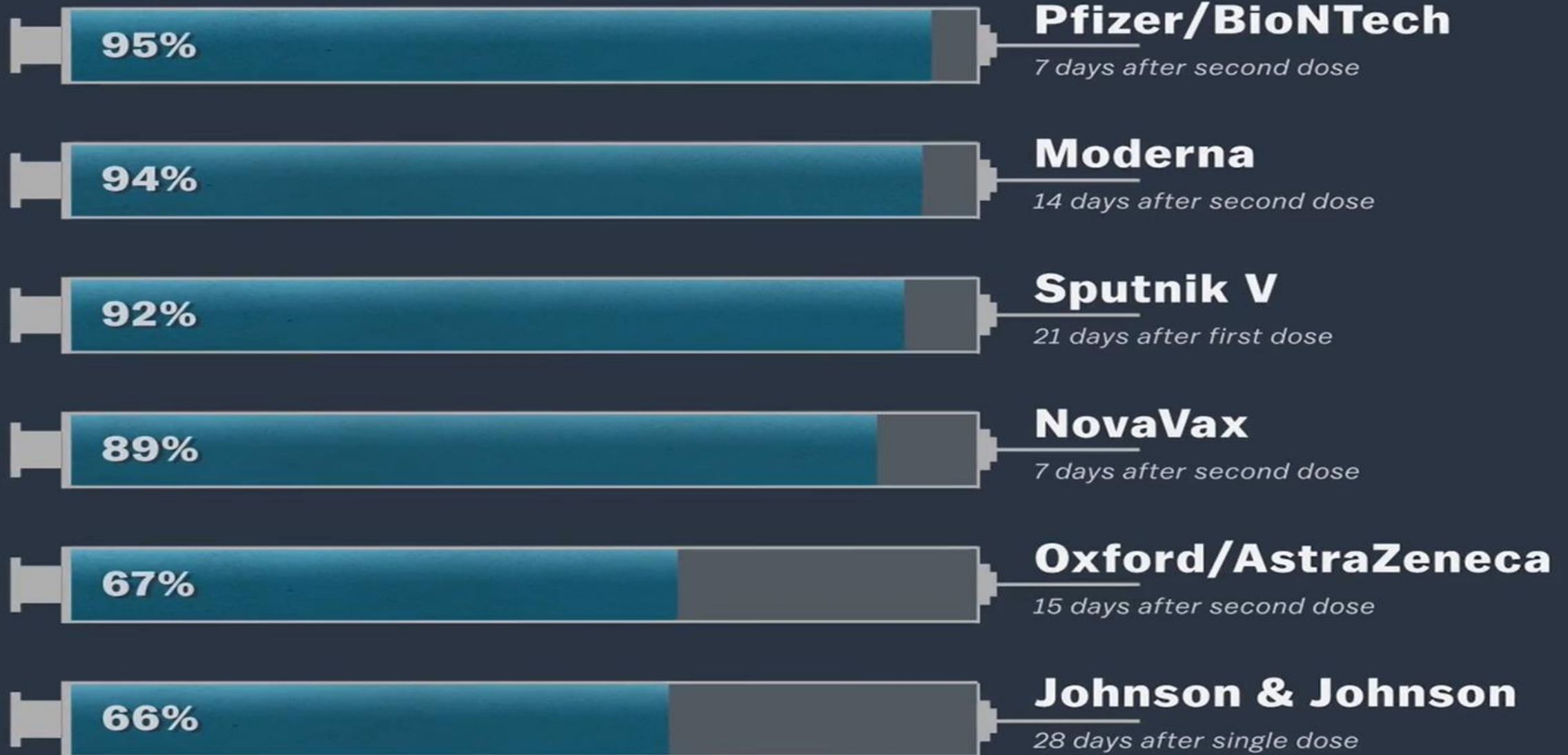


Kháng thể trung hòa

= Kẹo chewing-gum bám vào đầu chìa khóa



Độ công hiệu của các loại vắc-xin





Tử vong



Suy Hô
Hấp Cấp



Bệnh nặng



Bệnh nhẹ



Không có
bệnh



Không bị
nhiễm

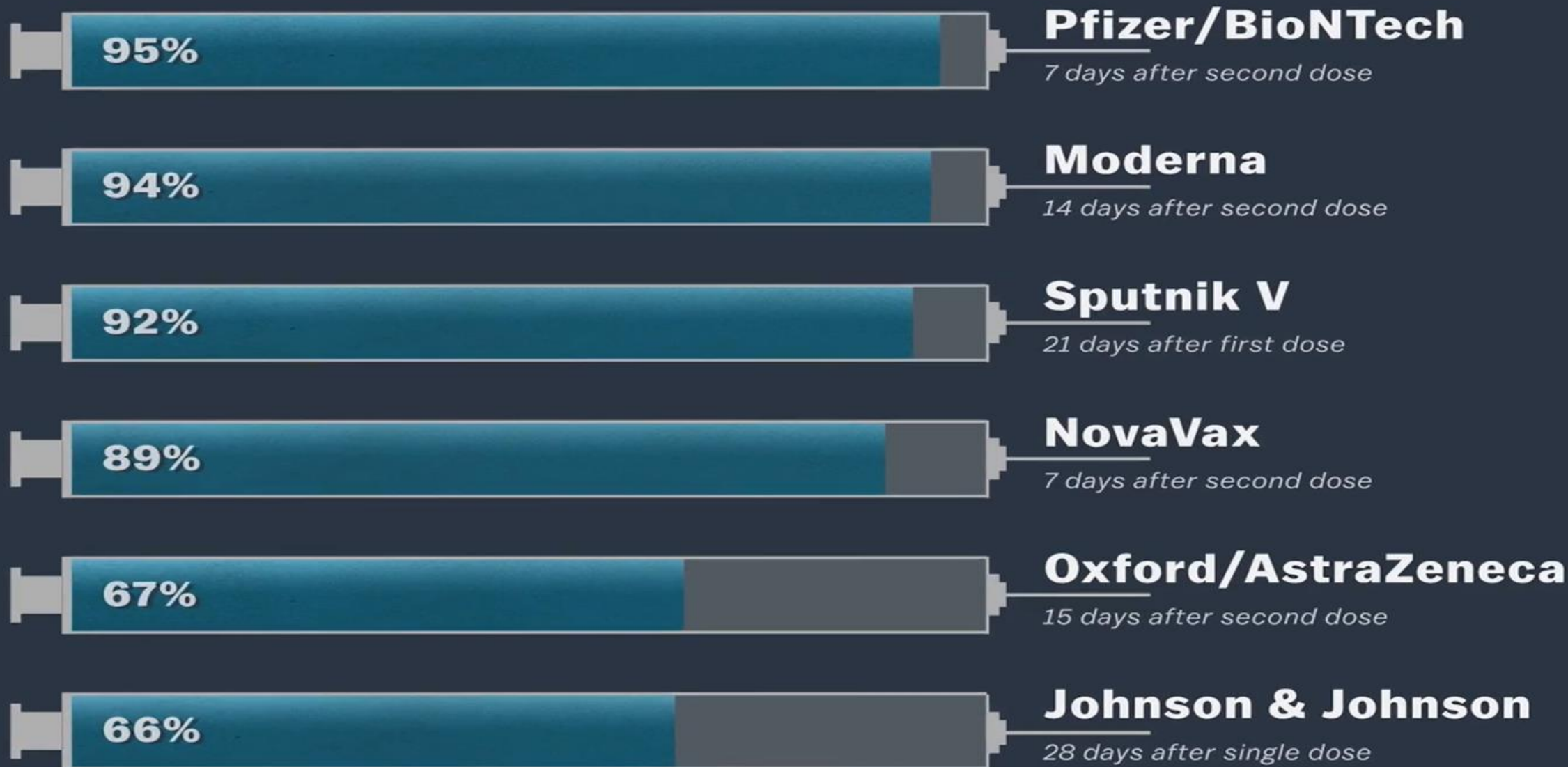
Tình huống xấu đáng ngại

chấp nhận được

lý tưởng

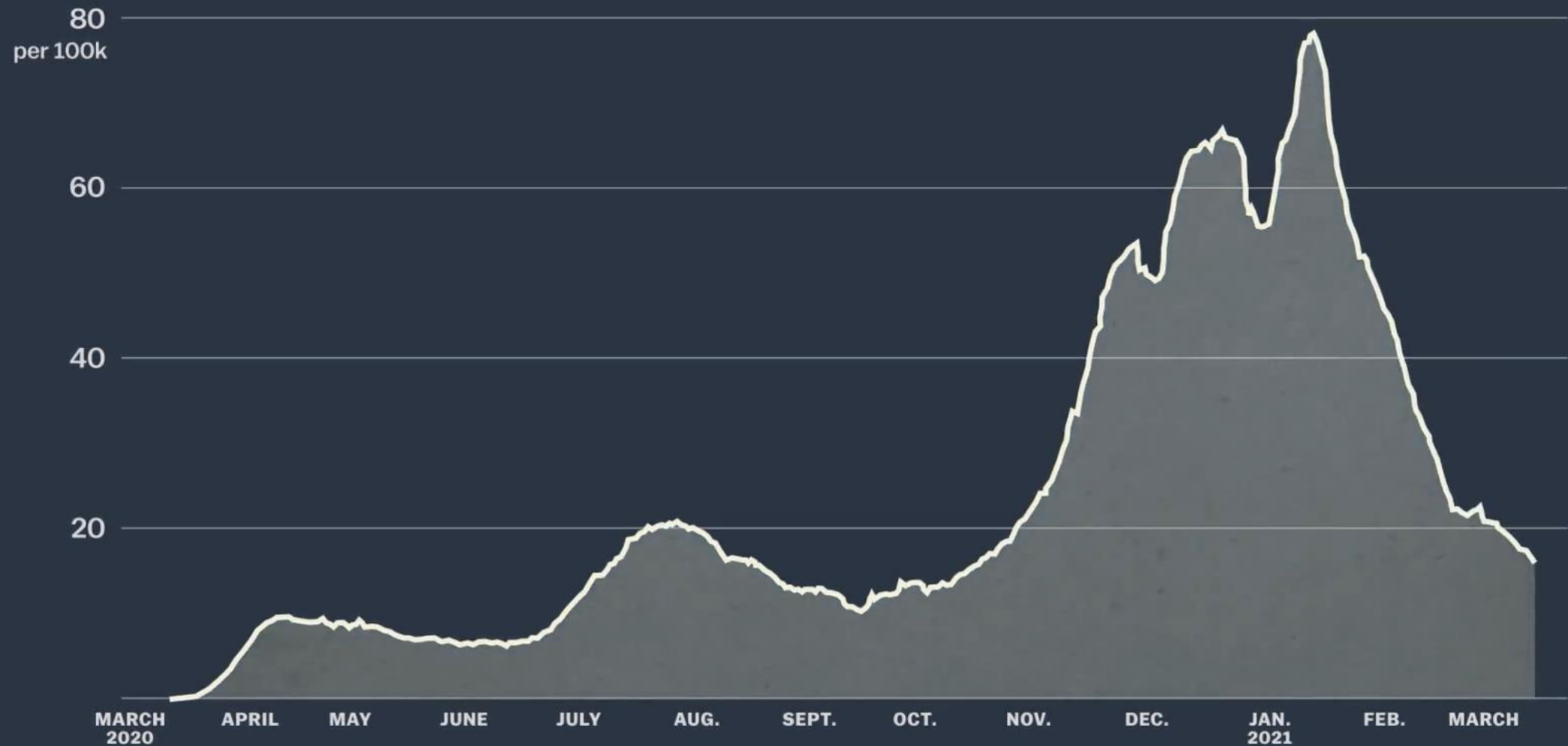
Vắc-xin

Độ công hiệu của các loại vắc-xin chống sự lây nhiễm



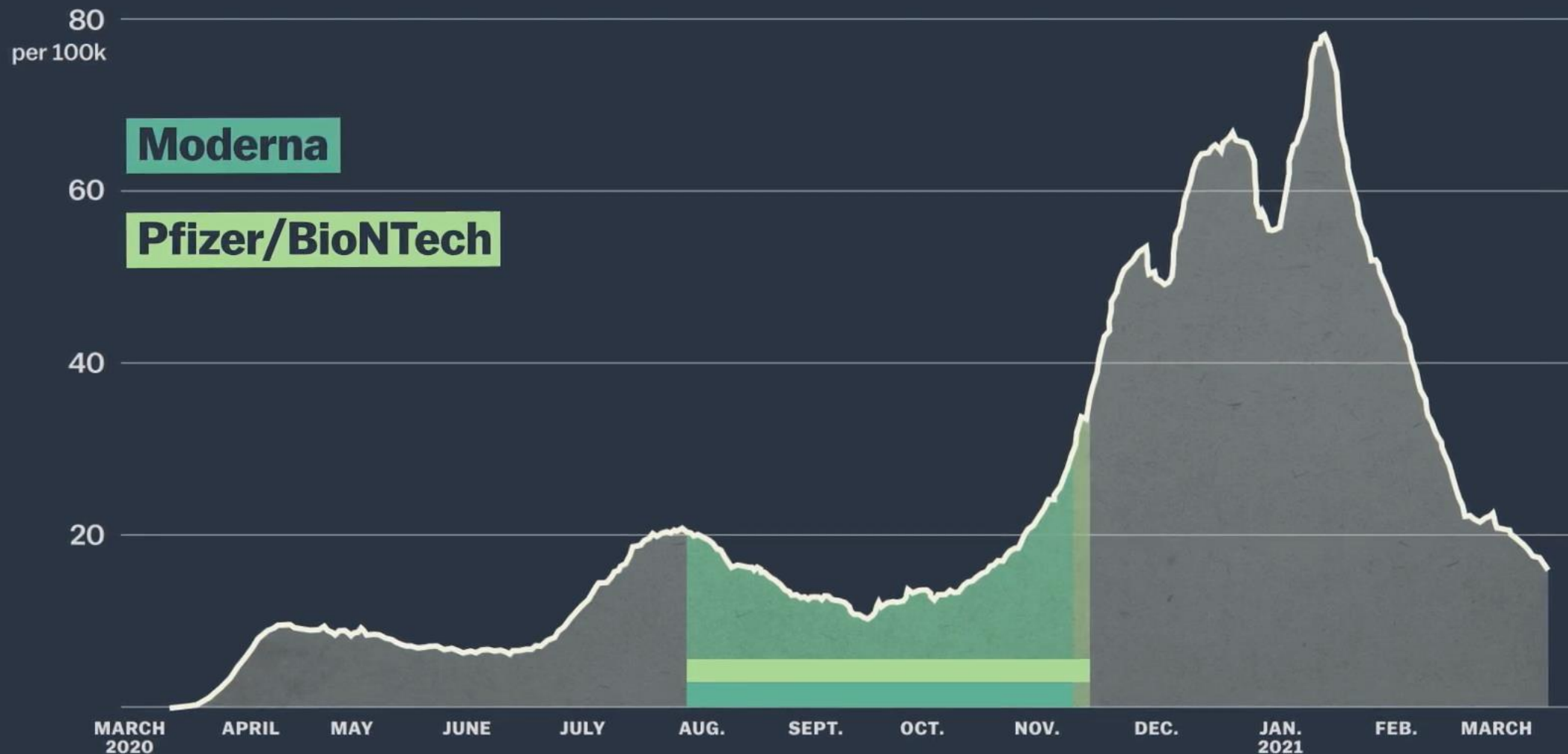
New Covid-19 cases in the United States per capita

STAT/Applied XL, one-week trend



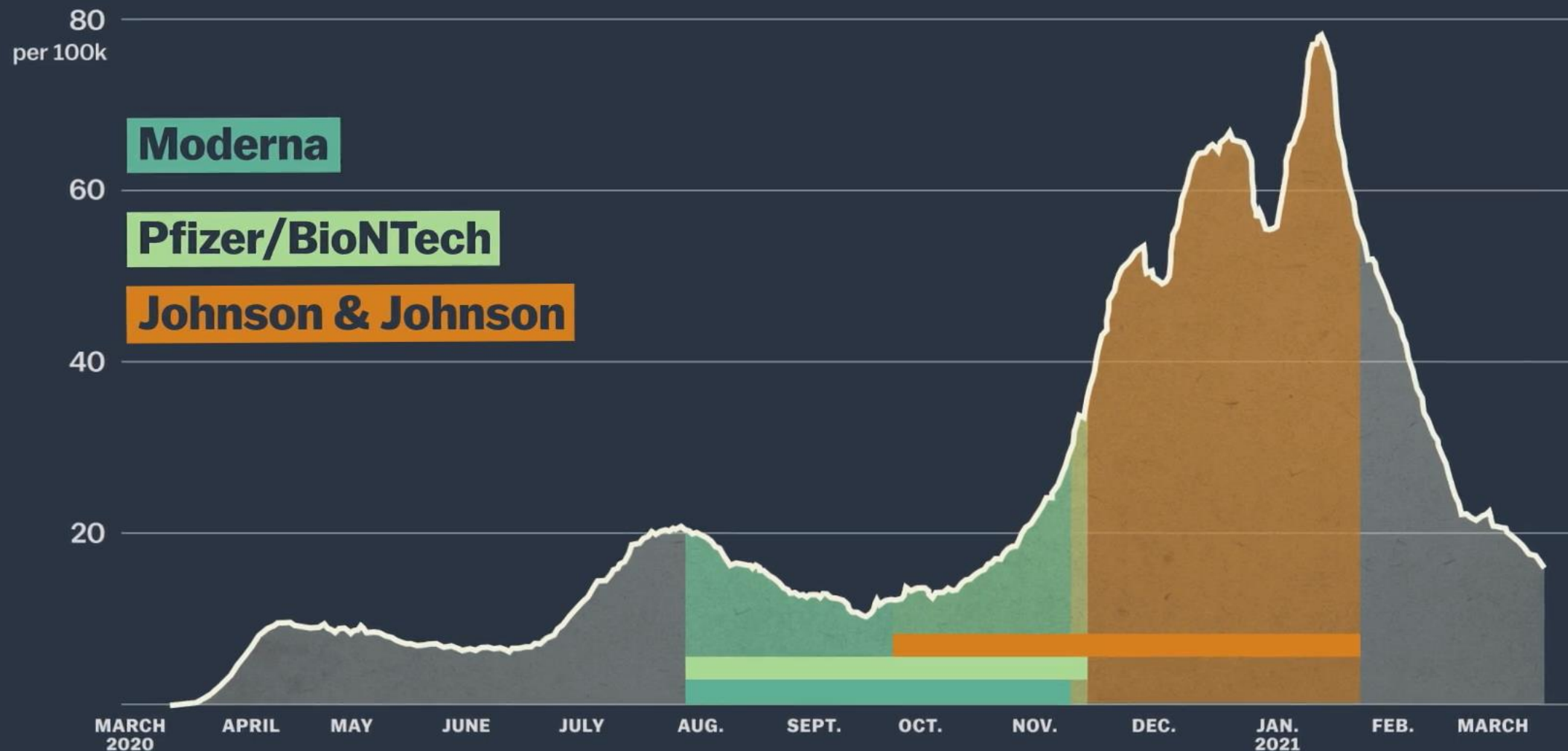
New Covid-19 cases in the United States per capita

STAT/Applied XL, one-week trend



New Covid-19 cases in the United States per capita

STAT/Applied XL, one-week trend

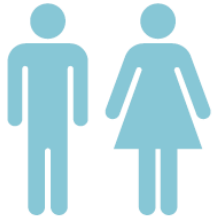






Độ công hiệu của các loại vắc-xin chống lại những tình huống xấu (kể cả tử vong)





Host factors

Old age

Previous infection

Immune compromise

Genetic polymorphisms

Underlying health conditions



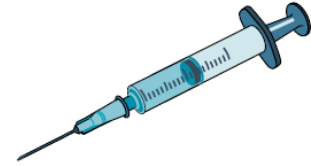
Demographic factors

High levels of circulating virus

Close proximity of people living together

High levels of vaccine uptake

High levels of herd immunity



Vaccine access factors

Which vaccine used

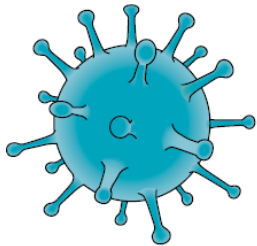
Number of doses

Timing between doses

Heterologous prime–boost

Cost–benefit decisions by national vaccine bodies

Limited access to vaccines



Viral variant factors

Antigenic mismatch with vaccine

Increased transmissibility

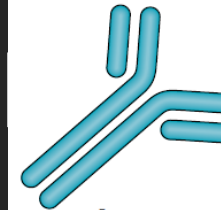


Vaccine effectiveness

Positive effect on VE

Negative effect on VE

Unknown effect on VE



Immune factors

High antibody titres

Quality of antibody (neutralization)

T cells

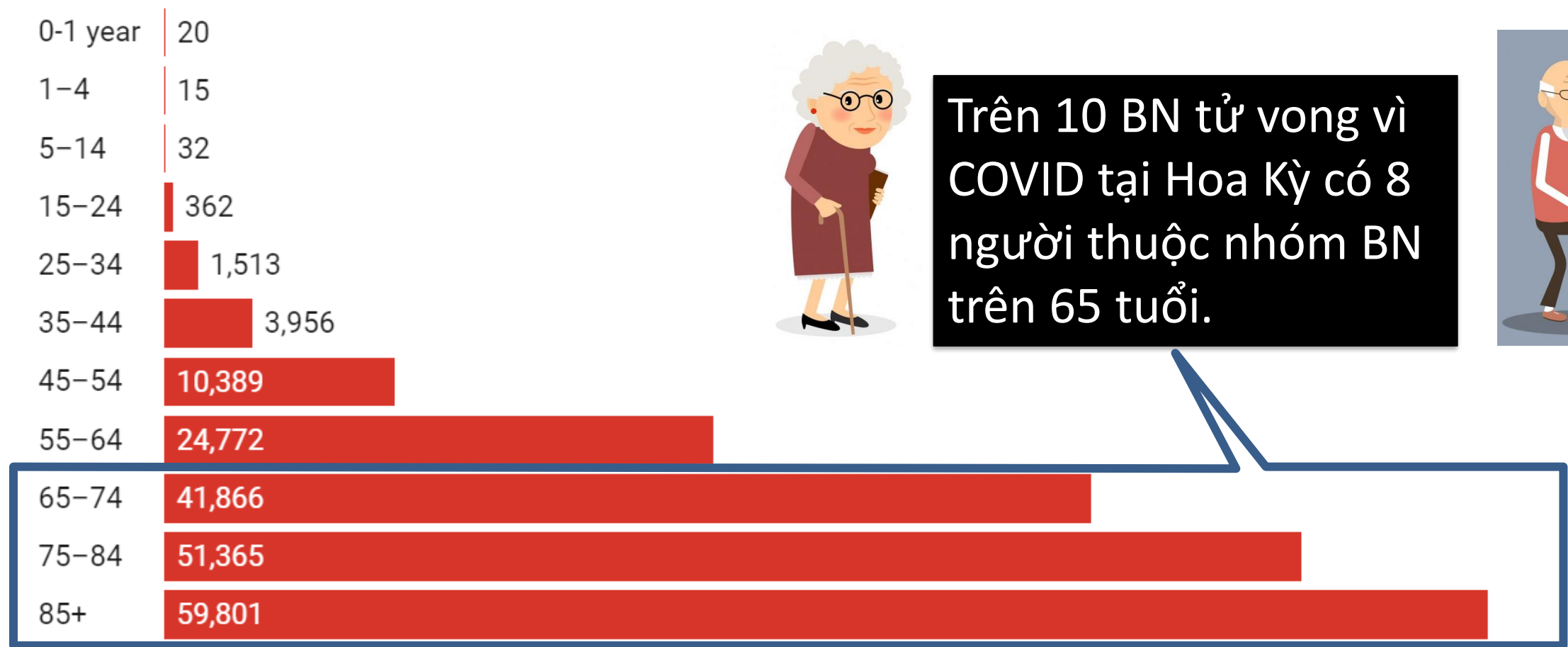
Vaccine phòng chống COVID



Cho ai ?

U.S. deaths from COVID-19 by age

The risk of dying if a person gets COVID-19 rises with age. In the U.S., 79% of deaths linked to the coronavirus by late September had been in people ages 65 and older.



CDC data as of Sept. 26, 2020.

Chart: The Conversation, CC-BY-ND • Source: [CDC](#) • [Get the data](#)

Tiêm ngừa COVID cho ai ?



Tai nạn
giao
thông

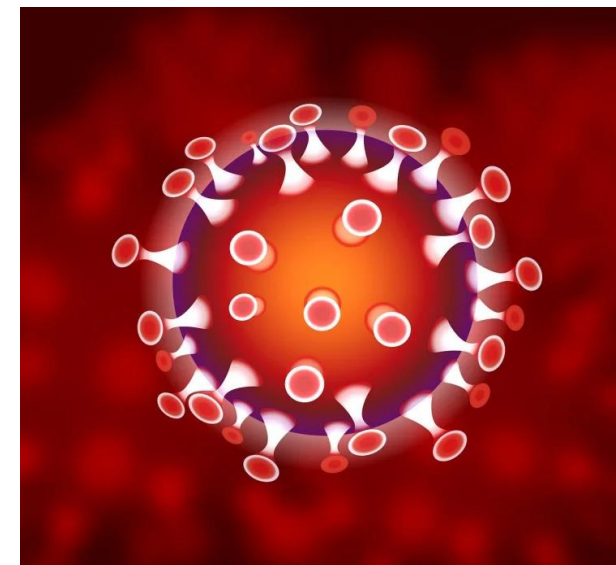




Vi-rút Corona

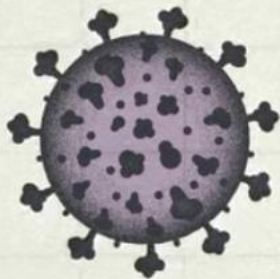
Vắc-xin

Biến chủng



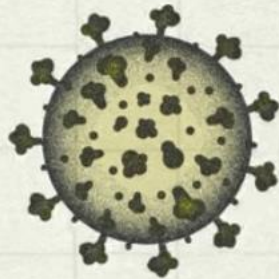
Biến chủng vi-rút Corona đáng ngại

VARIANTS OF CONCERN



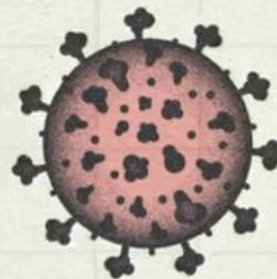
ALPHA

B.1.1.7



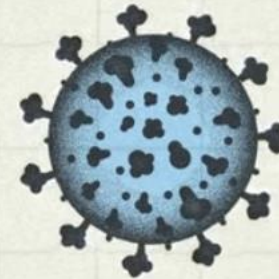
BETA

B.1.351



GAMMA

P.1



DELTA

B.1.617.2

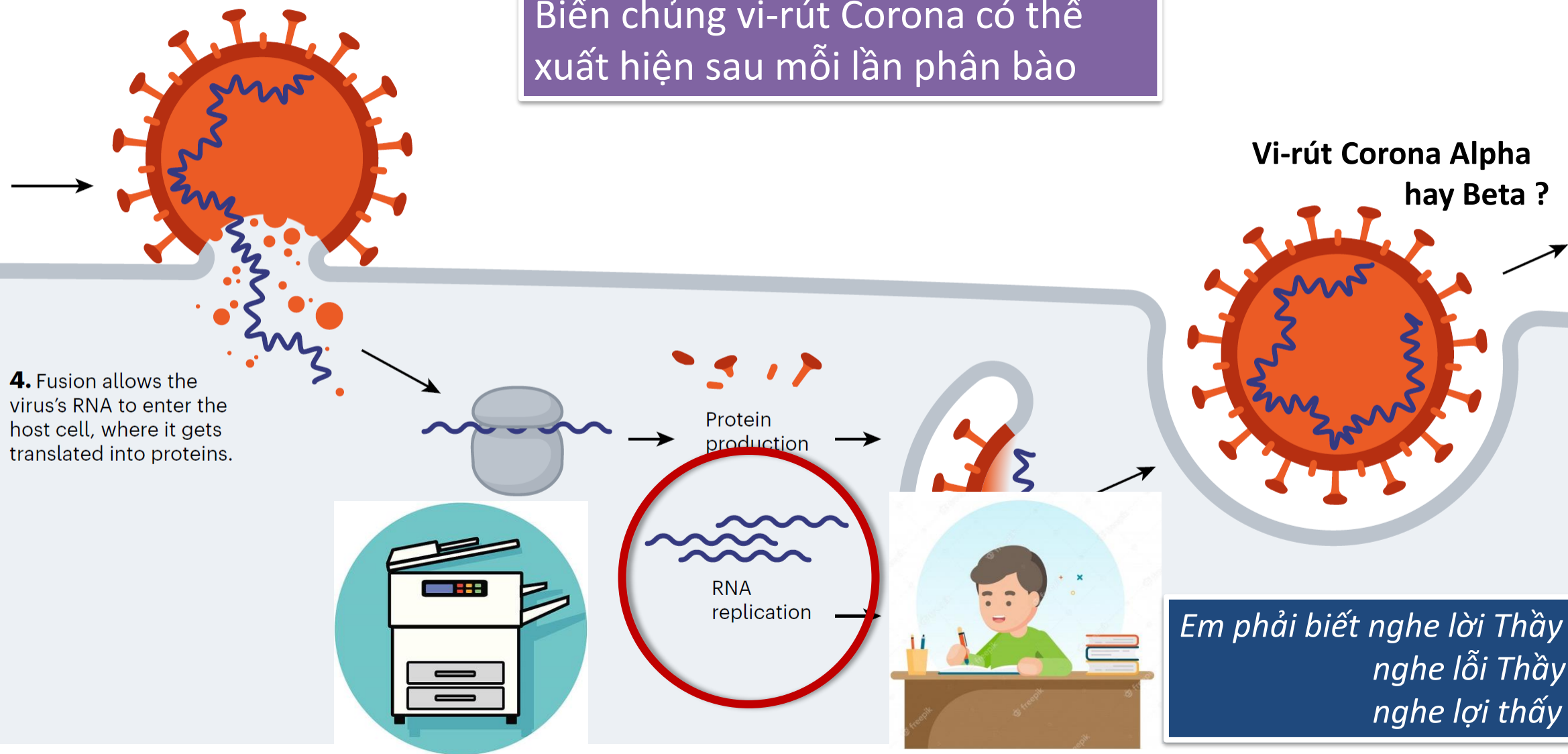
VARIANTS OF CONCERN

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I/S:501Y.V1	UK, Sept 2020	Dec 2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H/S:501Y.V2	South Africa, May 2020	Dec 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J/S:501Y.V3	Brazil, Nov 2020	Jan 2021
Delta	B.1.617.2	G/452R.V3	21A/S:478K	India, Oct 2020	May 2021

Source: WHO

Vi-rút Corona Alpha

Biến chủng vi-rút Corona có thể xuất hiện sau mỗi lần phân bào



*Em phải biết nghe lời Thầy
nghe lỗi Thầy
nghe lợi thầy*

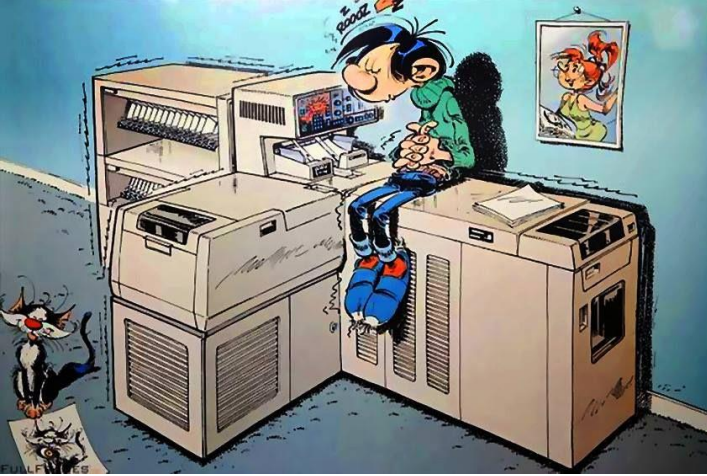
Bộ gien = Quyển sách



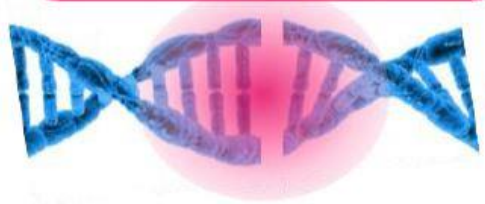
Phân bào = sao chép lại bộ gien (quyển sách)



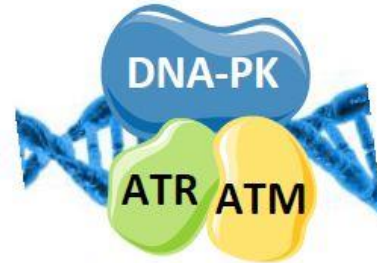
Sao chép lại bộ gien (quyển sách) càng nhiều bao nhiêu thì cơ nguy biến chủng càng cao bấy nhiêu



Dommage à l'ADN



1 protéines de détection



2 protéines de signalisation

Réparation de l'ADN

ou

protéines effectrices

Destruction (mort cellulaire)



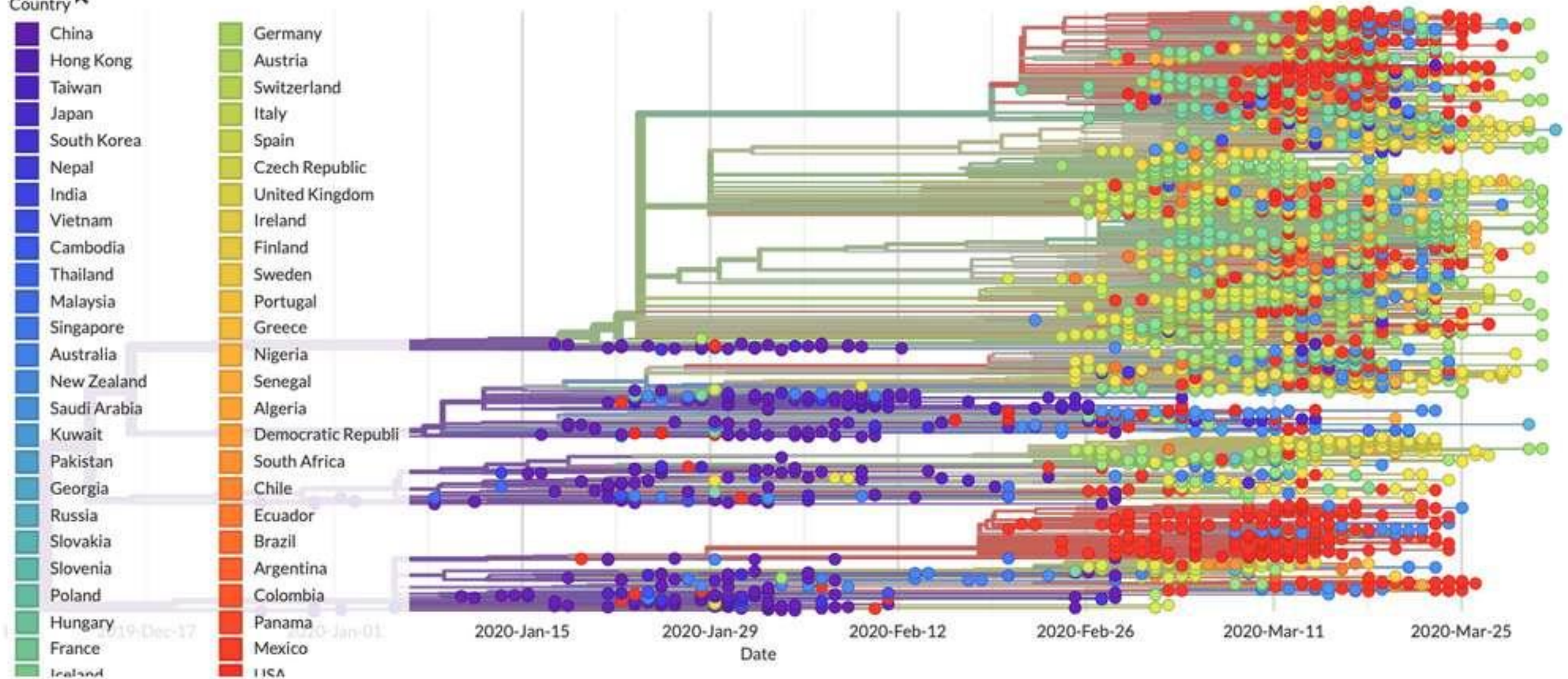
Biến chủng vi-rút Corona

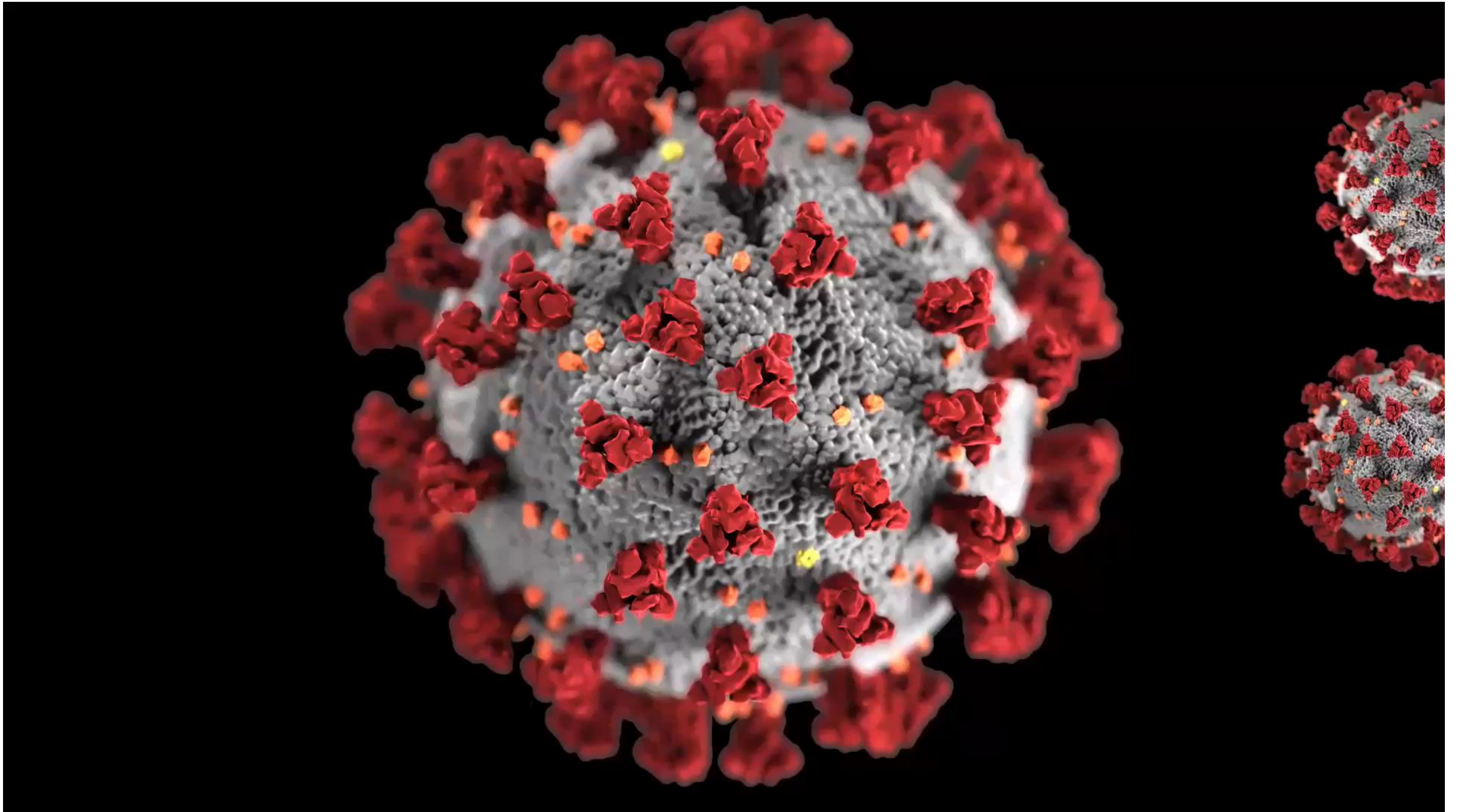
Phylogeny

Country ^



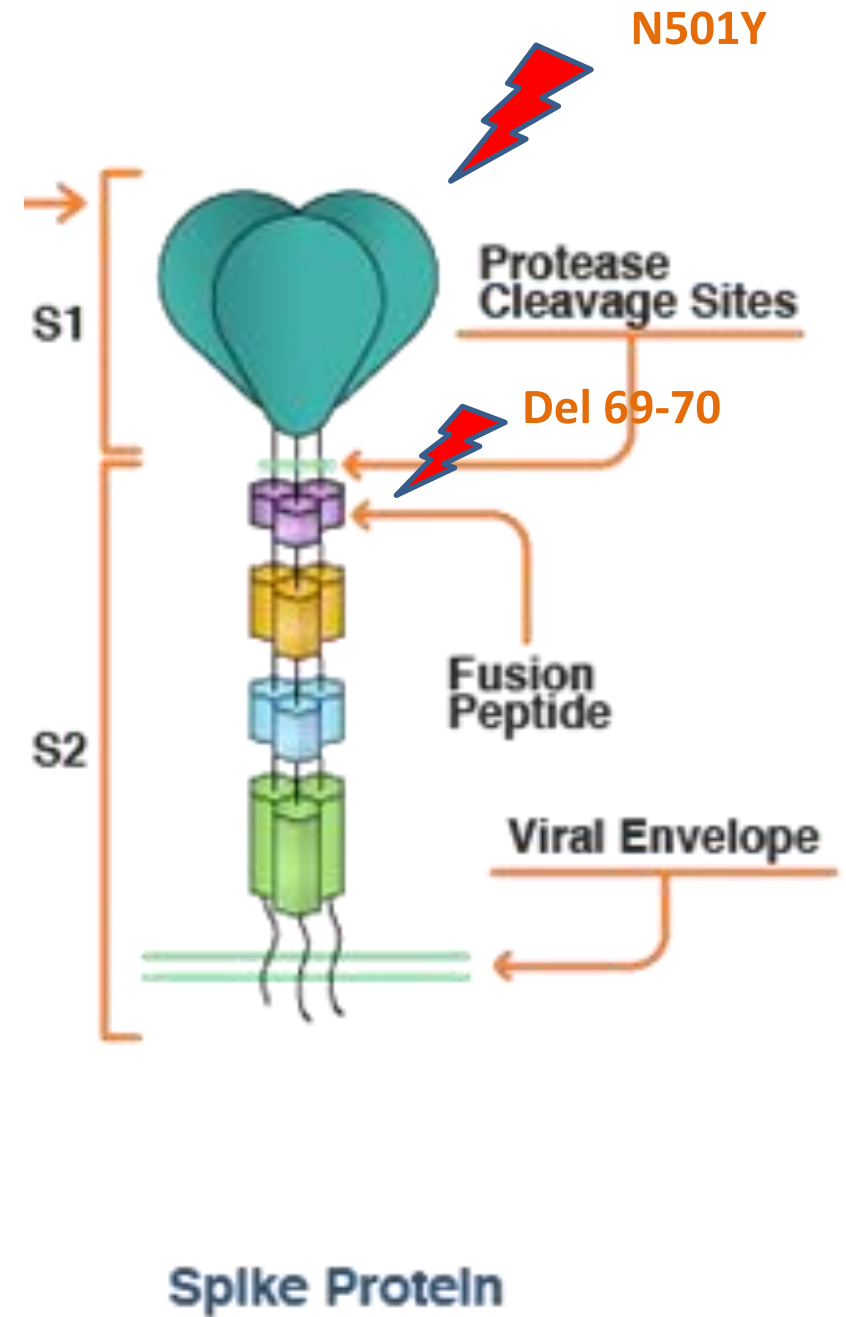
RESET LAYOUT

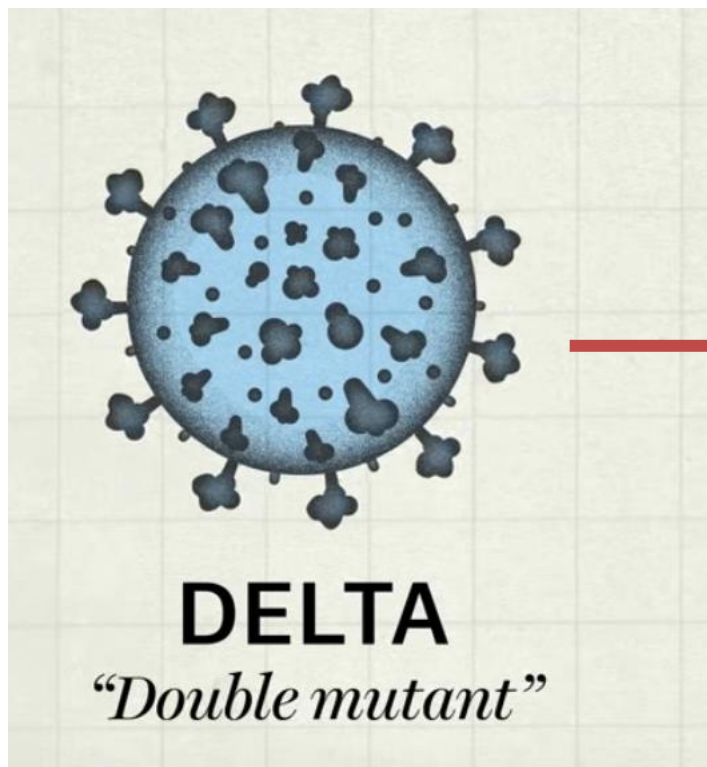






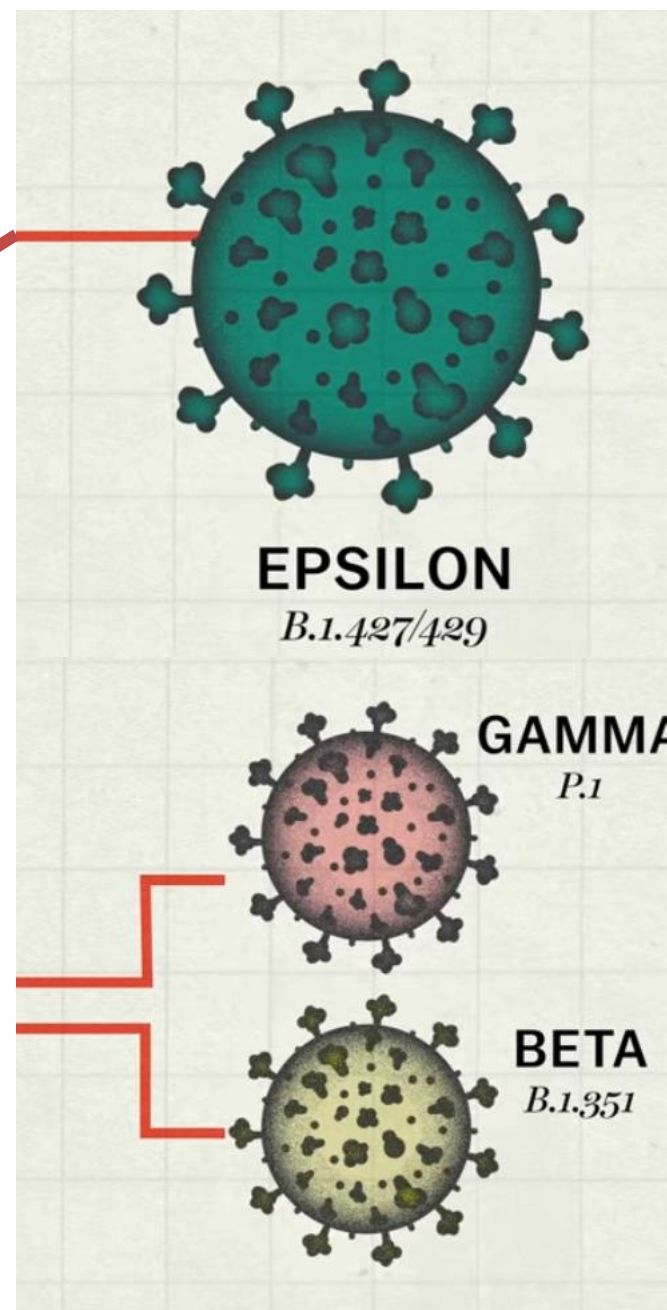
← **RBD** (Receptor binding protein) →



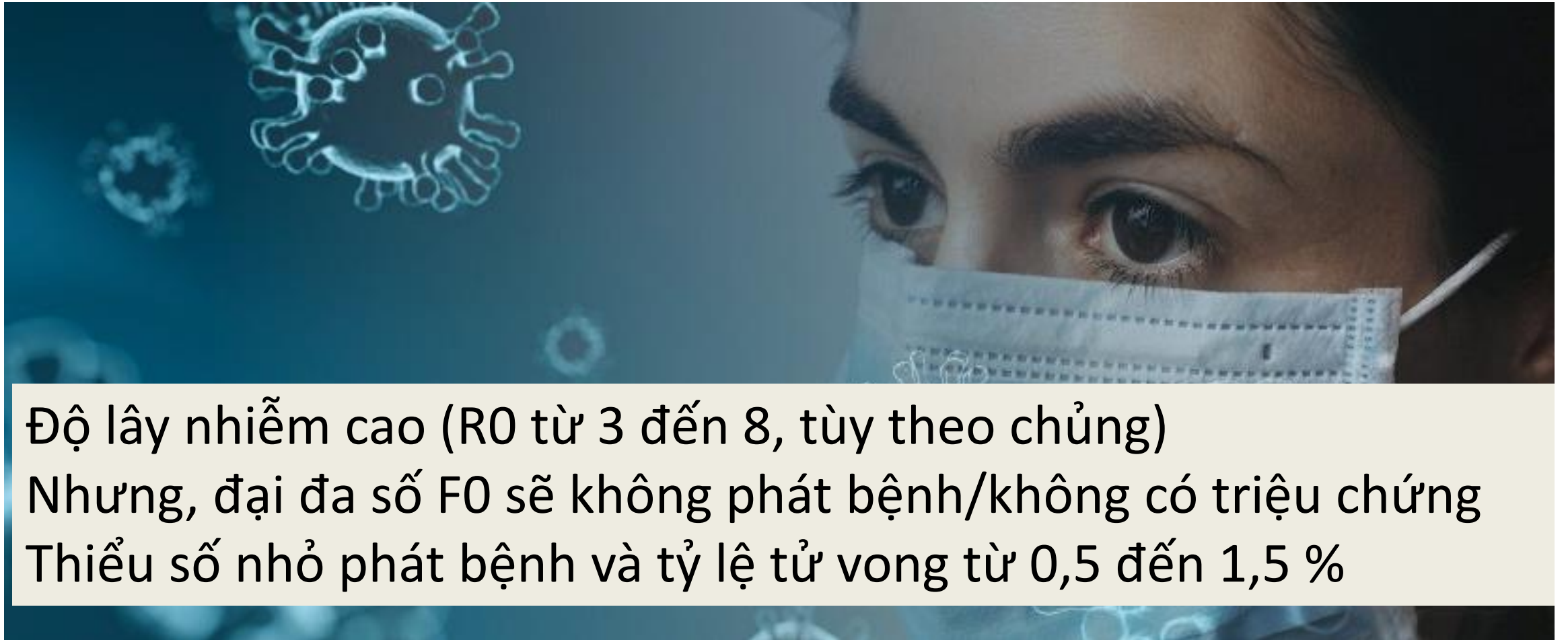


L452R
E484Q

E484K



Bệnh COVID-19



Độ lây nhiễm cao (R_0 từ 3 đến 8, tùy theo chủng)

Nhưng, đại đa số F0 sẽ không phát bệnh/không có triệu chứng

Thiểu số nhỏ phát bệnh và tỷ lệ tử vong từ 0,5 đến 1,5 %

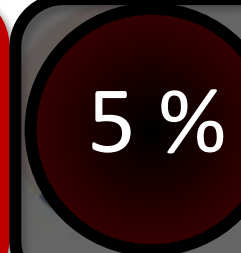
100 %
F0



- Không có triệu chứng (bình thường)
- Triệu chứng nhẹ (mất khứu giác, ho, sốt nhẹ, nhức mỏi, v.v.)
- **Tự khỏi**

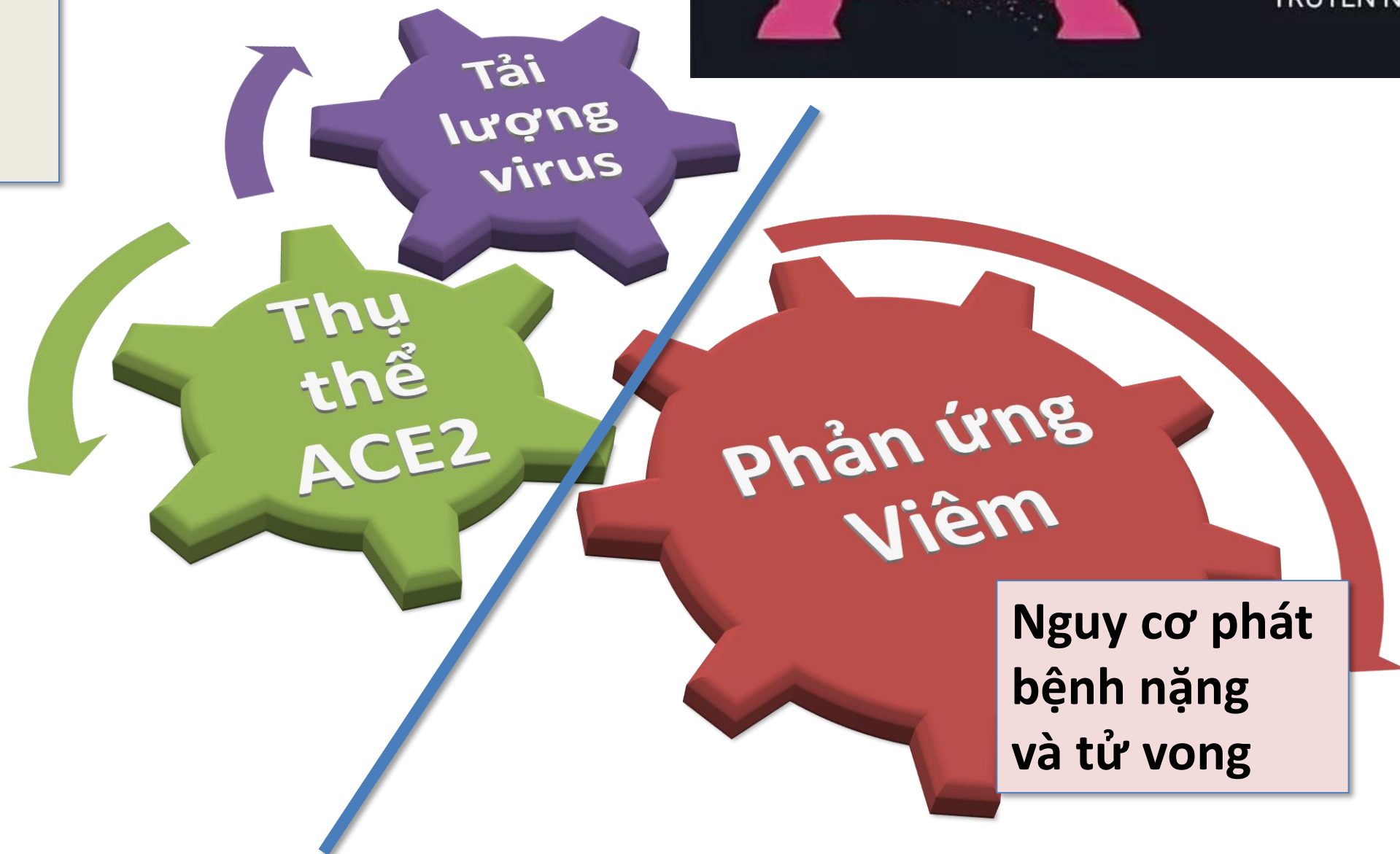
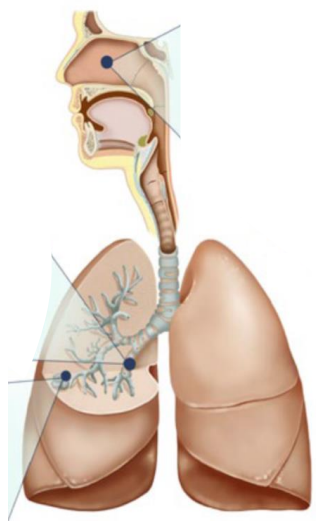


- Triệu chứng nặng
- Nhập viện



Nguy cập
Tử vong
(0,5-2%)

Nguy cơ lây
hay/và
bị nhiễm
virus



Nguy cơ phát
bệnh nặng
và tử vong

Mục đích Vaccine phòng chống COVID

Ngăn ngừa lây lan

Giảm thiểu tử vong

Ngăn ngừa biến chứng mới

7 loại vi-rút Corona có thể gây bệnh nơi con người

HCoV-NL63

The MRCA for HCoV-NL63 and ARCoV.2 (Appalachian Ridge CoV) was predicted to have existed ~560 to 820 years ago

HCoV-OC43

HCoV-OC43 emerged roughly 120 years ago from BCoV

HCoV-229E

Bat alpha-CoV and HCoV-229E diverged 200 years ago

3 vi-rút ác tính

SARS-CoV

Estimates of the divergence time between human/civet SARS-CoV and the closest SARSr-BatCoV strains range from 4 to 17 years before the SARS epidemic (2002)

SARS-CoV-2

MERS-CoV

The MRCA for Human/Camel MERS-CoV and Neoromicia capensis beta-CoV can be traced back to 2006

HCoV-HKU1

The common ancestor of HCoV-HKU1 extant lineages was traced back to the early 1950s

4 vi-rút lành tính

Trends in Microbiology

Forni *et al.* Trends Microbiol 2017; 25: 35-48.





Xin cảm ơn