

SARS-CoV-2 (COVID-19) in getallen

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, y 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

*Corresponderende auteur: ron.milo@weizmann.ac.il.

Opmerkingen zijn welkom; dit artikel wordt voortdurend bijgewerkt op: <https://bit.ly/2WOeN64>

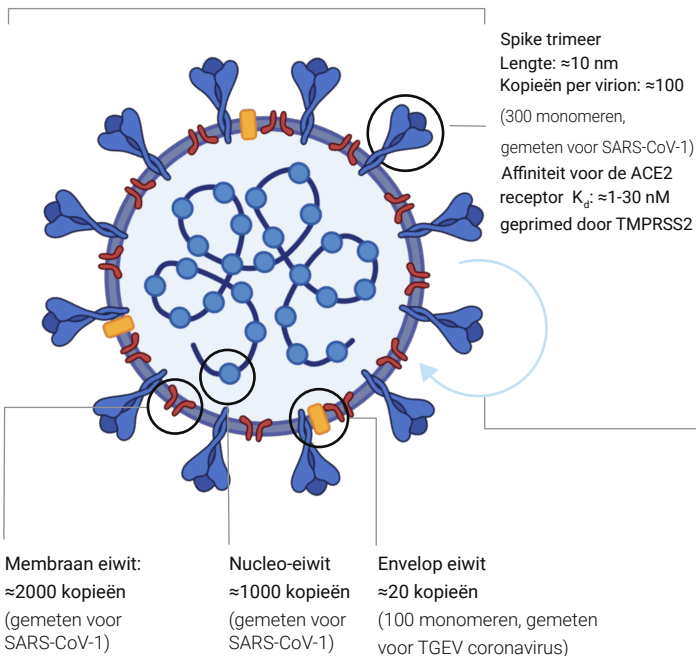
gepubliceerd op eLife op 31 maart 2020
<https://elifesciences.org/articles/57309>

Grootte & Inhoud

Diameter: ≈ 100 nm

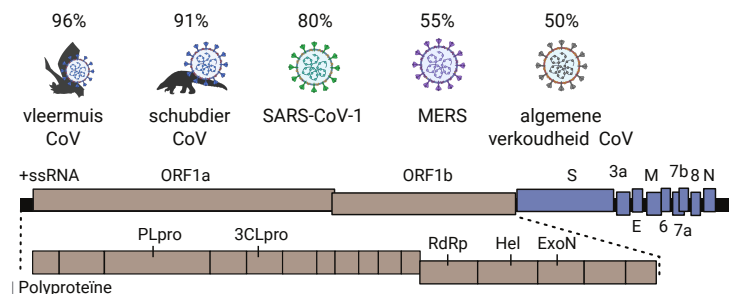
Volume: $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$

Massa: $\sim 10^3 \text{ MDa} \approx 1 \text{ fg}$



Genoom

Nucleotide overeenkomst vergeleken met SARS-CoV-2



Lengte van het genoom: $\approx 30\text{kb}$; β -coronavirus met 10-14 ORF (24-27 eiwitten)

Evolutiesnelheid: $\sim 10^{-3} \text{ nt}^{-1} \text{ jaar}^{-1}$ (gemeten voor SARS-CoV-1)

Mutatiesnelheid: $\sim 10^{-6} \text{ nt}^{-1} \text{ cyclus}^{-1}$ (gemeten voor MHV coronavirus)

Replicatietijd

In weefselweek

Virion toegang tot de cel: ~ 10 min (gemeten voor SARS-CoV-1)

Eclips fase: ~ 10 uur (tijd om extracellulaire virionen te genereren)

Burst size: $\sim 10^3$ virionen (gemeten voor MHV coronavirus)

Gastheercellen

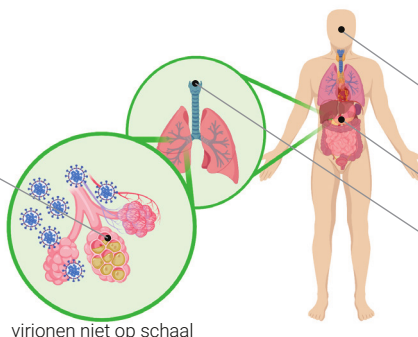
(voorlopige lijst; aantal cellen per persoon)

Type I en Type II pneumocyten ($\sim 10^{11}$ cellen)

Alveolaire macrofagen ($\sim 10^{10}$ cellen)

Slijmvliescellen in de neusholte ($\sim 10^9$ cellen)

Volume van de gastheercel: $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^3 \text{ fL}$



Concentratie

maximaal waargenomen waarden na diagnose
(Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)

Nasopharynx: 10^6-10^9 RNAs/uitstrijkje

Keel: 10^4-10^8 RNAs/uitstrijkje

Ontlasting: 10^4-10^8 RNAs/g

Sputum: 10^6-10^{11} RNAs/mL

RNA hoeveelheden kunnen het aantal besmettelijke virionen aanzienlijk overschatten

Antilichaamrespons - Seroconversie

Antilichamen verschijnen in het bloed na:

$\approx 10-20$ dagen

Behoud van antilichaamrespons:

$\approx 2-3$ jaar (gemeten voor SARS-CoV-1)

Stabiliteit van het virus in de omgeving

Relevantie voor persoonlijke veiligheid is nog onduidelijk

	halfwaardetijd	tijd om 1000-voudig te vervallen
Aerosolen:	≈ 1 uur	$\approx 4-24$ uur
Oppervlakten:	$\approx 1-7$ uur	$\approx 4-96$ uur
ex. bijv. plastic, Karton en metalen	(van Doremalen et al. 2020)	

Gebaseerd op het kwantificeren van besmettelijke virionen. Getest bij 21-23 °C en een relatieve vochtigheid van 40-65%. Getallen variëren voor omstandigheden en type oppervlakten (Otter et al. 2016).
Viraal RNA is zelfs na enkele weken waargenomen op oppervlakten (Moriarty et al. 2020).

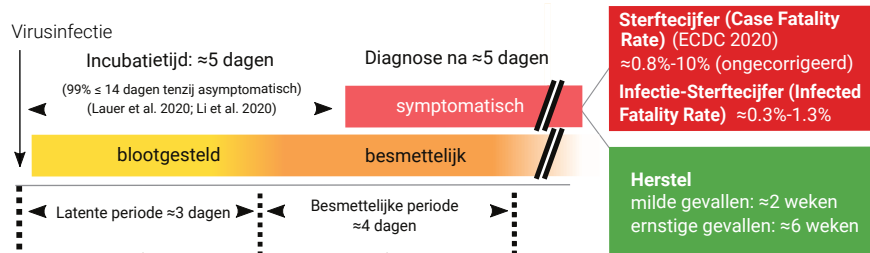
Let op het verschil in notatie tussen het symbool $\approx$, dat "ongeveer" aangeeft en duidt de nauwkeurigheid aan binnen een factor 2, en het symbool $\sim$, dat een "orde van grootte" of nauwkeurigheid aangeeft binnen een factor 10.

"Karakteristieke" progressie van de infectie in een enkele patiënt

Basaal reproductiegetal, R_0 : typisch 2-4

maar varieert verder in de tijd en ruimte (Li et al. 2020; Park et al. 2020)

(aantal nieuwe gevallen dat rechtstreeks uit één geval wordt gegenereerd)



Interindividuele variabiliteit is aanzienlijk en niet goed gekarakteriseerd. Deze schattingen zijn op basis van parameter benaderingen van de mediaan van de Chinese bevolking en beschrijven deze variabiliteit niet (Li et al. 2020; He et al. 2020).

SARS-CoV-2 (COVID-19) in getallen

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, en Ron Milo¹

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

⁴Chan Zuckerberg Biohub, 499 Illinois Street, SF CA 94158, USA

Samenvatting

De huidige SARS-CoV-2-pandemie is een confronterende herinnering aan het feit dat de verspreiding van een virus een verhaal is van getallen. Zowel voor een enkele infectie in een menselijke gastheer of voor een golf van infecties over continenten. Dit overzicht is bedoeld om kerngetallen die we momenteel hebben grafisch weer te geven. Ze kunnen ons helpen om het virus dat onze huidige wereldwijde crisis veroorzaakt te begrijpen. De discussie focust zich op twee brede thema's: 1) de biologie van het virus zelf en 2) de kenmerken van de infectie in een enkele menselijke gastheer. Onze samenvatting van één pagina bevat de kerngetallen met betrekking tot SARS-CoV-2, voornamelijk gebaseerd op intercollegiaal getoetste wetenschappelijke literatuur. De getallen die in deze grafische samenvatting gerapporteerd worden, zijn onderbouwd door de hier onderstaande referenties. Lezers wordt dringend verzocht te onthouden dat er nog veel onzekerheid bestaat en dat de kennis over deze pandemie en het virus dat deze veroorzaakt snel evolueert. In de onderstaande paragrafen geven we "back of the envelope" berekeningen die kunnen worden verkregen door het kennen van enkele sleutelgetallen en het gebruik van kwantitatieve logica. Deze berekeningen zijn bedoeld om onze intuïtie te verbeteren door middel van een 'sanity check', maar zijn geen vervanging voor gedetailleerde epidemiologische studies.

1. Hoe lang duurt het voordat de infectie zich van één geïnfecteerd persoon naar één miljoen geïnfecteerde mensen verspreid?

Als iedereen zich normaal zou blijven gedragen, hoe lang zal het dan duren voordat de pandemie zich van één persoon naar één miljoen geïnfecteerde slachtoffers verspreid? Het basaal reproductiegetal, R_0 , suggereert dat elke infectie direct 2-4 extra infecties oplevert wanneer tegenmaatregelen, zoals sociale afstand ('social distancing') afwezig zijn. Zodra één persoon geïnfecteerd is, duurt het een periode die bekend staat als de latente tijd voordat hij het virus kan overdragen. De beste huidige schatting van de mediane latente tijd is ≈ 3 dagen gevolgd door ≈ 4 dagen van bijna maximale besmettelijkheid ([Li et al. 2020](#), [He et al. 2020](#)).

De exacte duur varieert van persoon tot persoon. Sommige personen zijn veel langer besmettelijk. Bij een R_0 van ≈ 4 verviervoudigt het aantal gevallen elke ≈ 7 dagen of verdubbelt elke ≈ 3 dagen. 1000-voudige groei (van één geval tot 10^3 gevallen) vereist 10 verdubbelingen, aangezien $2^{10} \approx 10^3$; 3 dagen $\times$ 10 verdubbelingen = 30 dagen of anders gezegd ongeveer een maand. We verwachten dus $\approx 1000\times$ groei in één maand, een miljoen keer (10^6) in twee maanden en een miljard keer (10^9) in drie maanden. Deze berekening is sterk vereenvoudigd, omdat de effecten van "super-spreaders", groepsimmuniteit en onvolledige tests worden genegeerd. Tegelijkertijd benadrukken deze cijfers dat virussen zich in een verbijsterend tempo kunnen verspreiden wanneer er geen tegenmaatregelen worden genomen.

Dit illustreert waarom het van cruciaal belang is om de verspreiding van het virus te beperken door social distancing. Zie de sectie "Definities", voor een uitgebreidere uitleg van de betekenis van R_0 , de latente en besmettelijke perioden, evenals verschillende beperkingen.

2. Wat is het effect van 'social distancing'?

Een sterk vereenvoudigd kwantitatief voorbeeld kan helpen om de noodzaak van social distancing te verduidelijken. Stel dat u besmet bent en dat u in de loop van een dag tijdens het werken, pendelen, socializen en boodschappen doen 50 mensen tegenkomt. Om de getallen af te ronden, gaan we verder uit van een kans van 2% om het virus tijdens elk van deze ontmoetingen over te dragen. Zodoende kunt u waarschijnlijk elke dag 1 nieuw persoon besmetten.

Als u 4 dagen besmettelijk bent, zult u bij gebrek aan social distancing gemiddeld 4 anderen infecteren, wat aan de hoge kant van de R_0 -waarden is voor SARS-CoV-2. Als u in plaats daarvan elke dag 5 mensen ziet (bij voorkeur minder) vanwege social distancing, dan infecteert u slechts 0,1 mensen per dag, of 0,4 mensen, voordat u minder besmettelijk wordt. Het gewenste effect van social distancing is dat elke huidige infectie < 1 nieuwe infecties veroorzaakt. Een effectief reproductiegetal (R_e) kleiner dan 1 zorgt ervoor dat het aantal infecties uiteindelijk afneemt. Het is van cruciaal belang om snel $R_e < 1$ te bereiken. Dat is makkelijker dan R_e tot nul te brengen door middel van publieke maatregelen.

3. Waarom is de quarantaineperiode twee weken?

De periode van infectie tot symptomen wordt de incubatietijd genoemd. De mediane SARS-CoV-2-incubatieperiode wordt op ongeveer 5 dagen geschat ([Lauer et al. 2020](#)). Toch is er veel variatie tussen personen. Ongeveer 99% van de geïnfecteerden die symptomen vertonen, zullen ze vóór dag 14 ondervinden. Dat verklaart de quarantaineperiode van twee weken. Het is belangrijk om te vermijden dat deze analyse geïnfecteerde mensen negeert die nooit symptomen vertonen. Aangezien asymptomatische personen meestal niet worden getest, is het nog steeds niet duidelijk hoeveel van dergelijke gevallen er zijn of hoe lang asymptomatische personen besmettelijk blijven.

4. Hoe houden N95 maskers SARS-CoV-2 tegen?

N95-maskers zijn ontworpen om meer dan 95% van alle deeltjes met een diameter van ten minste 0,3 micron (μm) te verwijderen ([NIOSH 42 CFR Part 84](#)).

Op basis van metingen die de deeltjesfiltratie-efficiëntie van N95-maskers bepalen blijkt dat N95-maskers $\approx 99,8\%$ van de deeltjes met een diameter van $\sim 0,1 \mu\text{m}$ kunnen filteren ([Regnadasamy et al. 2017](#)). SARS-CoV-2 is een virus met envelop van $\sim 0,1 \mu\text{m}$ in diameter. N95-maskers zijn dus in staat om de meeste virions te filteren, maar ze doen meer dan dat. Hoe kan dat? Virussen worden vaak overgedragen via

ademhalingsdruppels die worden geproduceerd door hoesten en niezen.

Ademhalingsdruppels kunnen grofweg verdeeld worden in twee categorieën. Grote druppeltjes ($> 5 \mu\text{m}$ in diameter) die snel op de grond vallen en dus alleen over korte afstanden worden overgedragen, en kleine druppeltjes ($\leq 5 \mu\text{m}$ in diameter).

Kleine druppeltjes kunnen verdampen tot "druppelkernen" die gedurende langere tijd in de lucht blijven hangen en kunnen worden ingeademd. Sommige virussen, zoals mazelen, kunnen worden overgedragen door druppelkernen ([Tellier et al. 2019](#)). Op dit moment is er geen direct bewijs dat SARS-CoV-2-transmissie middels druppelkernen plaatsvindt. In plaats daarvan wordt aangenomen dat grotere druppels de belangrijkste vector zijn voor SARS-CoV-2-transmissie. Meestal door zich te nestelen op oppervlakken die worden aangeraakt en door handen worden getransporteerd op slijmvliezen zoals de ogen, neus en mond ([CDC 2020](#)). De karakteristieke diameter van grote niesdruppels is $\sim 100 \mu\text{m}$ ([Han J. R. Soc. Interface 2013](#)), terwijl de diameter van druppelkernen die door hoesten geproduceerd zijn in de orde van grootte van $\sim 1 \mu\text{m}$ ligt ([Yang et al 2007](#)). Daarom beschermen N95-maskers waarschijnlijk tegen verschillende vormen van virale overdracht.

5. Hoe vergelijkbaar is SARS-CoV-2 met de gewone verkoudheids- en griepvirussen?

SARS-CoV-2 is een beta-coronavirus waarvan het genoom een enkele ≈ 30 kb RNA-streng is. De griep wordt veroorzaakt door een geheel andere familie van RNA-virussen die griepvirussen worden genoemd. Griepvirussen hebben kleinere genomen (≈ 14 kb) die zijn gecodeerd in 8 verschillende RNA-strengen. Bovendien infecteren ze menselijke cellen op een andere manier dan coronavirussen. De "gewone verkoudheid" wordt veroorzaakt door een verscheidenheid aan virussen, waaronder enkele coronavirussen en rhinovirussen. Coronavirussen die een verkoudheid veroorzaken (bijvoorbeeld OC43- en 229E-stammen) lijken vrij veel op SARS-CoV-2 in genomelengte (binnen 10%) en in geninhoud, maar verschillen van SARS-CoV-2 in RNA-sequentie ($\approx 50\%$ nucleotide-identiteit) en in ernst van de infectie. Een interessant facet van coronavirussen is dat ze de grootste genomen hebben van alle bekende RNA-virussen (≈ 30 kb). Deze grote genomen leiden ertoe dat onderzoekers vermoedden dat er een "proefleesmechanisme" was om de mutatiesnelheid te verminderen en het genoom te stabiliseren. Coronavirussen hebben inderdaad een proeflezende exonuclease genaamd ExoN, wat hun zeer lage mutatiesnelheden verklaart ($\sim 10^{-6}$ per genomelocatie per cyclus) in vergelijking met influenza ($\approx 3 \times 10^{-5}$ per genomelocatie per cyclus ([Sanjuan et al. 2010](#))). Deze relatief lage mutatiesnelheid zal van belang zijn voor toekomstige studies die de snelheid voorspellen waarmee coronavirussen onze immunisatie-pogingen kunnen omzeilen.

6. Hoeveel is er bekend over het SARS-CoV-2 genoom en proteoom?

SARS-CoV-2 heeft een positief enkelstrengs RNA-genoom dat codeert voor 10 genen die uiteindelijk 26 eiwitten produceren volgens een NCBI-annotatie ([NC 045512](#)). Hoe komt het dat slechts 10 genen coderen voor > 20 eiwitten? Eén lang gen, orf1ab, codeert voor een polyproteïne dat in 16 eiwitten wordt gesplitst door proteasen die zelf ook deel uitmaken van het polyproteïne. Bovendien codeert het polyproteïne voor een RNA-polymerase en bijbehorende factoren om het genoom, een proeflezende exonuclease en verschillende andere niet-structurele eiwitten te kopiëren. De overige genen coderen voornamelijk voor structurele componenten van het virus: (i) het spike eiwit dat aan de verwante receptor bindt van een menselijke of dierlijke cel; (ii) een nucleo-eiwit dat het genoom verpakt; en (iii) twee membraangebonden eiwitten. Hoewel veel huidig onderzoek gericht is op het begrijpen van de rol van "accessory" eiwitten in de virale levenscyclus, denken we dat het momenteel mogelijk is om duidelijke biochemische of structurele functies toe te schrijven aan ongeveer de helft van de SARS-CoV-2-genproducten.

7. Wat kunnen we leren van de mutatiesnelheid van het virus?

Bij het bestuderen van de virale evolutie gebruiken onderzoekers in het algemeen twee metingen die de snelheid van de veranderingen in het genoom beschrijven. De eerste is de evolutionaire snelheid. Deze wordt gedefinieerd als het gemiddelde aantal mutaties dat per jaar in stammen van het virus worden vastgezet. De

evolutiesnelheid wordt uitgedrukt in eenheden van mutaties per genoom locatie per jaar. De tweede meting is de mutatiesnelheid, het aantal mutaties per genoom locatie per replicatiecyclus. Hoe kunnen we deze twee waarden met elkaar in verband brengen?

Beschouw een enkele genoom locatie aan het einde van een jaar. De enige meting van een mutatiesnelheid in een β -coronavirus suggereert dat op deze locatie $\sim 10^6$ mutaties zullen accumuleren in elke replicatieronde. Elke replicatieronde duurt ~ 10 uur, en dus zijn er 10^3 cycli per jaar. Door de mutatiesnelheid te vermenigvuldigen met het aantal replicaties en de potentiële effecten van evolutionaire selectie en drift te negeren, komen we uit op 10^3 mutaties per genoom locatie per jaar. Dat is consistent met de evolutiesnelheid die bepaald is op basis van gesequencete coronavirus genomen. Omdat onze schatting consistent is met de eerder gemeten snelheid, concluderen we dat het virus bijna continue replicatie ondergaat in het wild, en constant nieuwe mutaties genereert die zich in de loop van het jaar accumuleren. Met onze kennis van de mutatiesnelheid kunnen we ook conclusies trekken over afzonderlijke infecties. Omdat de mutatiesnelheid bijvoorbeeld $\sim 10^6$ mutaties / genoom locatie / cyclus is en een milliliter sputum meer dan 10^7 virale RNA's kan bevatten, leiden we af dat elke genoom locatie in dergelijke monsters meer dan eens wordt gemuteerd.

8. Hoe stabiel en besmettelijk is het virion op oppervlakken?

SARS-CoV-2 RNA is enkele weken nadat het voor het laatst is aangeraakt op verschillende oppervlakken gedetecteerd (Moriarty et al. 2020). In de sectie ‘definities’ verduidelijken we het verschil tussen het detecteren van viraal RNA en actief virus. De kans op menselijke infectie door een dergelijke blootstelling is nog niet gekarakteriseerd, aangezien het lastig is om experimenten te doen die dit kunnen vaststellen. Desalniettemin moet men voorzichtig zijn en beschermende maatregelen nemen. We schatten dat een ongediagnosticeerd besmettelijke persoon tientallen keren oppervlakken aanraakt tijdens de besmettelijke periode. Deze oppervlakken zullen vervolgens door honderden andere mensen worden aangeraakt. Uit het basaal reproductiegetal $R_0 \approx 2-4$ kunnen we afleiden dat niet iedereen die die oppervlakken aanraakt, besmet zal raken. Echter zijn meer studies nodig om een betere risico inschatting te maken van het oplopen van infecties door het aanraken van oppervlakken.

Woordenlijst

Klinische metingen

Incubatietijd: tijd tussen blootstelling aan het virus en symptomen.

Seroconversie: tijd tussen blootstelling aan het virus en een detecteerbare antilichaamrespons.

Epidemiologische gevolgtrekkingen

R_0 : het gemiddelde aantal gevallen dat rechtstreeks wordt veroorzaakt door een individuele infectie.

Latente periode: tijd tussen blootstelling en het besmettelijk worden.

Besmettelijke periode: tijd gedurende welke een individu besmettelijk is.

Interval van half-maximale besmettelijkheid: het tijdsinterval waarin de kans op virale transmissie groter is dan de helft van de maximale besmettelijkheid. Dit interval is vergelijkbaar met de besmettelijke periode, maar is ook van toepassing in gevallen waarin de kans op infectie niet uniform is in de tijd.

Virale soorten

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Een β -coronavirus dat de huidige COVID-19-uitbraak veroorzaakt.

SARS-CoV-1: β -coronavirus die de SARS-uitbraak in China in 2002 veroorzaakte.

MERS: een β -coronavirus dat in 2012 in Jordanië de uitbraak van het Middle East Respiratory Syndrome veroorzaakte.

MHV: Murine herpes virus, een model β -coronavirus waar veel laboratoriumonderzoek naar gedaan is.

TGEV: Transmissible gastroenteritis virus, een model α -coronavirus dat varkens infecteert.

229E en OC43: twee coronavirusstammen (respectievelijk α - en β -) die een aantal verkoudheden veroorzaken.

Virale Levenscyclus

Eclips fase: tijd tussen het intreden van het virus en het optreden van intracellulaire virionen.

Latente periode (op cellulair niveau): tijd tussen het intreden van het virus en het optreden van extracellulaire virionen. Niet te verwarren met de hieronder beschreven epidemiologische latente periode.

Burst size: het aantal virionen dat tijdens een infectie van een enkele cel wordt geproduceerd. Correcter is de "virale opbrengst per cel" voor niet-lytische virussen zoals SARS-CoV-2.

Virion: een virusdeeltje.

Polyproteïne: een lang eiwit dat wordt gesplitst in een aantal verschillende eiwitten. Anders dan een polypeptide, een lineaire keten van aminozuren die een eiwit vormen.

Menselijke Biologie

Alveolaire macrofaag: immuuncellen in de long die vreemd materiaal opslokken zoals stofdeeltjes en microben ("professionele fagocyten")

Pneumocyten: de niet-immuuncellen in de long.

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2, receptor op het oppervlak van zoogdiercellen die SARS-CoV-2 bindt.

TMPRSS2: Transmembrane protease, serine 2, een membraan gebonden serine protease van zoogdieren dat de virale spike-trimeer afsplitst nadat het ACE2 bindt, en een fusiepeptide onthult dat membraanfusie en de daaropvolgende injectie van viraal DNA in het cytoplasma van de gastheer mogelijk maakt.

Nasopharynx: de ruimte boven het zachte gehemelte aan de achterkant van de neus die de neus met de mond verbindt

Notatie

Let op het verschil in notatie tussen het symbool $\approx$, dat "ongeveer" aangeeft en duidt de nauwkeurigheid aan binnen een factor 2, en het symbool $\sim$, dat de "orde van grootte" of nauwkeurigheid aangeeft binnen een factor 10.

Meer over definities en meetmethoden

Wat zijn de betekenissen van R_0 , “latente periode” en “besmettelijke periode”?

Het basaal reproductiegetal, R_0 , schat het gemiddelde aantal nieuwe infecties dat rechtstreeks door één enkele besmettelijke persoon wordt gegenereerd. Het 0-onderschrift geeft aan dat dit verwijst naar het vroege stadium van een epidemie, wanneer iedereen in de regio vatbaar is (d.w.z. er is geen immuniteit) en er geen tegenmaatregelen zijn genomen. Omdat de geografie en cultuur van invloed zijn op het aantal mensen dat we dagelijks tegenkomen, hoeveel we ze aanraken en voedsel met ze delen, kunnen R_0 -schattingen per land verschillen. Omdat de R_0 wordt gedefinieerd tijdens het uitblijven van tegenmaatregelen en immuniteit, kunnen we meestal alleen de effectieve R (R_e) beoordelen. Aan het begin van een epidemie, vóór eventuele tegenmaatregelen, $R_e \approx R_0$. Het duurt enkele dagen voordat een pas besmet persoon zelf besmettelijk wordt. Deze 'latente periode' wordt meestal gevolgd door enkele dagen besmettelijkheid die de 'besmettelijke periode' wordt genoemd. Het is belangrijk om te benadrukken dat de gerapporteerde waarden voor al deze parameters populatiegemiddelden zijn. Deze populatiegemiddelden zijn afgeleid uit epidemiologische modellen op basis van getelde geïnfecteerde, symptomatische en stervende patiënten. Omdat het testen altijd onvolledig is, de modellen niet perfect zijn en de gegevens per locatie verschillen, is er een aanzienlijke onzekerheid over de gerapporteerde waarden. Bovendien beschrijven deze mediaan of gemiddelde waarden op basis van de beste fit van het model geen variatie van persoon tot persoon. Bijvoorbeeld, viraal RNA was detecteerbaar bij patiënten met gematigde symptomen gedurende > 1 week na het begin van de symptomen en meer dan 2 weken bij patiënten met ernstige symptomen (ECDC 2020). Hoewel detecteerbaar RNA niet hetzelfde is als actief virus, vraagt dit bewijs om voorzichtigheid bij het gebruik van onzekere, gemiddelde parameters om een pandemie te beschrijven. Waarom worden er dan geen gedetailleerde distributies van deze parameters gepubliceerd? De directe meting van latente en besmettelijk perioden op individueel niveau is buitengewoon lastig, omdat het nauwkeurig identificeren van het precieze tijdstip van infectie meestal erg moeilijk is.

Wat is het verschil tussen het meten van viraal RNA en het meten van besmettelijke virussen?

Voor de diagnose en kwantificering van virussen worden verschillende methodologieën gebruikt. Een gebruikelijke aanpak is het kwantificeren van de hoeveelheid viraal RNA in een bepaald omgevingsmonster (bijv. van een oppervlak) of klinisch monster (bijv. sputum) via kwantitatieve reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR). Deze methode meet het aantal kopieën viraal RNA in een monster. Echter betekent de aanwezigheid van viraal RNA niet noodzakelijkerwijs dat er infectieuze virionen aanwezig zijn. Virionen kunnen defect zijn (bijvoorbeeld door mutatie) of kunnen uitgeschakeld zijn door omgevingsomstandigheden. Om de concentratie van infectieuze virussen te bepalen, meten onderzoekers doorgaans de "50% weefselweek infectieuze dosis" (50% tissue-culture infectious dose = TCID₅₀). Voor het meten van TCID₅₀ worden replica culturen met gevoelige cellen in contact gebracht met verdunningen van het virus. TCID₅₀ is gedefinieerd als de virus concentratie waarbij de helft van de replica schalen geïnfecteerd raken. De virale hoeveelheden die gerapporteerd worden voor TCID₅₀ zijn doorgaans lager dan voor RT-qPCR metingen. Dat kan verklaren waarom studies die op RNA-metingen gebaseerd zijn (Moriarty et al. 2020) de persistentie van viraal RNA op oppervlakken gedurende een veel langere periode rapporteren dan studies die gebaseerd zijn op TCID₅₀ metingen (van Doremalen et al. 2020). Het is belangrijk om dit verschil mee te nemen bij het interpreteren van gegevens over ‘viral loads’. Dit is bijvoorbeeld relevant bij het analyseren van een rapport dat viraal RNA meet in ontlastingsmonsters van patiënten gedurende enkele dagen na herstel (We et al. 2020). Desalniettemin kan voor veel virussen zelfs een kleine dosis virionen tot infectie leiden. Voor een algemene verkoudheid is bijvoorbeeld $\sim 0,1$ TCID₅₀ voldoende om de helft van de blootgestelde mensen te infecteren (Couch et al. 1966).

Wat is het verschil tussen het sterftecijfer en het sterftecijfer van de infectie?

Wereldwijd stromen statistieken binnen over nieuwe infecties en dodelijke slachtoffers. Ze geven verschillende inzichten met betrekking tot de ernst en de voortgang van de pandemie. Er wordt veel energie in het kwantificeren gestoken, omdat het voor de beleidsvorming van cruciaal belang om de ernst van de pandemie te beoordelen. De meest gebruikelijke maat voor de ernst van een ziekte is het sterftecijfer. Een vaak gerapporteerde maatstaf is de Case Fatality Rate (CFR), het percentage dodelijke slachtoffers ten opzichte van het totale aantal gediagnosticeerde gevallen. De CFR die in verschillende landen wordt gerapporteerd,

varieert aanzienlijk, van 0,3% tot ongeveer 10%. Verschillende belangrijke factoren zijn van invloed op de CFR.

Ten eerste verschillen demografische parameters en gebruiken die samenhangen met een verhoogd of verlaagd risico tussen samenlevingen. Bijvoorbeeld het percentage rokers, de gemiddelde leeftijd van de bevolking en de capaciteit van de gezondheidszorg. De meerderheid van de mensen die aan SARS-CoV-2 sterven heeft een reeds bestaande aandoening zoals hart- en vaatziekten of rookt ([China CDC 2020](#)).

Er is ook potentie om de CFR verkeerd in te schatten. Bijvoorbeeld de neiging om ernstige gevallen te identificeren (selectiebias) leidt tot het overschatten van de CFR.

Aan de andere kant is er meestal een vertraging tussen het begin van de symptomen en de dood, wat kan leiden tot een onderschatting van de CFR in het vroege stadium van een epidemie. Zelfs als voor deze factoren gecorrigeerd wordt geeft de CFR geen volledig beeld, omdat veel gevallen met milde of geen symptomen niet worden getest.

De CFR zal daarom de neiging hebben het aantal dodelijke slachtoffers per geïnfecteerde persoon te overschatten, genaamd het infectie-sterftecijfer of Infection Fatality Rate (IFR). Een schatting van het totale aantal geïnfecteerde mensen wordt meestal gemaakt met behulp van een willekeurige steekproef waarbij getest wordt op antivirale antilichamen. De aanwezigheid van antilichamen geeft aan dat de patiënt geïnfecteerd was. Op het moment dat we dit schrijven zijn dergelijke testen nog niet algemeen beschikbaar. Als alternatief gebruiken onderzoekers datasets die zijn verkregen door het testen van buitenlandse burgers die naar huis terugkeren uit geïnfecteerde landen ([Verity et al. 2020](#)), of epidemiologische modellen die het aantal ongedocumenteerde gevallen schatten ([Li et al. 2020](#)). Deze methoden geven een eerste glimp van de ware ernst van de ziekte.

Wat is de burst size en replicatietijd van het virus?

Twee belangrijke kenmerken van de virale levenscyclus zijn de tijd die nodig is om nieuwe infectieuze virionen te produceren en het aantal virionen dat elke geïnfecteerde cel produceert. De hoeveelheid nieuwe virionen per geïnfecteerde cel is duidelijker gedefinieerd in lytische virussen, zoals bij virussen die bacteriën infecteren (bacteriofagen). Lytische virussen vermenigvuldigen zich binnen de cel waarna ze de cel lyseren om een "burst" van nakomelingen vrij te laten. Dit wordt de "burst-size" genoemd. SARS-CoV-2 geeft zijn nakomelingen niet vrij door de cel te lyseren, maar door het continu afsnoeren van virionen ([Park et al. 2020](#)). Hoewel er geen werkelijke 'burst' is, kunnen we toch het gemiddelde aantal virionen dat door een enkele geïnfecteerde cel wordt geproduceerd schatten. Omdat het erg moeilijk is om de tijd van een *in vivo* replicatiecyclus te meten, proberen onderzoekers die waarden via weefselkweken te bepalen.

Een eenvoudige manier om het aantal virionen in te schatten is het gebruiken van 'éénstaps' groeidynamiek. Het belangrijkste principe van deze methode is ervoor te zorgen dat er slechts één replicatiecyclus plaatsvindt.

Dit wordt meestal bereikt door de cellen te infecteren met een groot aantal virionen, zodat elke cel geïnfecteerd raakt en waardoor er geen kans is op secundaire infecties.

Vervolgens gaan wordt ervan uitgegaan dat het virus de cellen snel binnenkomen (we schatten 10 minuten voor SARS-CoV-2). De tijd die nodig is om virale nakomelingen te produceren kan worden geschat door de vertraging tussen inoculatie en het verschijnen van nieuwe intracellulaire virionen te meten, ook bekend als de "eclips fase".

Deze eclips fase houdt echter geen rekening met de tijd die nodig is om nieuwe virionen uit de cel los te maken.

De "latente periode" (niet te verwarren met de epidemiologische latente periode, zie Woordenlijst) schat de duur van de volledige replicatiecyclus en is de tijd vanaf het binnendringen van cellen tot het verschijnen van de eerste extracellulaire virussen. De burst size kan worden geschat door te wachten tot de virionen productie verzadigd is en vervolgens de totale virionen opbrengst te delen door het aantal geïnfecteerde cellen. Zowel de tijd om een replicatiecyclus te voltooien als de burst size kunnen aanzienlijk variëren bij een dierlijke gastheer, door factoren zoals het type geïnfecteerde cel of de werking van het immuunsysteem. Desalniettemin geven deze cijfers ons een kwantitatieve benadering van de virale levenscyclus op cellulair niveau.

Referenties en uittreksels

Voor ongeveer 10 van de 45 parameters zijn de literatuurwaarden afkomstig van andere coronavirussen. We wachten nog op overeenkomstige metingen voor SARS-CoV-2.

Grootte & Volume

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 **Massa:** Using the volume and a density of ~ 1 g per mL **Aantal spike trimeren:** ([Neuman et al. 2011](#)) - "Our model predicts ~90 spikes per particle." **Lengte of oppervlak spike trimeren:** ([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 bindingsaffiniteit (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}. **Membraan (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)." **Nucleo-eiwit (364 aa):** ([Neuman et al. 2011](#)) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N ([Cavanaugh, 1983](#); [Escors et al., 2001b](#)) to 1M:1N ([Hogue and Brian, 1986](#); [Liu and Inglis, 1991](#)), giving 730–2200 N molecules per virion."

Genoom

Type: ([ViralZone](#)) +ssRNA "Monopartite, linear [ssRNA\(+\) genome](#)" **Genoom lengte:** ([Wu et al. 2020](#)) - Figure 2 **Aantal genen:** ([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". **Aantal eiwitten:** ([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 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." **Evolutiesnelheid:** ([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 ×10⁻³ / site / year (10-16)." Recent unpublished [evidence](#) also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2. **Mutatiesnelheid:** ([Sanjivan et al. 2010](#)) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is μ_{hvic} = 1.9×10⁻⁶ / 0.55 = 3.5 × 10⁻⁶" **Genoom gelijkenis:** 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

Replicatie Tijdschalen

Virion intrede tot de cel: ([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)" **Eclips fase:** ([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× 10² plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

Gastheercellen

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)." **Cel hoeveelheden van Type I en Type II pneumocyten en alveolaire macrofagen:** ([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 ± 64 μm³" **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 μm³"

Concentratie

Nasopharynx, Keel, Ontlastings- en 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.

Antilichaamrespons - Seroconversie

Seroconversietijd (tijd tot een specifiek antilichaam detecteerbaar is in het bloed): ([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)" **Behoud van de antilichaamrespons voor het 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."

Stabiliteit van het virus de omgeving

Halfwaardetijd op oppervlakken: ([van Doremalen et al. 2020](#)) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from ~10⁴ to ~10 TCID₅₀/L¹ 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 10⁴ 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 stabiliteit op oppervlakken: ([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)."

"Karakteristieke" progressie van de infectie in een enkele patiënt

Basaal reproductiegetal R_0 : ([Li et al. 2020](#)) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e —equivalent to the basic reproductive number (R_0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and ([Park et al. 2020](#)) - "Our estimated R_0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."

Latente periode (van infectie tot transmissie): ([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.

Incubatietijd (van infectie tot symptomen): ([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."

Besmettelijke periode (deels overlappend met de latente periode): ([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.

Duur van de ziekte: ([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"

Tijd tot de diagnose: ([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.

Sterftecijfer (Case Fatality Rate): ([FCD C 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.

Infectie-sterftecijfer (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%)."

Dankbetuigingen

Wij danken 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, en Alexander Zlokapa voor productieve feedback op dit manuscript. Figuur gemaakt met behulp van Biorender.

Nederlandse vertaling

Nadine BONGAERTS, Ph.D.

Post-Doctoral researcher in Synthetic Biology
INSERM U1284 & Center for Research and Interdisciplinarity
Systems Engineering and Evolution Dynamics (SEED) Lab
nadine.bongaerts@cri-paris.org