

SARS-CoV-2 (کوید-19) با اعداد

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, and Ron Milo^{1*}

¹ Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ² University of California, Berkeley, CA 94720, USA

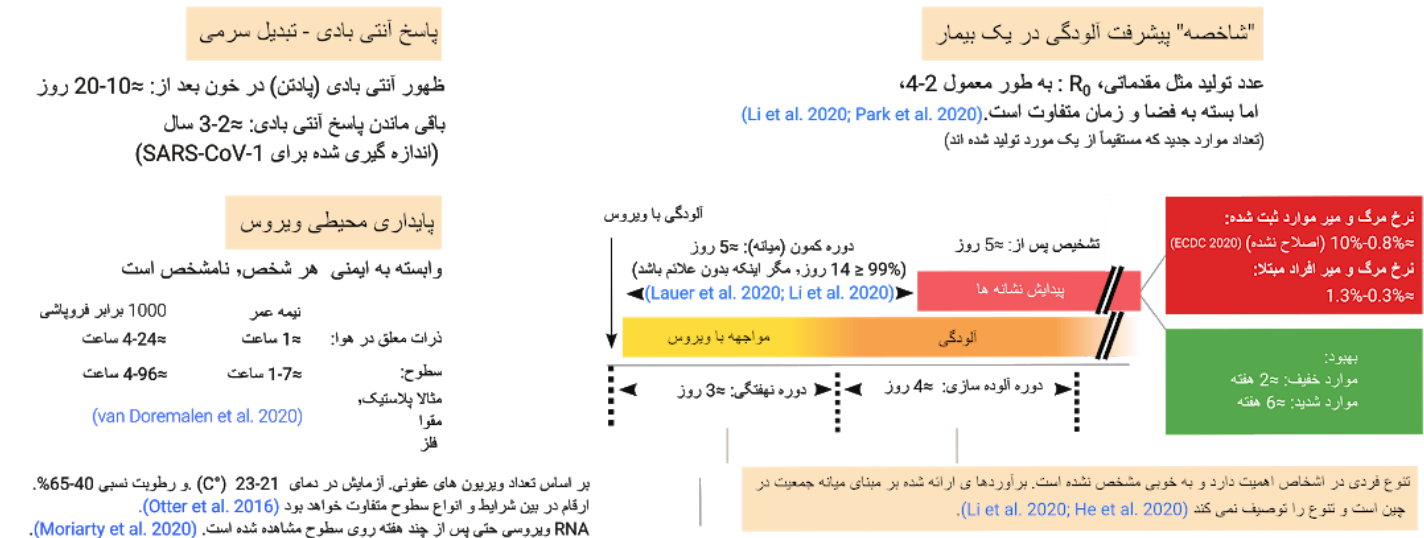
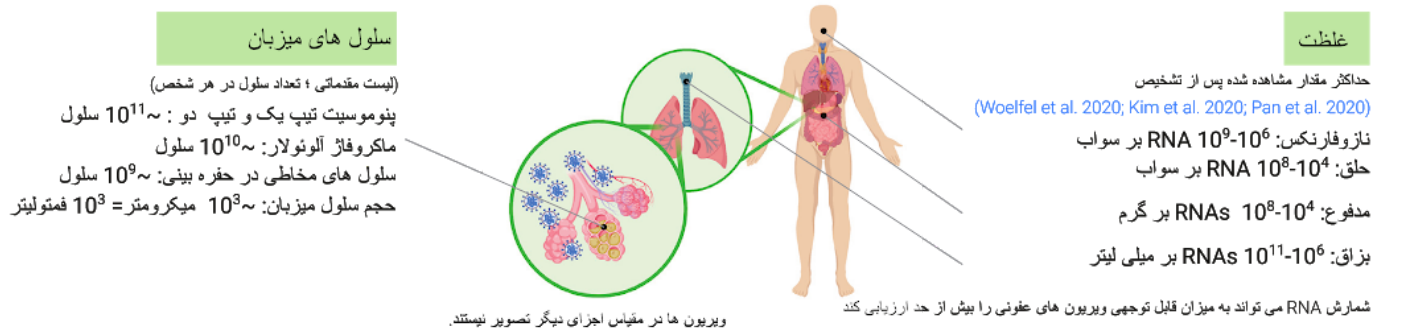
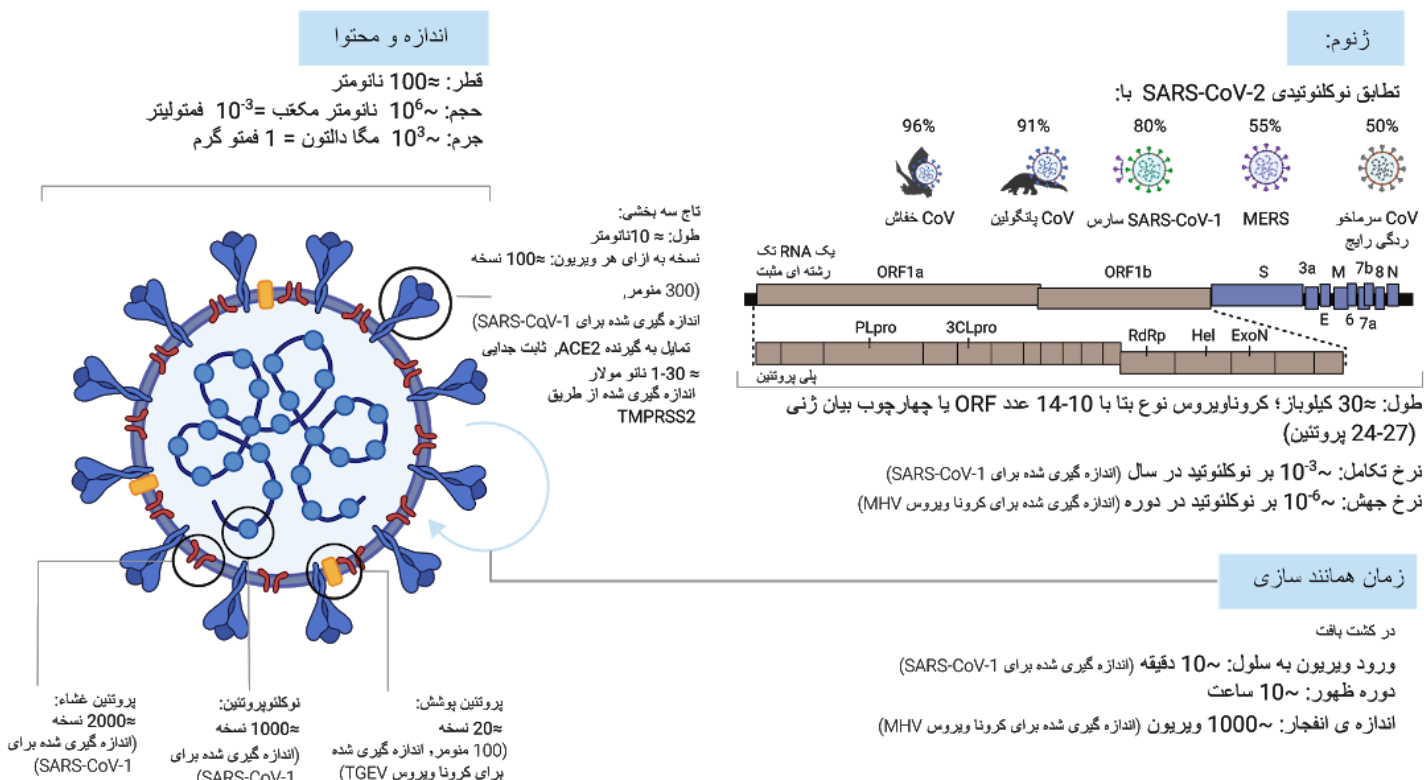
³ California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴ Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

ارتباط در صورت وجود سوال: ron.milo@weizmann.ac.il

پذیری نظرات شما هستیم؛ این مقاله در جریان بروزرسانی می باشد <https://bit.ly/2WOeN64>

published in eLife, March 31st, 2020

<https://elifesciences.org/articles/57309>



به تفاوت در بین نمادهای $\approx$ که بیانگر "تقریب" با ضریب دقت 2 می باشد و نماد $\approx$ که نشان دهنده "مرتبه بزرگی" یا ضریب دقت 10 است، توجه کنید.

SARS-CoV-2 (کوید-19) با اعداد

ترجمه: سید خشایار قوامی، یگانه فروغی جباری، امیر پندی

ارتباط در صورت وجود سوال: ron.milo@weizmann.ac.il

چکیده

بیماری همه گیر کنونی SARS-CoV-2 یادآور ناگوار این حقیقت است که در پویایی ویروسی، چه در یک میزبان انسانی و چه موجی از آلودگی بین قاره ای اغلب، داستان درباره اعداد و ارقام است. در این پوستر، ما قصد داریم تا یک منبع گرافیکی پیکارچه، جمع‌آوری شده از اعداد و ارقامی را ارائه دهیم که به درک بهتر ما درباره ویروس عامل این بحران جهانی کمک می‌کند. این بحث در دو مورد مطرح شده است: ۱) زیست شناسی خود ویروس و ۲) ویژگی‌های آلودگی یک میزبان انسانی. خلاصه یک صفحه ای ما، ارقام کلیدی در مورد SARS-CoV-2 را ارائه می‌دهد، که مبتنی بر مقالات علمی داوری شده است. اعداد گزارش شده در قالب خلاصه، توسط مراجع حاشیه نویسی ذیل پشتیبانی می‌شوند. از خوانندگان خواسته می‌شود به یاد داشته باشند که عدم قطعیت زیادی همچنان باقی می‌ماند و دانش این بیماری همه گیر و همچنین ویروس عامل آن، به سرعت در حال تکامل است. در پاراگراف های زیر، ما محاسبات "تخمینی" را ارائه می‌دهیم، که بیانگر بیش‌ی است که می‌توان با شاخص‌های کلیدی و با استفاده از منطق کمی بدست آورد. این محاسبات، برای بهبود درک ما از طریق بررسی‌های سلامت هستند، اما جایگزین تجزیه و تحلیل دقیق اپیدمیولوژیک نمی‌شوند.

1. چه مدت طول می‌کشد که یک فرد آلوده بتواند یک میلیون نفر دیگر را مبتلا کند؟

اگر افراد به رفتار معمول روزانه خود ادامه می‌داند، چه مدت طول می‌کشد تا این بیماری همه گیر، از یک شخص آلوده به یک میلیون فرد گسترش یابد؟ عدد تولید مثل مقدماتی، R_0 ، نشان می‌دهد که در عدم وجود تدابیر کافی مانند "فاصله گذاری اجتماع"، هنگامی که یک فرد آلوده شود، به طور مستقیم 4-2 نفر دیگر را آلوده می‌کند. پس از آلوده شدن، قبل از اینکه فرد بتواند ویروس را منتقل کند، مدت زمانی طول می‌کشد که تحت عنوان دوره نهفتگی شناخته می‌شود. بهترین تخمین فعلی از دوره نهفتگی به طور متوسط (میانه) ≈ 3 روز است و به دنبال آن، در ≈ 4 روز بعد، شاهد میزان حداکثری ناقلیت خواهیم بود (Li et al. 2020, He et al. 2020). مدت زمان آلودگی در بین افراد متفاوت است و برخی از آنها بسیار طولانی‌تر از سایرین است. با استفاده از $R_0 \approx 4$ ، تعداد موارد مبتلا در هر ≈ 7 روز، چهار برابر خواهد شد و یا هر ≈ 3 روز، دو برابر می‌شود. از آنجایی که $2^{10} \approx 1000$ برابر (رفتن از یک مورد به 10^3 مورد) به 10 بار دو برابر شدن، نیاز دارد؛ 3 روز $\times 10$ تا دو برابر شدن = 30 روز یا حدود یک ماه. بنابراین در یک ماه، ما انتظار رشد $\approx 1000 \times$ را داریم؛ در دو ماه، یک میلیون برابر (10^6)؛ و یک میلیارد برابر (10^9) در سه ماه. اگرچه این محاسبه بسیار ساده شده است و از اثرات "ابر ناقل‌ها"، مصونیت جمعی و آزمایش‌های ناقص صرف نظر می‌شود، اما بر این واقعیت تأکید دارد که در صورت عدم وجود اقدامات متقابل، ویروس‌ها می‌توانند با سرعتی باور نکردنی گسترش یابند. این نشان می‌دهد که چرا محدود کردن شیوع ویروس با معیار فاصله گذاری اجتماعی بسیار مهم است. برای یک بحث کامل‌تر درباره معنای R_0 ، دوره‌های نهفتگی و آلوده‌سازی، و همچنین هشدارهای مختلف، بخش "تعاریف" را مشاهده کنید.

2. تاثیر فاصله‌گذاری اجتماعی چیست؟

یک مثال کمی به شدت ساده شده، نیاز برای فاصله‌گذاری اجتماعی را تصریح می‌کند. فرض کنید که شما مبتلا شده‌اید و با 10 فرد در طی یک روز، برای کار، جابجایی، معاشرت و مأموریت برخورد دارید. برای اینکه اعداد رند باشند، فرض کنید که در هر برخورد، 2% احتمال دارد که ویروس را به فرد مقابل منتقل کنید. بنابراین شما در هر روز احتمالاً 1 نفر را آلوده می‌کنید. اگر 4 روز به بیماری مبتلا باشید، به طور میانگین 4 نفر دیگر را مبتلا می‌کنید که یک مقدار بالای R_0 برای SARS-Cov-2 در نبود فاصله‌گذاری اجتماعی است. فرض کنید بخاطر فاصله‌گذاری اجتماعی، به‌جای 50 نفر، با 5 نفر در روز ملاقات می‌کنید (ترجیحا کمتر). در این صورت، شما در هر روز 0.1 نفر را مبتلا می‌کنید، یعنی 0.4 نفر را مبتلا می‌کنید، قبل از اینکه آلوده بودن شما کمتر شود. نتیجه‌ی مطلوب فاصله‌گذاری اجتماعی زمانی حاصل می‌شود که هر فرد مبتلا، کمتر از یک فرد را مبتلا کند. عدد تولید مثل موثر (R_0) کمتر از 1 این اطمینان را می‌دهد که تعداد مبتلایان به تدریج کم می‌شود. رسیدن سریع به R_0 کوچکتر از 1، بسیار مهم است و نسبت به نزدیک کردن R_0 به صفر توسط اقدام‌های بهداشت عمومی دست‌یافتنی‌تر است.

3. چرا مدت زمان قرنطینه دو هفته است؟

به فاصله‌ی زمانی از ابتلا به آلودگی تا بروز علائم، دوره‌ی کمون گفته می‌شود. تخمین‌زده‌شده که متوسط (میانه) دوره‌ی کمون SARS-Cov-2، تقریباً 5 روز است (Lauer et al. 2020). البته میان افراد مختلف، تفاوت زیادی در دوره‌ی کمون وجود دارد. تقریباً 99% افرادی که علائم را نشان می‌دهند، آن را قبل از روز 14 نشان می‌دهند که این موضوع علت دوره‌ی قرنطینه‌ی دو هفته‌ای را توضیح می‌دهد. این آنالیز، افراد آلوده‌ای را که هیچگاه علائم را بروز نمی‌دهند در نظر نمی‌گیرد. از آنجایی که از افراد بدون علائم معمولاً تست گرفته نمی‌شود، هنوز مشخص نیست که چه تعدادی از این افراد وجود دارد و برای چه مدتی این افراد آلوده می‌مانند.

4. ماسک‌های N95 چگونه سدی برای SARS-Cov-2 می‌شوند؟

ماسک‌های N95 طوری طراحی شده‌اند که بیش از 95% همه‌ی ذرات با قطر حداقل 0.3 میکرون (میکرومتر) را فیلتر کنند (NIOSH 42 CFR Part 84). در واقع، اندازه‌گیری‌های کارایی ماسک‌های N95 در فیلتر کردن ذرات نشان می‌دهد که می‌توانند $\approx 99.8\%$ ذرات با قطر ≈ 0.1 میکرومتر را فیلتر کنند (Regnasamy et al. 2017). ویروس SARS-CoV-2 ویروسی پوشش‌دار با قطر 0.1 میکرومتر است، بنابراین ماسک‌های N95 می‌توانند اکثر ذرات ویروسی آزاد را فیلتر کنند، اما این ماسک‌ها بیش از این کارایی دارند. چگونه؟ ویروس‌ها معمولاً توسط قطرات تنفسی که پس از عطسه و سرفه تولید می‌شوند منتقل می‌شوند. قطرات تنفسی از نظر اندازه معمولاً به دو دسته تقسیم می‌شوند: قطرات بزرگ (قطر بالای 5 میکرومتر) که به سرعت روی زمین می‌افتند و بنابراین در فاصله‌های کم منتقل می‌شوند و قطرات کوچک (قطر 5 میکرومتر یا کوچک‌تر). قطرات کوچک می‌توانند پس از تبخیر به "هسته‌های قطره‌ای" تبدیل شوند و برای مدت قابل توجهی در هوا معلق بمانند و با هوای دمی استنشاق شوند. بعضی از ویروس‌ها مانند سرخک، می‌توانند با هسته‌های قطره‌ای منتقل شوند (Tellier et al. 2019). در حال حاضر شواهد مستقیمی مبنی بر انتقال SARS-CoV-2 توسط هسته‌های قطره‌ای وجود ندارد. بلکه باور موجود این است که ناقل اصلی، برای انتقال SARS-CoV-2 قطرات بزرگ‌تر هستند که معمولاً روی سطوحی که مورد تماس هستند قرار می‌گیرند و سپس توسط دست روی غشاهای موزکی مانند چشم، بینی و دهان قرار می‌گیرند (CDC. 2020). قطر قطرات بزرگی که در عطسه کردن تولید می‌شود، حدود 100 میکرومتر است (Han et al., R. Soc. Interface 2013). در حالی که قطر هسته‌های قطره‌ای تولید شده در حین سرفه کرد در حدود 1 میکرومتر است (Yang et al 2007). بنابراین، ماسک‌های N95 از ما در مقابل روش‌های متفاوت انتقال ویروس محافظت می‌کنند.

5. SARS-Cov-2 چقدر به ویروس‌های سرماخوردگی رایج و آنفلوآنزا شباهت دارد؟

SARS-Cov-2 کورونایروسی از نوع بتا است که ژنوم آن یک RNA تک‌ رشته با طول ≈ 30 کیلو باز است. آنفلوآنزا توسط یک خانواده‌ی ویروسی کاملاً متفاوتی به نام ویروس‌های آنفلوآنزا ایجاد می‌شود. ویروس‌های آنفلوآنزا ژنوم کوچکتری (≈ 14 کیلو باز) را در 8 قطعه‌ی جدای RNA دارند و سلول‌های انسانی را با روش متفاوتی نسبت

به کورونایروس‌ها آلوده می‌کنند. "سرماخوردگی رایج" توسط ویروس‌های متفاوتی از جمله کورونایروس‌ها و راینوویروس‌ها ایجاد می‌شود. کورونایروس‌هایی که باعث سرماخوردگی می‌شوند (مانند سویه‌های OC43 و 229E)، از نظر طول ژنوم و محتوای ژنی بسیار شبیه SARS-CoV-2 هستند، اما با SARS-CoV-2 از نظر توالی ($\approx 50\%$ شباهت نوکلئوتیدی) و شدت آلوده سازی متفاوت‌اند. یک نکته جالب در مورد کورونایروس‌ها این است که بزرگ‌ترین طول ژنوم را در میان تمام ویروس‌های RNA دار شناخته شده دارند (≈ 30 کیلو باز). طول ژنوم بالا در این ویروس‌ها محققان را مطمئن کرده است که این ویروس‌ها مکانیسم تصحیح جهش (proofreading) دارند که نرخ جهش را کاهش دهند و ژنوم خود را پایدار کند. کورونایروس‌ها یک آگزونوکلاز برای تصحیح جهش دارند که ExoN نامیده می‌شود و نرخ جهش پایین این ویروس‌ها ($\sim 10^{-6}$ جهش به ازای هر باز در یک چرخه) را در مقایسه با آنفلوآنزا ($\approx 10^{-5} \times 3$ جهش به ازای هر باز در یک چرخه (Sanjuan et al. 2010)) توضیح می‌دهد. نرخ جهش نسبی پایین این ویروس برای مطالعات آینده مورد توجه قرار خواهد گرفت زیرا سرعتی را که ویروس از تلاش‌هایمان برای ایمن‌سازی می‌گریزد را پیش‌بینی می‌کند.

6. چه مقدار اطلاعات در مورد ژنوم و پروتوم SARS-CoV-2 وجود دارد؟

ژنوم SARS-Cov-2 یک RNA تک رشته‌ی مثبت (کد شونده) است که 10 ژن را کد می‌کند و در نهایت 26 پروتئین را تولید می‌کند (NCBI مرجع: [NC_045512](https://doi.org/10.1093/nar/nkz045)). چگونه 10 ژن بیش از 20 پروتئین را کد می‌کند؟ یک ژن بلند، orf1ab، یک پلی‌پروتئین را کد می‌کند که توسط پروتئازهای که توسط همان پلی‌پروتئین کد می‌شود به 16 پروتئین شکافته می‌شود. علاوه بر پروتئازها، این پلی‌پروتئین RNA پلیمراز و فاکتورهای مرتبط کپی ژنوم، آگزونوکلاز برای تصحیح جهش و تعدادی پروتئین‌های غیرساختاری را کد می‌کند. بقیه‌ی ژن‌ها عمدتاً اجزای ساختاری ویروس را کد می‌کنند: (i) پروتئین ناج که به گیرنده‌ی متلازش روی سلول انسانی یا جانوری متصل می‌شود؛ (ii) یک نوکلئوپروتئین که ژنوم را بسته‌بندی می‌کند؛ و (iii) دو پروتئین متصل به غشا. اگر چه اکثر کارهای کلونی روی فهمیدن نقش پروتئین‌های جانبی در چرخه‌ی ویروسی متمرکز شده‌است، اما تخمین می‌زنیم که تابحال فقط حدود نیمی از عملکردهای بیوشیمیایی و ساختاری محصولات ژنی SARS-CoV-2 را صراحتاً می‌دانیم.

7. چه چیزهایی را می‌توانیم از نرخ جهش ویروس بیاموزیم؟

محققان هنگام مطالعه‌ی تکامل ویروس‌ها، معمولاً از دو مقیاس برای توصیف نرخ تغییرات ژنوم استفاده می‌کنند. اولین واحد نرخ تکامل است که به این صورت تعریف شده است: میانگین تعداد جهش‌های جانشینی در یک سال که در سویه‌های ویروس تثبیت می‌شوند. دومین واحد، نرخ جهش است که برابر است با تعداد جهش‌های جانشینی به ازای هر باز در یک چرخه‌ی همانندسازی. چگونه می‌توان این دو واحد را به یکدیگر مرتبط کرد؟ یک نقطه‌ی با باز روی ژنوم را در انتهای سال در نظر بگیرید. تنها اندازه‌گیری جهش در یک کورونایروس بتا پیشنهاد می‌کند که در هر نقطه در هر دور همانندسازی $\sim 10^{-6}$ جهش تجمع پیدا می‌کند. هر دور همانندسازی ~ 10 ساعت طول می‌کشد و بنابراین 10^3 دور همانندسازی در هر سال صورت می‌گیرد. از حاصل ضرب نرخ جهش و تعداد همانندسازی‌ها و با صرف نظر از اثرات بالقوه‌ی انتخاب طبیعی و رانش، عدد 10^{-3} جهش به ازای هر باز در هر سال به دست می‌آید که این عدد با نرخ تکامل بدست آمده از توالی‌یابی ژنوم کورونایروس‌ها همخوانی دارد. از آنجایی که تخمین ما با نرخ اندازه‌گیری شده همخوانی دارد، نتیجه می‌گیریم که ویروس تقریباً به صورت پیوسته در حال همانندسازی است و به طور مداوم جهش‌های جدید به وجود می‌آیند و در طی سال در ژنوم ویروس تجمع پیدا می‌کنند. با استفاده از دانسته‌های خود درباره‌ی نرخ جهش، می‌توانیم در مورد یک آلودگی ویروسی نیز نتیجه‌گیری کنیم. برای مثال، از آنجایی که نرخ جهش $\sim 10^{-6}$ جهش به ازای هر باز در هر سال است و یک میلی‌لیتر بزاق احتمالاً حدود 10^7 RNA ویروسی دارد، می‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم که هر باز در هر نمونه بیش از یک جهش داشته است.

8. ریبون روی سطح چقدر پایدار است و چقدر توانایی آلودگی دارد؟

RNA منتقل به SARS-CoV-2 روی سطوح مختلف هفته‌ها پس از آخرین تماس مورد بررسی قرار گرفته است (Moriarty et al. 2020). در تعاریف موجود، تشخیص RNA و تشخیص ویروس فعال تفاوت وجود دارد. احتمال آلودگی انسان پس از چنین برخوردهایی با RNA ویروس هنوز انجام نگرفته است چرا که آزمایش‌هایی که برای اندازه‌گیری این احتمال باید صورت بگیرند بسیار چالش برانگیز هستند. با این وجود، احتیاط و اقدامات محافظتی باید صورت بگیرند. ما تخمین می‌زنیم که یک فرد آلوده‌شده‌ای که هنوز آلودگی‌اش تشخیص داده‌شده‌است، ده‌ها بار به سطوح مختلف دست می‌زند. این سطوح سپس توسط صدها فرد دیگر مورد تماس قرار می‌گیرند. از عدد تولید مثل مقدماتی $R_0 \approx 2-4$ می‌توانیم استنباط کنیم که همه‌ی افرادی که با آن سطوح تماس دارند آلوده نمی‌شوند. مرزهای بیشتری از ریسک آلودگی توسط تماس سطوح باید بهر چه سریعتر مورد مطالعه قرار بگیرند.

واژنامه

مقیاس‌های بالینی

دوره‌ی کمون: زمان بین آلودگی و بروز علائم.

تبدیل سری: زمان بین مواجهه با ویروس و پاسخ آنتی‌بادی قابل تشخیص.

اصطلاحات اپیدمیولوژیک

R_0 : میانگین تعداد مواردی که مستقیماً توسط یک فرد آلوده ایجاد می‌شوند.

دوره‌های زندگی زمان بین وارد شدن ویروس به فرد تا به دست آوردن توانایی الودگی توسط فرد

دوره آلوده سازی: بازهٔ زمانی که یک فرد توانایی آلودکردن دیگران را دارد.

دوره آلوده سازی نیمی از بیشینه: فاصله زمانی که در آن احتمال انتقال ویروس بیش از نصف پیک آلوده‌سازی است.

این بازه مشابه دوره آلوده‌سازی است، اما می‌توان از آن هنگامی که احتمال آلودکردن در طی زمان یکسان نیست استفاده کرد.

گونه‌های ویروس

SARS-CoV-2: ویروس سندرم تنفسی حاد 2. یک کروناویروس نوع بتا که عامل همه‌گیری COVID-19 کنونی است.

SARS-CoV-1: کروناویروس نوع بتا که باعث شیوع SARS در سال 2002 در چین شد.

MERS: یک کروناویروس نوع بتا که باعث شیوع سندرم تنفسی خاورمیانه در سال 2012 شد که از اردن شروع شد.

MHV: ویروس هریس موشی، یک کروناویروس نوع بتا است که پژوهش های آزمایشگاهی زیادی روی آن انجام شده‌است.

TGEV: ویروس قابل انتقال دستگاه گوارش که یک کروناویروس نوع آلفا است و خوک‌ها را آلوده می‌کند.

229E و OC43: دو سویه از کروناویروس‌ها(به ترتیب آلفا و بتا) که عامل تعدادی از سرماخوردگی‌های رایج هستند.

چرخه‌ی زندگی ویروس

دوره‌ی ظهور: زمان بین ورود ویروس و ظاهر شدن ویریون‌های درون‌سلولی.

دوره‌ی نهفتگی (در سطح سلولی): زمان بین ورود ویروس و ظاهر شدن ویریون‌های خارج‌سلولی. با دوره‌ی نهفتگی اپیدمیولوژیک اشتباه گرفته نشود.

اندازه‌ی انفجار: تعداد ویریون‌هایی که پس از آلوده شدن یک سلول تولید می‌شوند. واژه‌ی مناسب‌تر برای برای ویروس‌هایی مانند SARS-CoV-2 که غیرلیپتیک‌اند، "بازده ویروسی به ازای هر سلول" است.

ویریون: یک ذره‌ی ویروسی.

پلی‌پروتئین: پروتئین بزرگی که به صورت پروتئولیتیک به تعدادی پروتئین متفاوت شکافته می‌شود. پلی‌پروتئین با پلی‌پپتید که زنجیره‌ای از آمینو اسیدها است و پروتئین‌ها را بوجود می‌آورد فرق دارد.

زیست‌شناسی انسان

ماکروفرآل آلونولار: سلول‌هایی از سیستم ایمنی که در شش‌ها یافت می‌شوند و اجسام بیگانه مانند گرد و غبار و میکروب‌ها را می‌بلعند ("فagosیت‌های حرفه‌ای").

پنوموسیت: سلول‌های ششی‌ای که جزو سیستم سیستم ایمنی نیستند.

ACE2: آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2 که گیرنده‌ای در سطح سلول‌های پستانداران است و SARS-CoV-2 به آن متصل می‌شود.

TMPRSS2: سرین پروتئاز غشایی 2 که سرین پروتئاز در غشای پستانداران است که تاج ویروس را بعد از اتصال به ACE2 می‌شکافد و یک پپتید اتصال‌ی را در معرض قرار می‌دهد که باعث الحاق غشا و در نتیجه ورود ژنوم ویروس به سیتوپلاسم میزبان می‌شود.

نازوفارنکس: فضای بالای سقف دهان در پشت بینی که بینی را به دهان متصل می‌کند.

نشانه گذاری

به تفاوت درین نمادهای ≈ که بیانگر "تقریب" با ضریب دقت 2 می باشد و نماد ~ که نشان دهنده "مرتبه بزرگی" یا ضریب دقت 10 است، توجه کنید.

توضیحات بیشتر راجع به تعاریف و روش های اندازه گیری

معنی R0، دوره نهفتگی و دوره آلوده‌سازی چیست؟

عدد تولید مثل مقدماتی، R۰، متوسط تعداد افرادی که به طور مستقیم توسط یک فرد آلوده، آلوده می‌شوند را تخمین می‌زند. عدد 0 به این اشاره دارد که این واحد مربوط به مراحل اولیه‌ی یک اپیدمی است که همه‌ی افراد یک منطقه مستعد بیماری هستند و هیچ اقدامی برای جلوگیری از آن صورت نگرفته است. از آنجایی که منطقه‌ی جغرافیایی و فرهنگ در تعداد افرادی که در هر روز برخورد داریم، میزان تماس با افراد و مقدار غذایی که مشترک استفاده می‌کنیم موثر است، تخمین‌های R۰ می‌تواند در مناطق مختلف متفاوت باشد. علاوه بر این، به دلیل اینکه تعریف R۰ برای زمانی است که مصونیت وجود ندارد و اقدامات جلوگیری از اپیدمی صورت نگرفته است، ما معمولاً فقط می‌توانیم عدد تولید مثل موثر (R۰) را ارزیابی کنیم. در اوایل اپیدمی که اقدامات جلوگیری از پیشرفت اپیدمی صورت نگرفته است R۰ ≈ R۰ است. چندین روز طول می‌کشد تا فردی که به تازگی آلوده شده است توانایی آلوده کردن افراد را پیدا کند. معمولاً پس از این "دوره نهفتگی" فرد برای چندین روز ناقل خواهد بود که "دوره آلوده‌سازی" نامیده می شود. درک این موضوع مهم است که مقادیر همه‌ی این پارامترها میانگینی از جمعیت هستند که از مدل‌های اپیدمیولوژیک مطابق با تعداد بیماران آلوده، با علائم و جان باخته به دست می‌آیند. به دلیل اینکه تست گرفتن و مدل‌سازی‌ها همیشه ناقص هستند و داده‌ها در مناطق مختلف متفاوت‌اند، در مورد اعداد گزارش شده عدم قطعیت وجود دارد. علاوه بر این، مقادیر متوسط تفاوت‌های فرد به فرد را توصیف نمی‌کنند. برای مثال RNA ویروسی در بیماران با علائم خفیف بیش از یک هفته پس از شروع علائم و در بیماران با علائم شدید بیش از دو هفته پس از شروع علائم قابل تشخیص بود(**ECDC 2020**). اگرچه میزان RNA قابل تشخیص به معنی وجود ویروس فعال نیست، اما این شواهد ما را در استفاده از پارامترهای متوسط و با عدم قطعیت برای توصیف یک همه‌گیری محتاط می‌کند. چرا توزیع دقیق این پارامترها در افراد مختلف منتشر نمی‌شود؟ از آنجایی که تشخیص زمان دقیق آلوده شدن به شدت سخت است، اندازه گیری مستقیم دوره نهفتگی و دوره آلوده‌سازی در سطح فرد بسیار چالش‌برانگیز است.

تفاوت میان اندازگیری کردن RNA ویروسی و ویروس فعال چیست؟

برای تشخیص و اندازگیری به روش‌های متعددی نیاز است. یکی از رویکردهای متداول اندازگیری کردن مقدار RNA ویروسی در یک محیط (برای مثال روی سطح) و یا نمونه‌ی کلینیکی (برای مثال بزاق)، استفاده از رونویسی معکوس و واکنش زنجیره ای پلیمریزاسیون کپی (RT-qPCR) است. این روش تعداد کپی RNA ویروسی را در یک نمونه اندازگیری می‌کند. حضور RNA ویروسی، لزوماً به معنی وجود ویریون‌های فعال با توانایی آلوده‌سازی نیست. ویریون‌ها ممکن است معیوب شده باشند (برای مثال توسط جهش) و یا توسط شرایط محیطی غیرفعال شده‌باشند. برای ارزیابی غلظت ویروس فعال، محققان معمولاً "50% دوز آلوده سازی کشت بافت"(TCID۵۰) را اندازگیری می‌کنند. اندازگیری TCID۵۰ شامل آلوددن سلول‌های آسیب پذیر و ثبت کردن غلظتی است که در آن نصف سلول‌ها توسط ویروس آلوده می‌شوند. مقدار ویروسی که با محاسبه‌ی TCID۵۰ گزارش می‌شود بسیار کمتر از مقداری است که توسط RT-qPCR گزارش می‌شود. این می‌تواند یکی از دلایلی باشد که در مطالعات مقدار RNA ویروسی (**Moriarty et al. 2020**), نسبت به مطالعاتی که از TCID۵۰ استفاده می‌کنند، ماندگاری ویروس را روی سطوح طولانی‌تر گزارش می‌کنند (**van Doremalen et al. 2020**). هنگام تفسیر داده‌های مربوط به مقدار ویروس این نکته را باید در نظر داشت، برای مثال هنگام بررسی مقدار RNA ویروسی در مدفوع یک بیمار چندین روز پس از بهبودی (**We et al. 2020**). با این وجود، در بسیاری از ویروس‌ها، وجود دوز کم ویریون

می‌تواند باعث آلوده‌سازی شود. به عنوان مثال، TCID۵۰≈ 0.1 برای ویروس سرماخوردگی ساده، جهت ابتلای نصف افرادی که با این مقدار تماس پیدا می‌کنند کافی است (**Couch et al. 1966**).

تفاوت بین نرخ مرگ و میر موارد ثبت شده و نرخ مرگ و میر افراد مبتلا چیست؟

آمارهای جهانی در مورد آلودگی ها و مرگ و میرهای جدید از بسیاری از کشورها جریان دارد، که ممکن است دیدگاههای متفاوتی در مورد شدت و پیشرفت بیماری همه گیر ایجاد کند. ارزیابی شدت بیماری همه گیر برای سیاست گذاری بسیار مهم است و بنابراین تلاش‌های زیادی در اندازه گیری کَمّی صورت گرفته است. متداول ترین معیار اندازه گیری شدت بیماری، نرخ مرگ و میر است.یکی از معیارهای متداول گزارش شده نرخ مرگ و میر موارد ثبت شده (CFR) است که بیانگر نسبت مرگ و میر به کل موارد تشخیص داده شده است. CFR گزارش شده در کشورهاي مختلف از 0.3-10% متفاوت است. چندین عامل مهم بر CFR تأثیر می‌گذارد. اول، پارامترهای جمعیتی و شیوه‌های مرتبط با افزایش یا کاهش ریسک در جوامع، بسیار متفاوت است. به عنوان مثال، میزان شایع بودن استعمال دخانیات، میانگین سنی جمعیت و ظرفیت سامانه بهداشت و درمان. در حقیقت، اکثر افرادی که از SARS-CoV-2 می‌میرند، دارای پیش شرط خاصی مانند بیماری قلبی عروقی یا سیگار کشیدن هستند (**China CDC 2020**). همچنین احتمال وجود CFR کانب هم وجود دارد. به عنوان مثال، گرایش به شناسایی موارد شدیدتر وجود دارد (انتخاب جانبدارانه) و این منجر به ارزیابی بیش از حد CFR می‌شود. از طرف دیگر، معمولاً فاصله زمانی بین شروع علائم و مرگ وجود دارد، که می‌تواند منجر به ارزیابی پایین CFR در مراحل اولیه ابتلا به بیماری همه گیر شود. حتی در هنگام اصلاح این عوامل، CFR تصویر کاملی را ارائه نمی‌دهد، زیرا بسیاری از موارد که دارای علائم خفیف یا بدون علائم هستند، آزمایش نمی‌شوند. بنابراین، CFR۰ به ارزیابی بالای نرخ تلفات نسبت به افراد آلوده، تمایل دارد، که همه این افراد تست و ثبت نشده اند؛ این نرخ مرگ و میر افراد مبتلا (IFR) نامیده می‌شود. تعداد کل افراد آلوده معمولاً با بررسی یک نمونه تصادفی از آنتی بادی‌های ضد ویروسی تخمین زده می‌شود، که وجود آن آنتی بادی‌ها نشان می‌دهد که بیمار قبلاً آلوده شده بوده است. به دلیل عدم دسترسی گسترده به چنین تست هایی، محققان متوسل به جانشین کردن مجموعه داده‌های تولید شده از طریق آزمایش ابداع خارجی می‌شوند که از کشورهای آلوده به خانه‌های خود باز می‌گردند(**Verity et al. 2020**), یا از طریق مدل‌های اپیدمیولوژیک، تعداد موارد ثبت نشده را تخمین می‌زند (**Li et al. 2020**). این روش‌ها ناگاهی اجمالی به شدت واقعی بیماری را مقدر می سازند.

اندازه انفجار و زمان همانند سازی این ویروس چقدر است؟

دو ویژگی مهم در چرخه زندگی ویروسی وجود دارد: مدت زمان لازم برای تولید یک ویریون عفونی جدید و تعداد ویریون های تولید شده توسط هر سلول میزبان آلوده شده. بازده ویریون های جدید در هر سلول میزبان آلوده برای ویروس های لپتیک مانند آن ویروس هایی که باکتری ها را آلوده می کنند (باکتریوفآژ) به وضوح بیشتری تعریف شده است ، زیرا ویروس ها در داخل سلول تکثیر می شوند و متعاقباً سلول لیز می شود تا انفجاری از ویریون های جدید آزاد شوند. این مقیاس معمولاً "اندازه انفجار" نامیده می شود.ویروس SARS-CoV-2 ویریون های حاصل از آلوده سازی میزبان را با لیز کردن سلول میزبان آزاد نمی‌کند، بلکه آزاد سازی از طریق جوانه زنی پیوسته از غشای سلول میزبان هایی، محققان متوسل به جانشین کردن مجموعه داده‌های تولید شده از طریق آزمایش ابداع خارجی متوسط ویروس های تولید شده توسط یک سلول آلوده را تخمین بزنیم. اندازه گیری زمان تکمیل چرخه تکثیر با اندازه انفجار در داخل بدن بسیار چالش برانگیز است، بنابراین محققان معمولاً برای اندازه گیری این مقادیر به کشت بافت اتکا می کنند. روش های مختلفی برای تخمین این کمیت ها وجود دارد ، اما یک روش معمول و ساده، پویایی رشد "تگ مرحله ای" است. اصل اساسی این روش اطمینان از وقوع تنها یک چرخه تکثیر است. این به طور معمول با آلوده شدن سلول ها با تعداد زیادی ویروس حاصل می شود ، به طوری که هر سلول آلوده شود ، بنا بر این فرصتی برای آلودگی های ثانویه باقی نمی گذارد. با فرض اینکه ویروس به سرعت وارد سلول ها می شود (ما 10 دقیقه را برای SARS-CoV-2 تخمین می زنیم) می توان با اندازه گیری فاصله بین تلقیح (آلوده سازی) و ظهور ویریون های جدید دارون سلولی ، که به عنوان "دوره ظهور" نیز شناخته می شود ، زمان لازم برای تولید نسل بعدی را تخمین زد. مدت زمانی که طول می کشد تا ویریون های جدید از سلول آزاد شود، بخشی از دوره ظهور به حساب نمی آید. طول مدت بین ورود به سلول تا پیدایش اولین ویروسهای خارج سلولی که با "دوره نهفتگی" شناخته می شود، مدت زمان چرخه کامل تکثیر را تخمین می زند. برای تخمین اندازه انفجار می توان منظر به تدا هنگامی‌که تولید ویریون ها اشباع شود و سپس تعداد کل ویریون ها را تقسیم بر تعداد سلول‌های آلوده کرد. در حالی که زمان مورد نیاز برای تکمیل چرخه همانند سازی و هم اندازه انفجار ممکن است به دلیل عواملی چون نوع سلول آلوده یا عملکرد سیستم ایمنی، در میزبان حیوان یا انسان، به میزان قابل توجهی متفاوت باشد، اما این اعداد یک نمایش کمی تقریبی از چرخه زندگی ویروسی در سطح سلولی را ارائه می دهند.

منابع و گزیده ها

توجه کنید که برای 10 تا از 45 پارامترهای مورد استفاده، از داده های کرونا ویروس های دیگر استفاده شده است. ما منظر داده های اندازه گیری این پارامترها برای SARS-CoV-2 هستیم.

اندازه و محتوا

Diameter: (**Zhu et al. 2020**) - *"Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm."*
Volume- Using diameter and assuming the virus is a sphere
Mass: Using the volume and a density of ~ 1 g per mL
Number of surface spikes trimers: (**Neuman et al. 2011**) - *"Our model predicts ~90 spikes per particle."*
Length of surface spikes trimers: (**Zhu et al. 2020**) - *" Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."*
Receptor binding affinity (K_d): (**Walls et al. 2020**) - Walls et al. reports K_d of ≈1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with k_{on} of ≈1.5×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈1.6×10⁻⁴ s⁻¹. (**Wrapp et al. 2020**) - Wrapp et al. reports K_d of ≈15 nM for the spike (Fig.3) and ≈35 nM for the binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with k_{on} of ≈1.9×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈2.8×10⁻³ s⁻¹ for the spike and k_{on} of ≈1.4×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈4.7×10⁻³ s⁻¹ for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the k_{off}.
Membrane (M: 222 aa): (**Neuman et al. 2011**) - *"Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"*
Envelope (E: 75 aa): (**Godet et al. 1992**) - *"Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15- 30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."*
Nucleoprotein (364 aa): (**Neuman et al. 2011**) - *"Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanagh 1983, Escors et al. 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian 1986, Liu and Inglis 1991), giving 730–2200 N molecules per virion."*

ژنوم

Type: (**ViralZone**) +ssRNA "Monopartite, linear **ssRNA(+)** genome"
Genome length: (**Wu et al. 2020**) - Figure 2
Number of genes: (**Wu et al. 2020**) - *"SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)." or* (**Wu et al. 2020**) - *"The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".*
Number of proteins: (**Wu et al. 2020**) - *"By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro*

Incubation period (from infection to symptoms): ([Lauer et al. 2020](#)) - "The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine." and ([Li et al. 2020](#)) - "The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."

Infectious period (partially overlaps latent period): ([Li et al. 2020](#)) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively," and Table 1 and ([He et al. 2020](#)) - We quantify the interval between half the maximal infectiousness from the infectiousness profile in Figure 1b.

Disease duration: ([WHO 2020](#)) - "Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3-6 weeks for patients with severe or critical disease"

Time until diagnosis: ([Xu et al. 2020](#)) - We used data on cases with known symptom onset and case confirmation dates and calculated the median time delay between these two dates.

Case Fatality Rate: ([ECDC geographic distribution of cases from 29/03/2020](#)) - We use data from all countries with more than 50 death cases and calculate the uncorrected raw Case Fatality Rate for each country. The range represents the lowest and highest rates observed.

Infected Fatality Rate: ([Verity et al. 2020](#)) - "We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%,1.33%)" and ([Ferguson et al. 2020](#)) - "The IFR estimates from Verity et al.12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%-1.4%)."

تقدیر و تشکر

We thank Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, and Alexander Zlokapa for productive feedback on this manuscript. Figure created using Biorende

cleaves three sites at 181–182, 818–819, and 2763–2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."

Evolution rate: ([Kovama et al. 2020](#)) - "Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions $\times 10^{-3}$ / site / year (10-16)." Recent unpublished [evidence](#) also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.

Mutation rate: ([Sanjuan et al. 2010](#)) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is $\mu_{mhc} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$."

Genome similarity: For all species except pangolin: ([Wu et al. 2020](#)) - "After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 ([Fig. 1A](#)). Moreover, as shown in [Fig. 1B](#), Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2." For pangolin: ([Zhang et al. 2020](#)) - Figure 3

زمان همانندسازی

Virion entry into cell: ([Schneider et al. 2012](#)) - "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and ([Ng et al. 2003](#)) - "Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). ... The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"

Eclipse period: ([Schneider et al. 2012](#)) - "SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)." and ([Harcourt et al. 2020](#)) - Figure 4 shows virions are released after 12-36 hrs but because this is multi-step growth this represents an upper bound for the replication cycle.

Burst size: ([Hirano et al. 1976](#)) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about $6-7 \times 10^2$ plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

سلول های میزبان

Type: ([Shieh et al. 2005](#)) - "Immunohistochemical and [in situ hybridization](#) assays demonstrated evidence of [SARS-associated coronavirus](#) (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in [alveolar macrophages](#) in the lung." and ([Walls et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells" and ([Rockx et al. 2020](#)) - "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity....In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (Fig. 2I)."

Type I and Type II pneumocyte and alveolar macrophage cell number: ([Crapo et al. 1982](#)) - Table 4 and ([Stone et al. 1992](#)) - Table 5

Epithelial cells in mucous gland cell number and volume: ([ICRP 1975](#)) - surface area of nasal cavity, ([Tos & Mogensen 1976](#)) and ([Tos & Mogensen 1977](#)) - mucous gland density, ([Widdicombe 2019](#)) - mucous gland volume, ([Ordoñez et al. 2001](#)) and ([Mercer et al. 1994](#)) - mucous cell volume. We divide the mucous gland volume by the mucous cell volume to arrive at the total number of mucous cells in a mucous gland. We multiply the surface density of mucous glands by the surface area of the nasal cavity to arrive at the total number of mucous glands, and then multiply the total number of mucous glands by the number of mucous cells per mucous gland.

Type II pneumocyte volume: ([Fehrenbach et al. 1995](#)) - "Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of $763 \pm 64 \mu\text{m}^3$ "

Alveolar macrophage volume: ([Crapo et al. 1982](#)) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of $2,491 \mu\text{m}^3$ "

غلظت

Nasopharynx, Throat, Stool, and Sputum: ([Woelfel et al. 2020](#)) - Figure 2. and ([Kim et al. 2020](#)) - Figure 1 and ([Pan et al. 2020](#)) - Figure. We took the maximal viral load for each patient in nasopharyngeal swabs, throat swabs, stool or in sputum.

پاسخ آنتی بادی - تبدیل سرمی

Seroconversion time (time period until a specific antibody becomes detectable in the blood): ([Zhao et al. 2020](#)) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG, with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively" and ([To et al. 2020](#)) - "For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)"

Maintenance of antibody response to virus: ([Wu et al. 2007](#)) - "Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G-positive percentage and titers occurred in the third year."

پایداری محیطی ویروس

Half life on surfaces: ([van Doremalen et al. 2020](#)) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from $\sim 10^4$ to ~ 10 TCID₅₀/L⁻¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10^4 to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

RNA stability on surfaces: ([Moriarty et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

"شاخصه" پیشرفت آلودگی در یک بیمار

Basic reproductive number, R₀: ([Li et al. 2020](#)) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e—equivalent to the basic reproductive number (R₀) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and ([Park et al. 2020](#)) - "Our estimated R₀ from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."

Latent period (from infection to being able to transmit): ([Li et al. 2020](#)) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and ([He et al. 2020](#)) - We use the time it takes the infectiousness to reach half its peak, which happens two days before symptom onset based on Figure 1b. As symptoms arise after 5 days (see incubation period), this means the latent period is about 3 days.