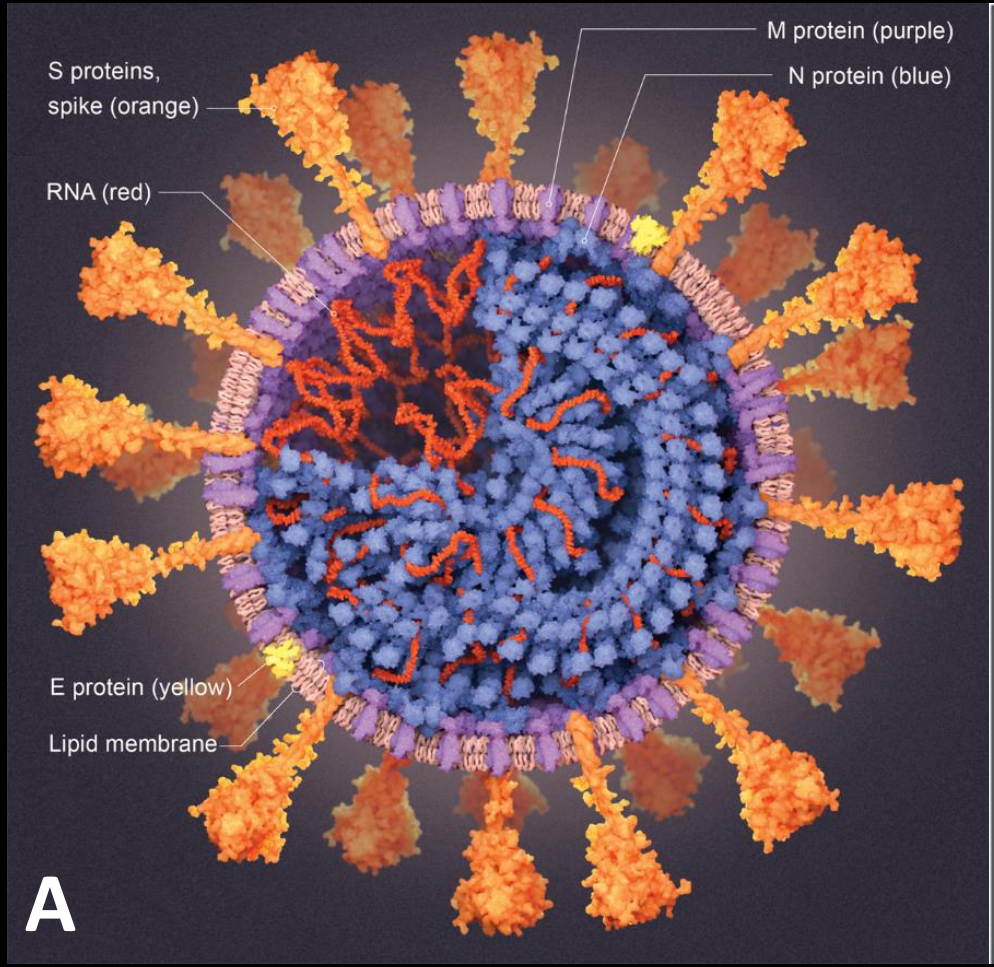
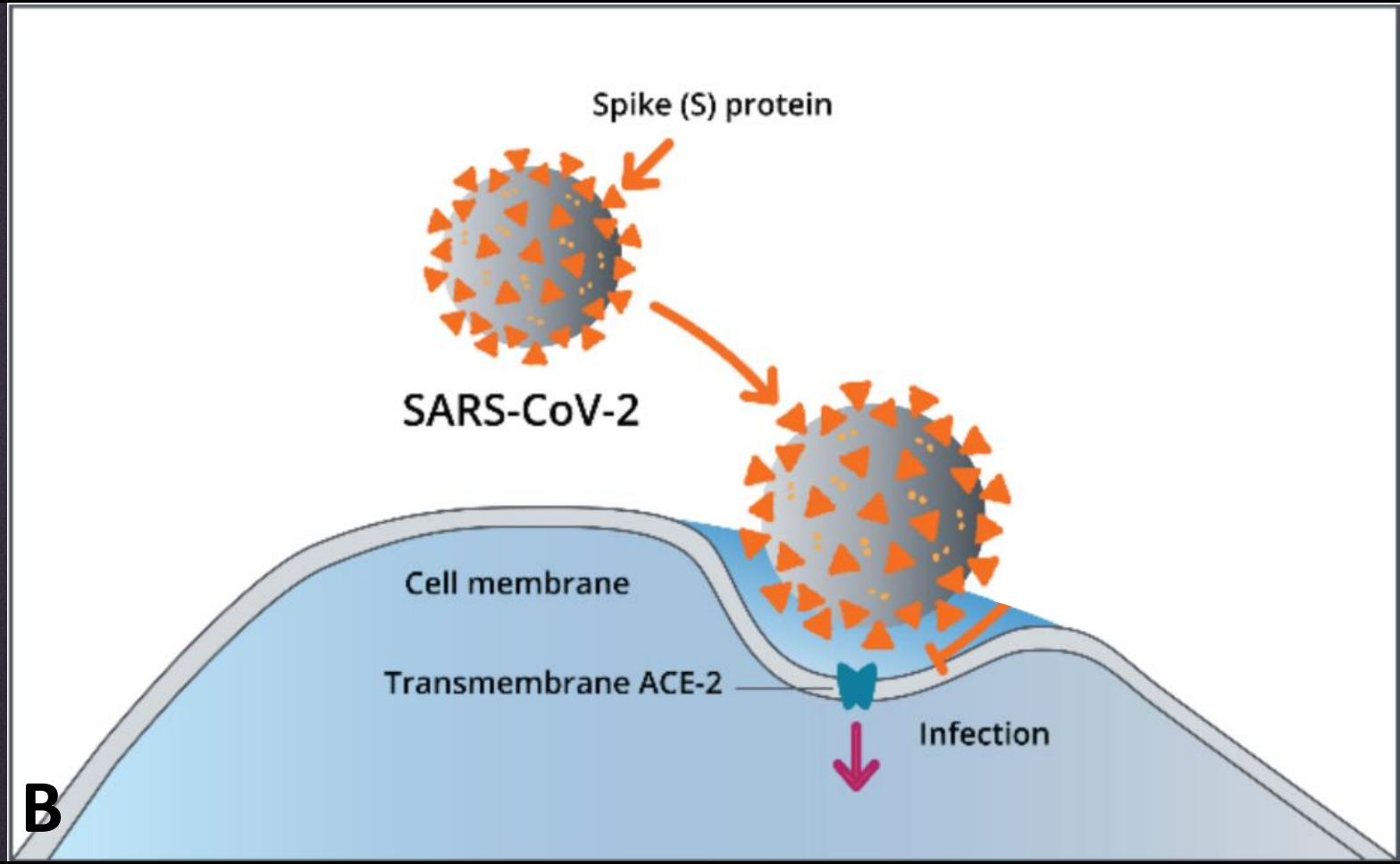
COVID-19 in the Valley

Richard C. Boucher, M.D.
Marsico Lung Institute – Cystic Fibrosis Center
The University of North Carolina at Chapel Hill

Merced Rotary Club
August 2020

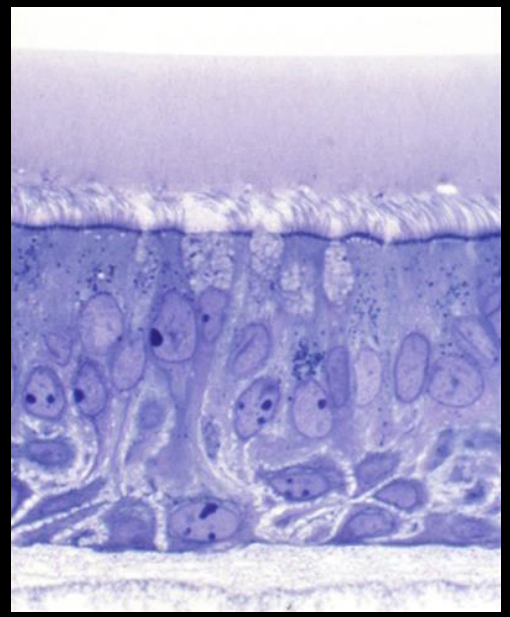
SARS-CoV-2: A Key (Spike Protein) and Lock (ACE2) Infectious Mechanism Produces COVID-19





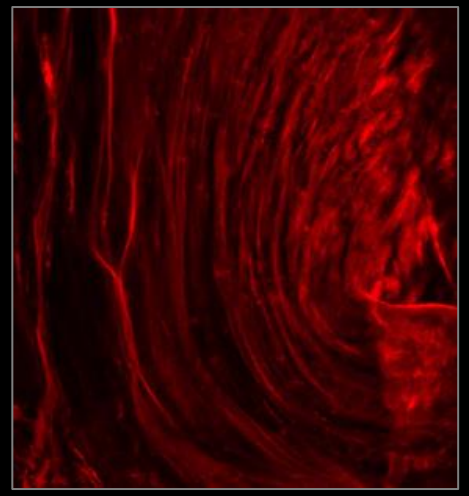
Fischetti et al, Scientific American, 2020
Berkeley Lights, 2020

What Normally Protects Us against Viruses? Mucus.

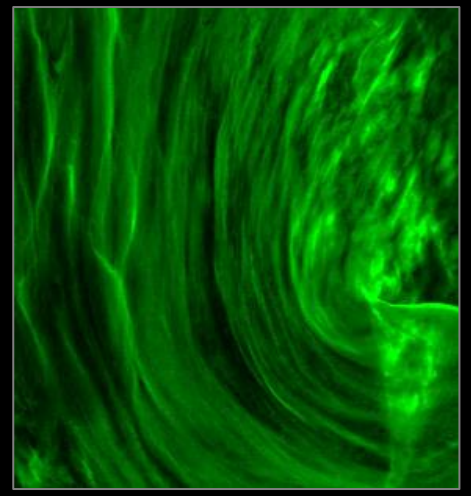


Mucus composition:

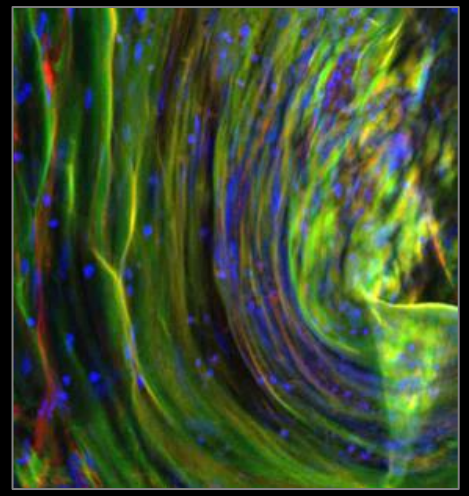
- 98% Water
- 0.9% Salt
- 0.7% Globular proteins
- 0.4% Mucins



MUC5AC



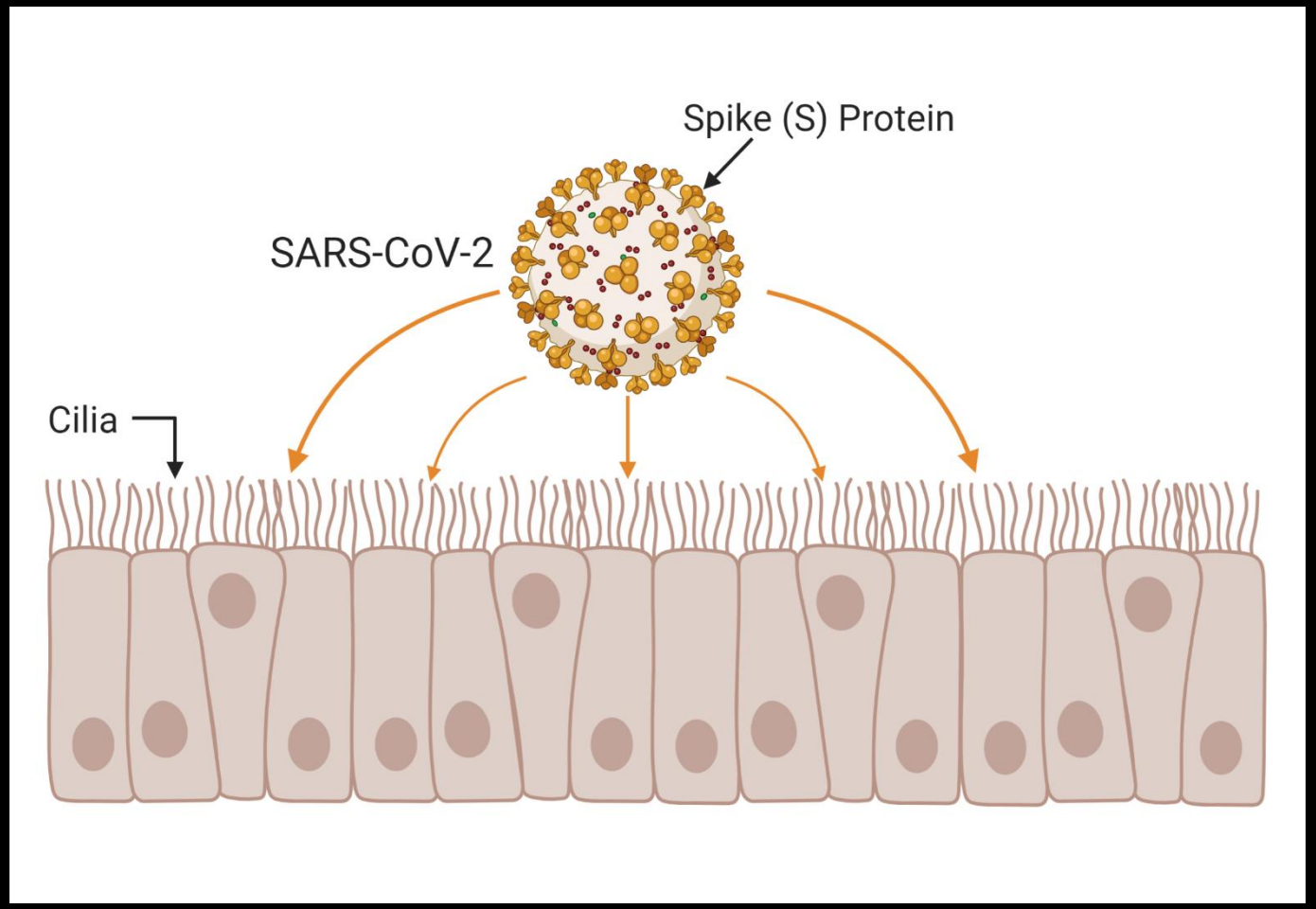
MUC5B



Overlay

Ehre/Biogels.MIT.edu

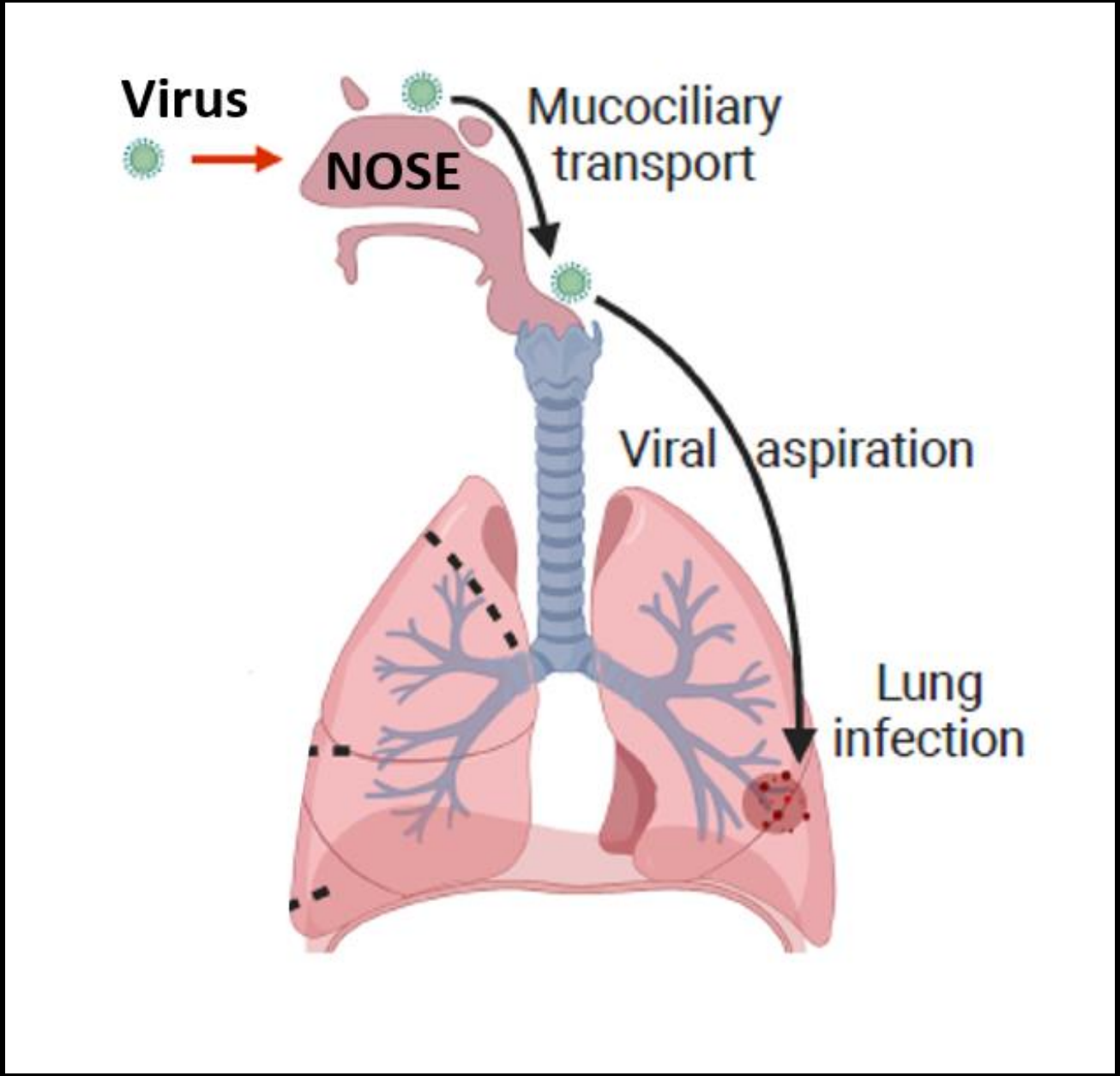
SARS-CoV-2: Extraordinarily “Smart” Virus



Penetrates mucus ✓
Attacks prevalent cell ✓
Attacks high abundance receptor ✓
Shuts down host defense ✓

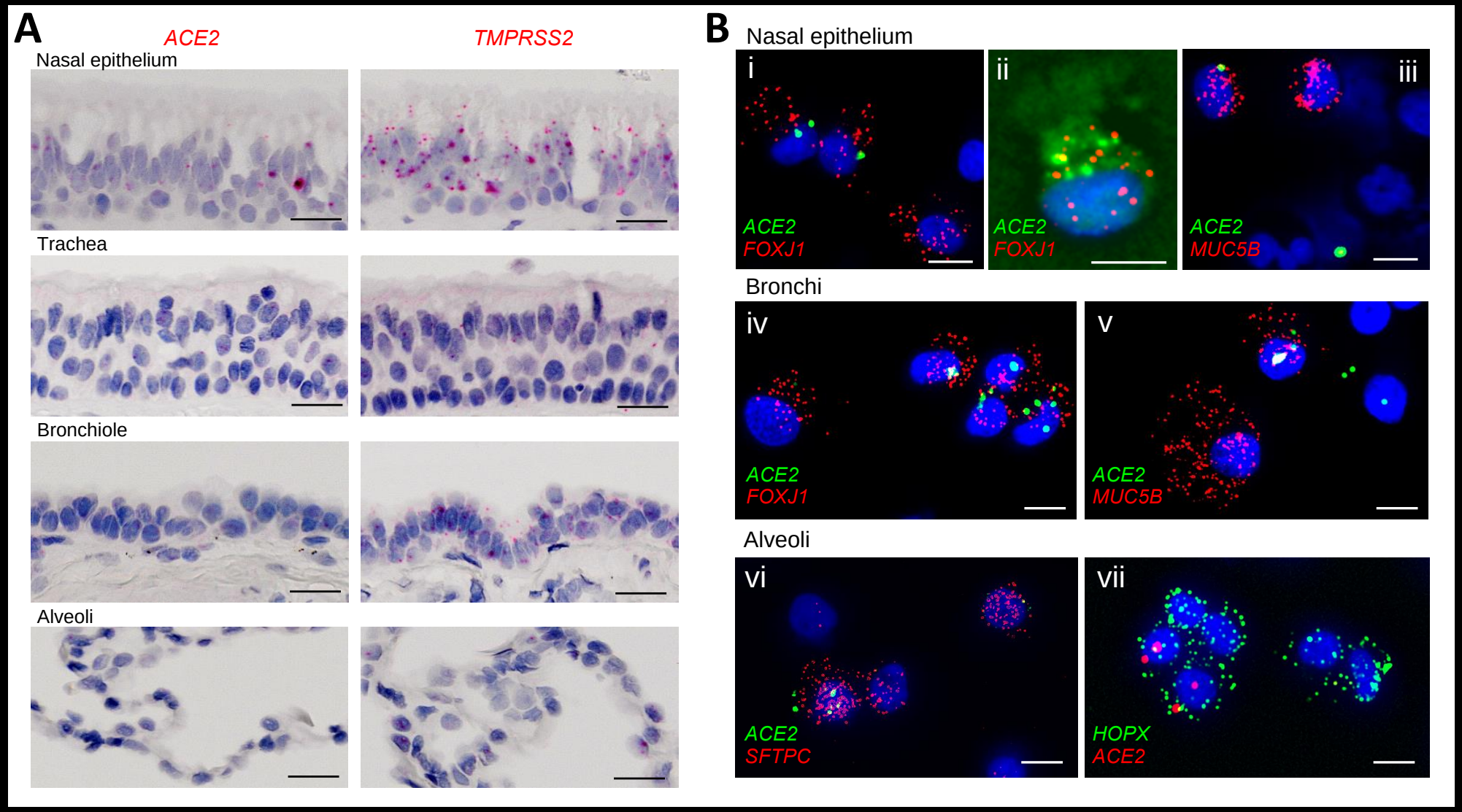
Created with BioRender.com

How We Acquire COVID-19 Nasal and Lung Infections



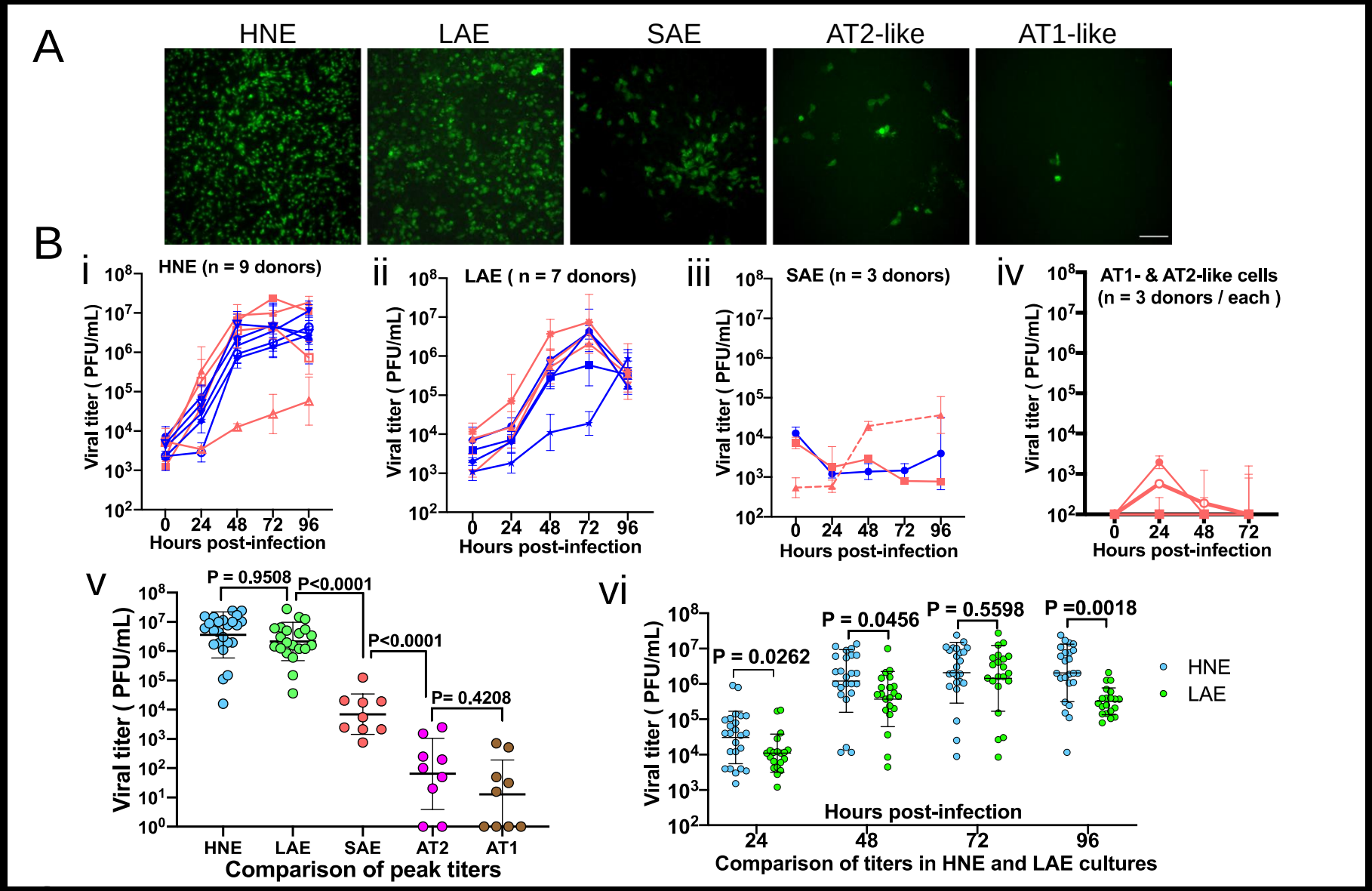
Hou et al, Cell, 2020

The Target (ACE2) Profile in the Human Respiratory Tract

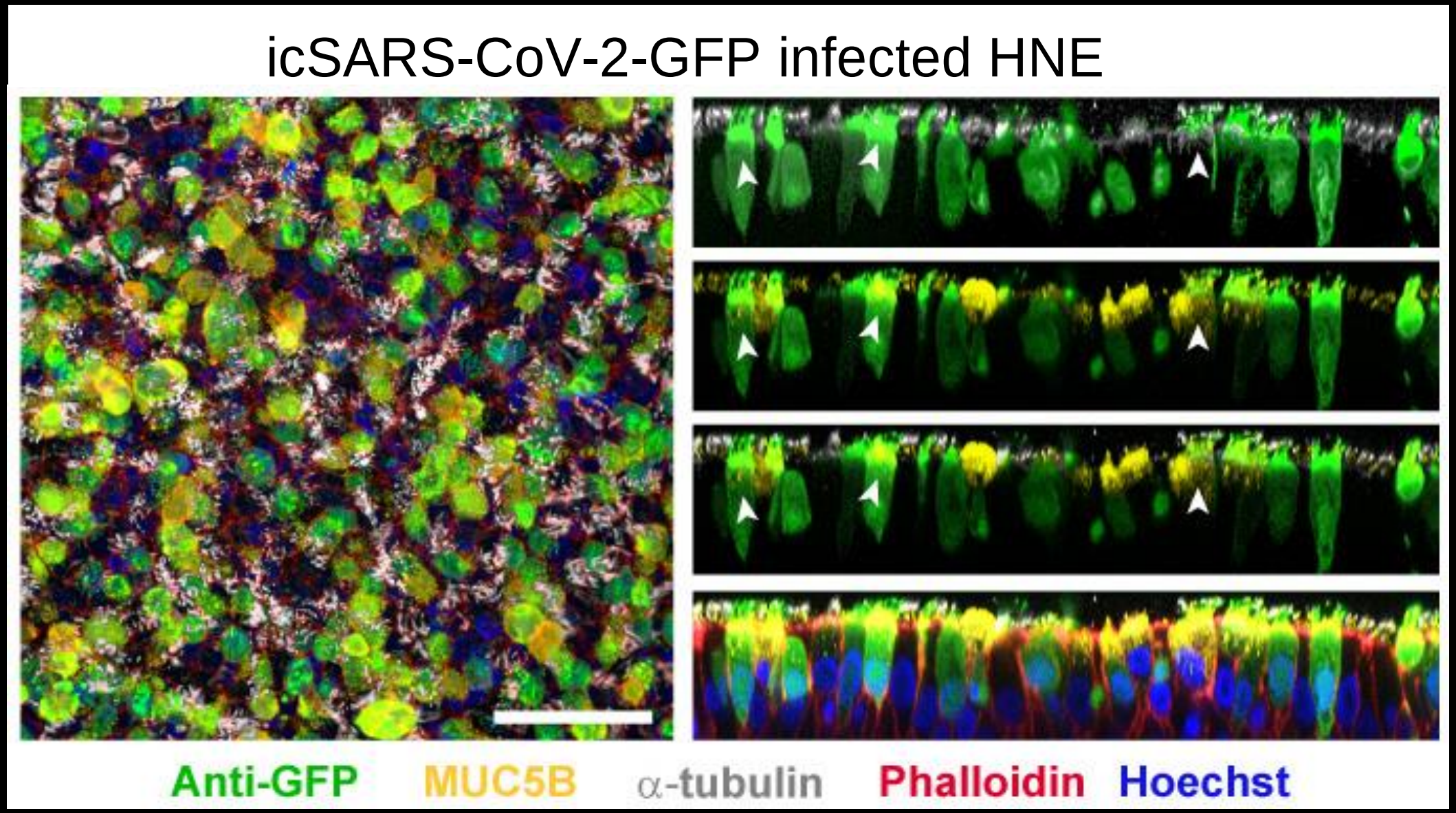


Hou et al, Cell, 2020

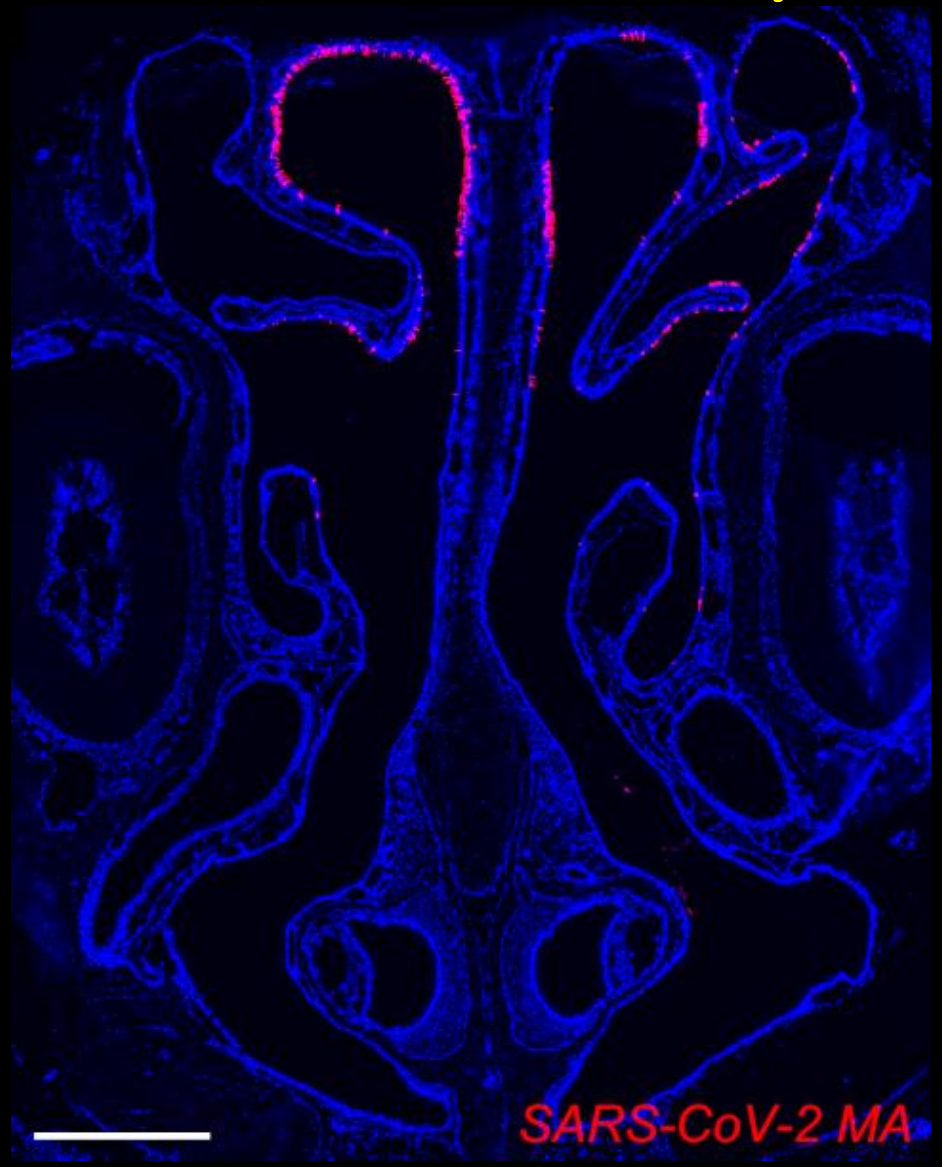
Human Nasal Mucosa (Epithelium) Is the Most Fertile Ground for SARS-CoV-2 Infection



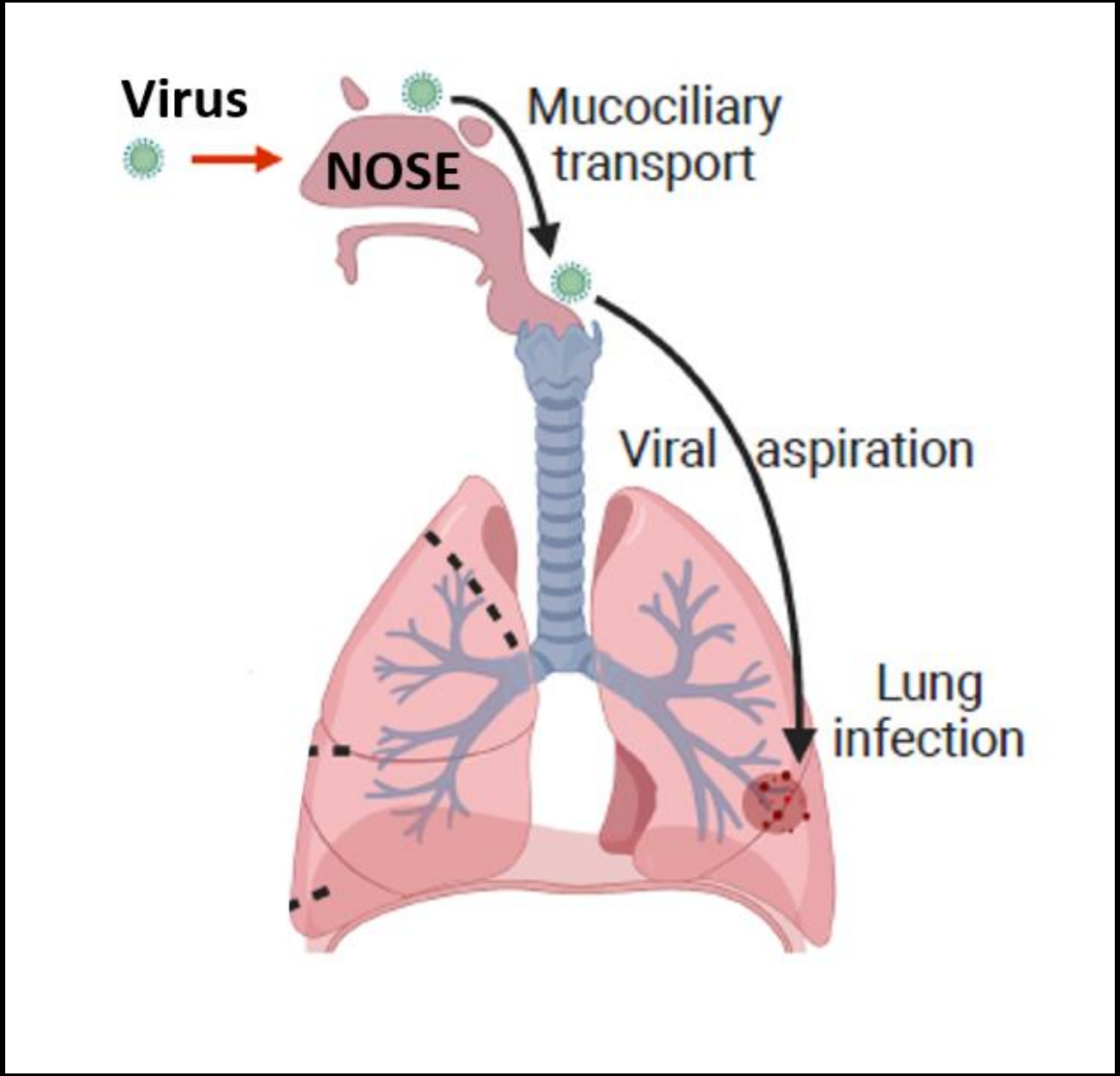
Ciliated Cell Is the SARS-CoV-2 Target in Human Nasal Epithelium



Loss of Smell in COVID-19: Unfortunately Reflects Direct Infection of Olfactory Cells

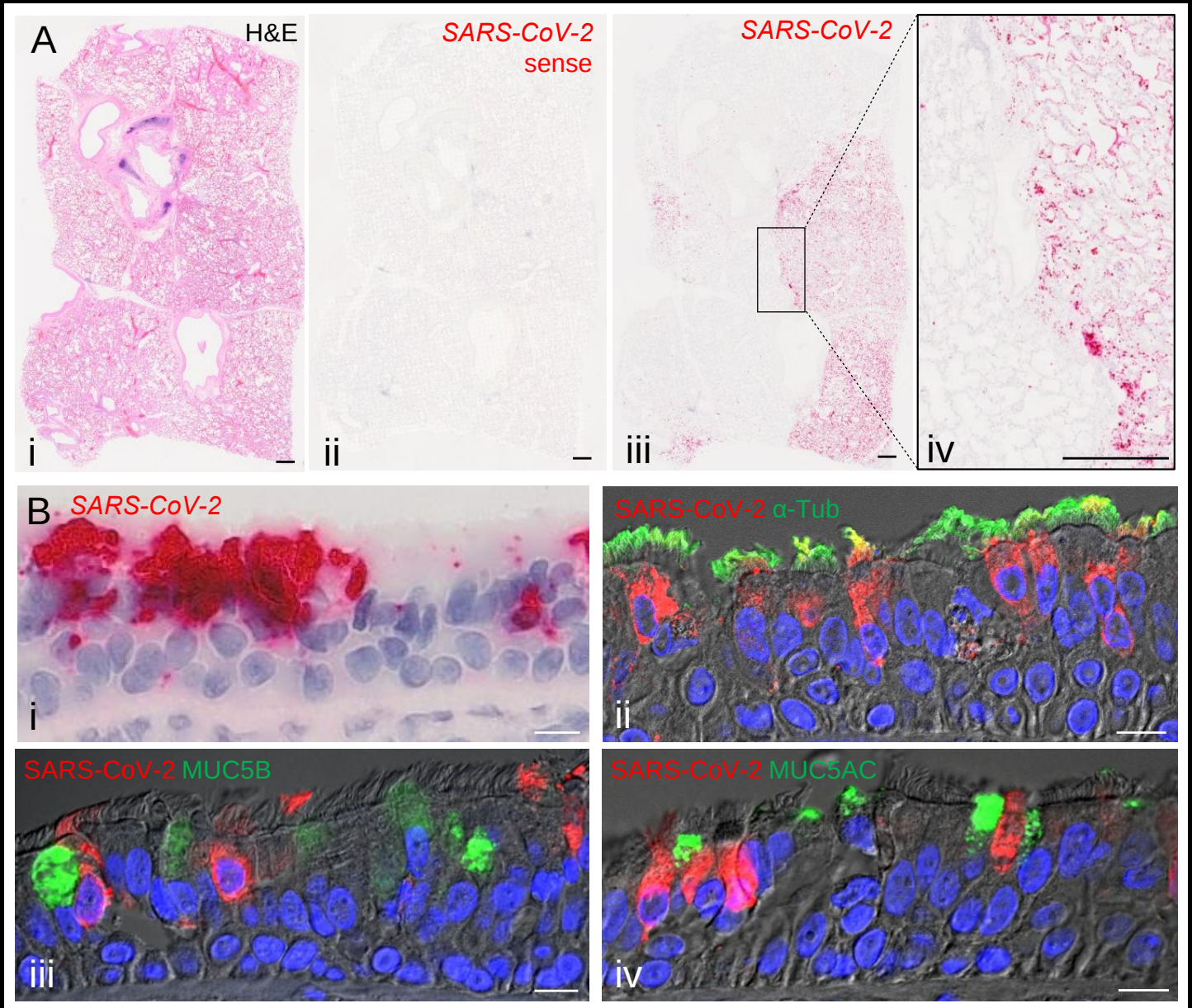


How We Acquire COVID-19 Nasal and Lung Infections

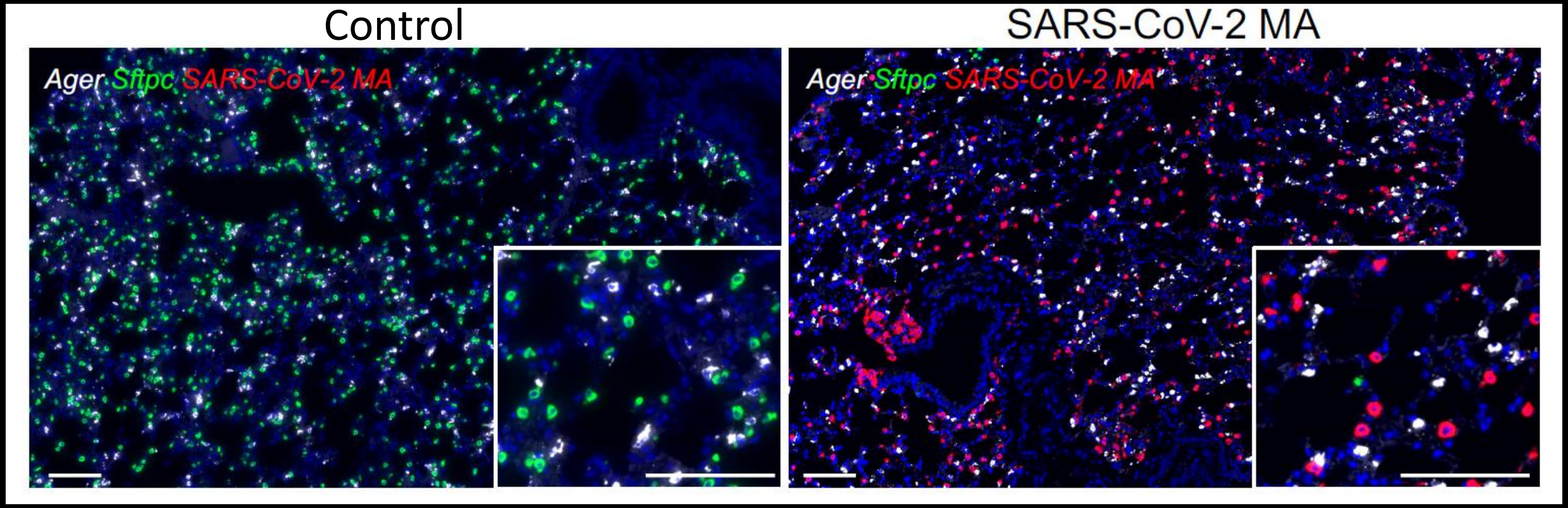


Hou et al, Cell, 2020

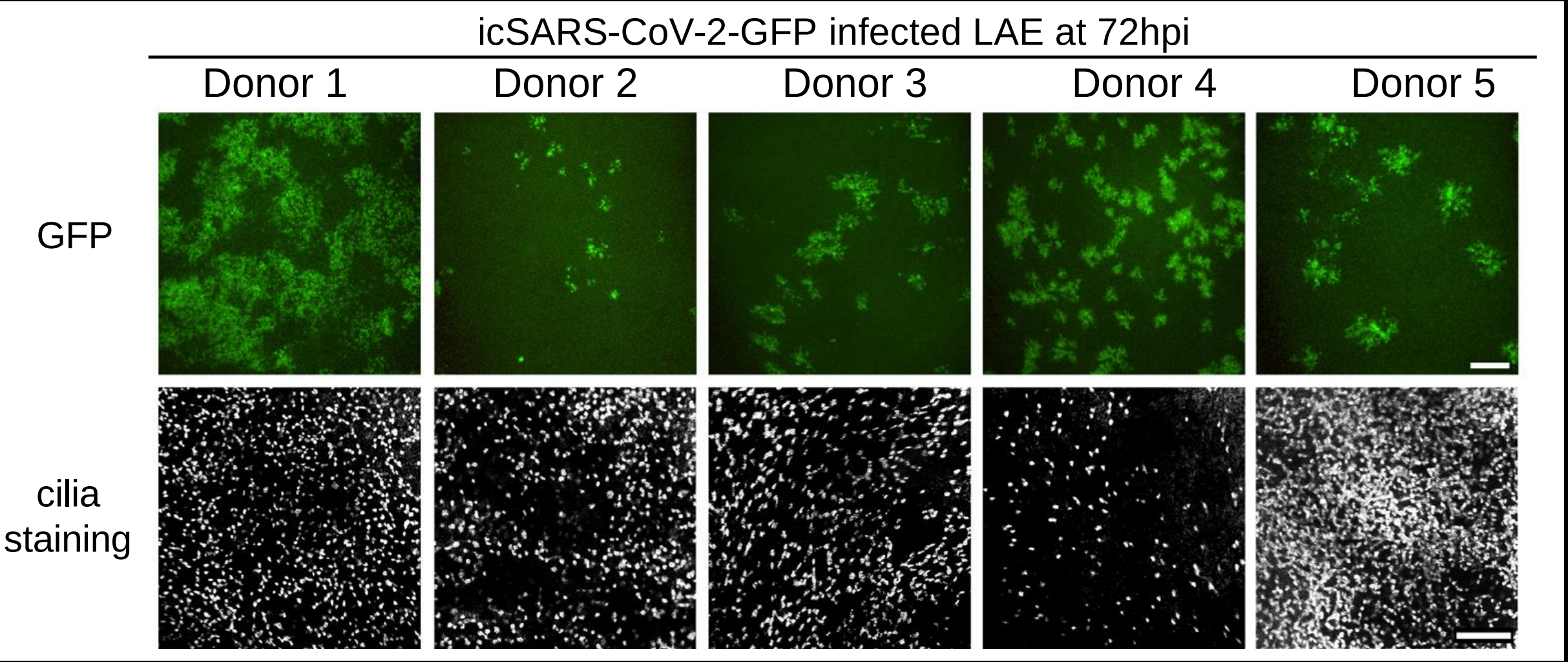
The SARS-CoV-2 Infected Human Lung, Part I



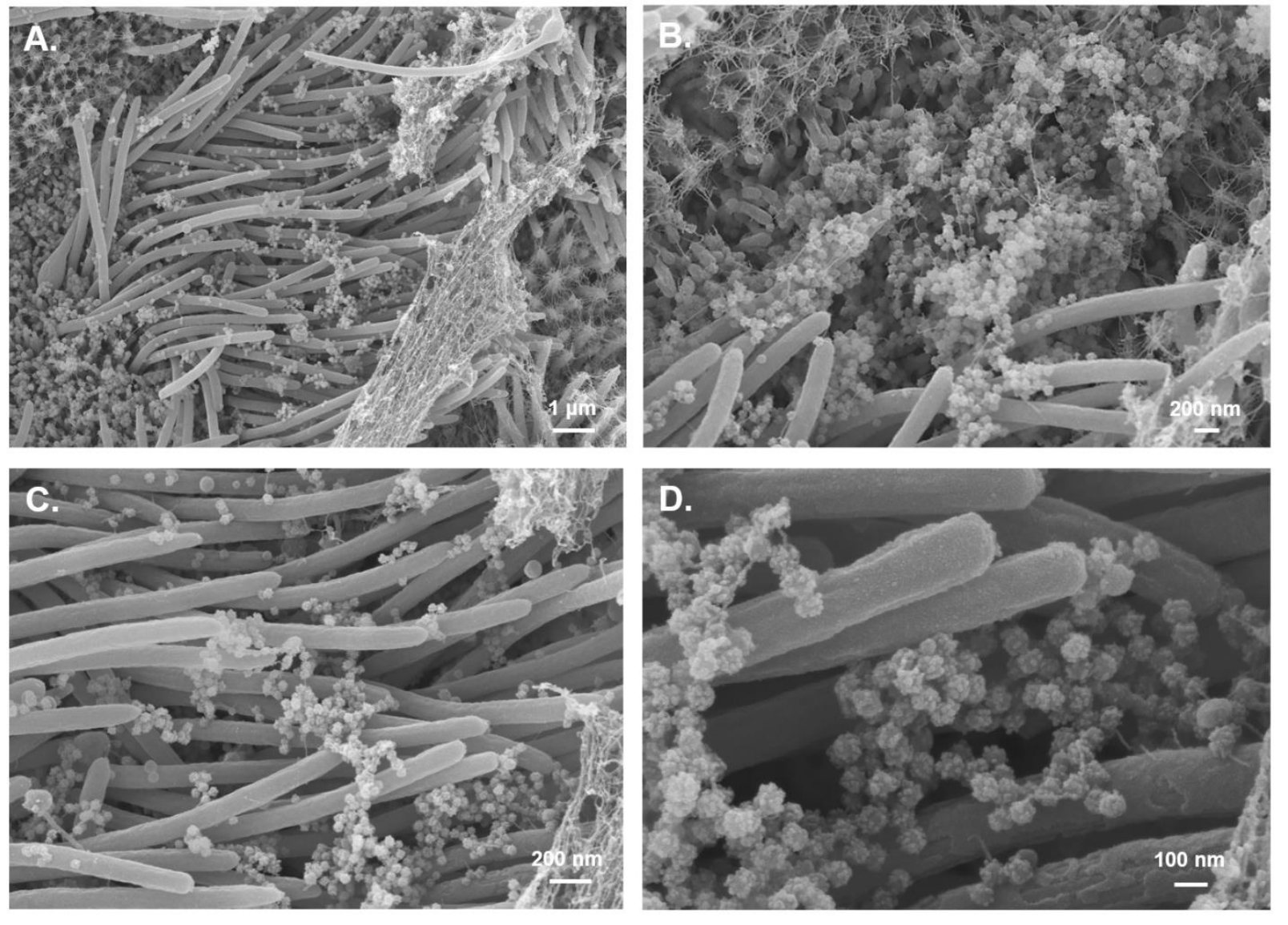
The Cause of COVID-19 Shortness of Breath: Infection and Loss of Key Lung Cell Type



We Are All Different: Differential Infectivity of Human Airway Epithelium

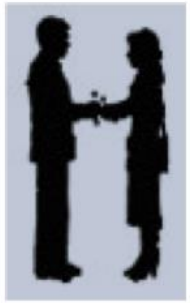


SARS-CoV-2 Infecting Human Airway Epithelia: The Numbers Game Is Not on Our Side!



Ehre, NEJM, In Press

How Is SARS-CoV-2 Transmitted: The Worst Way, Small Aerosol Particles

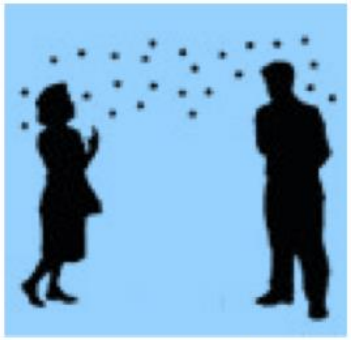


direct contact

indirect contact

Close-Range Only (< 2 m)

large droplets

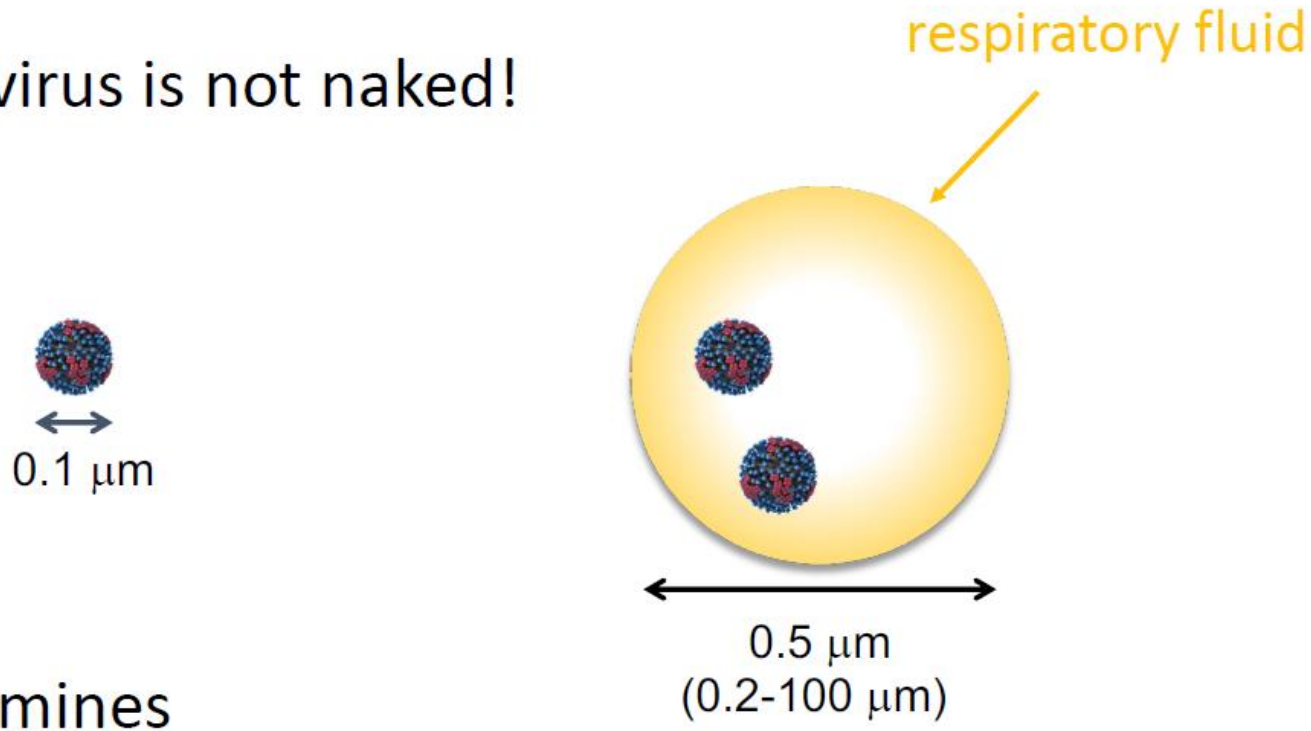


aerosols

Long-Range (> 2 m)

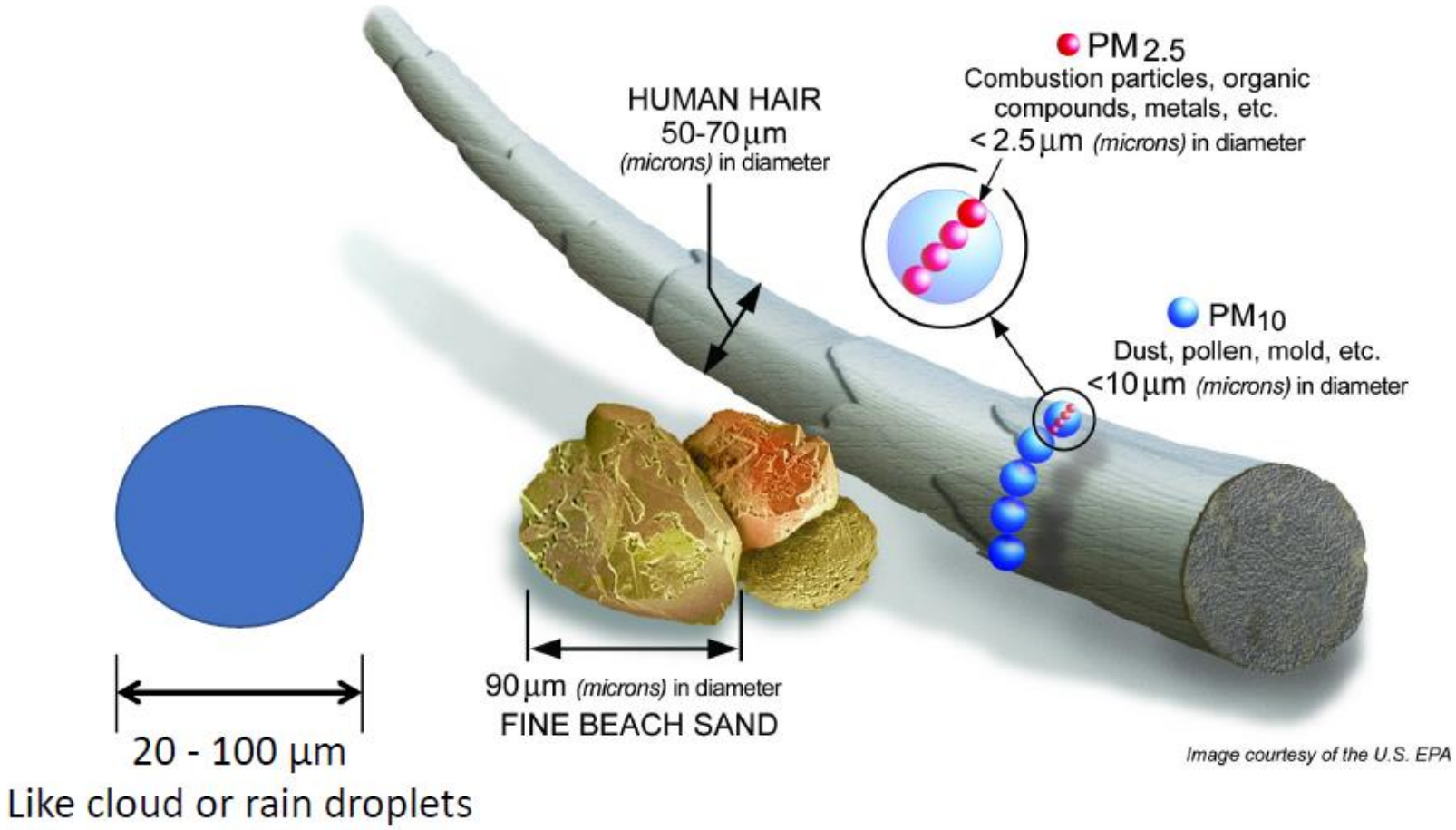
WHAT Is “Small”?

- Airborne virus is not naked!

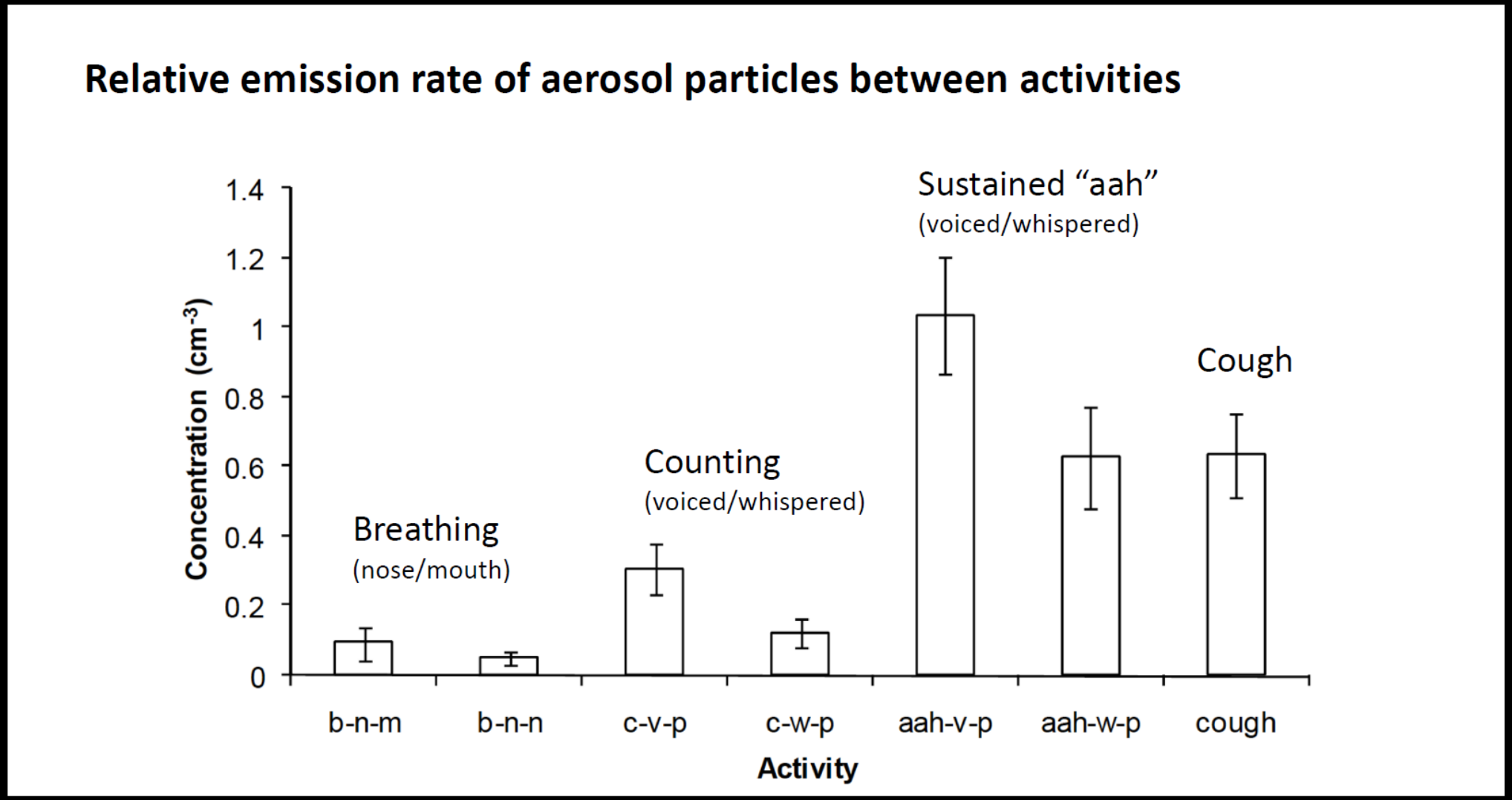


- Size determines
  - Lifetime in the atmosphere
  - Where it deposits in the respiratory system

“Small” Referenced to Things We Know



How Do We Produce These Infectious Aerosols?



Morowska et al, J Aerosol Sci, 2009

Important Lessons

The Givens:

- **Wear a mask** – test/trace/isolate
- Maintain distance – fewer people (reduces potential total source)
- Do not linger
- Outdoors is safer than indoors

Aerosol Transmission Suggests:

- CDC "exposed" definition (> 15 min within 6 feet) is not adequate
- COVID patients can infect family members when recovering at home?
- Plexiglass shields only protect against droplets, not aerosols

Save singing for the shower :)

Cover Your Nose: Even If You Are the Next Prime Minister of Germany!

Über die Nase in den Körper

Forscher haben das neue Coronavirus zum Leuchten gebracht und entdeckt: Es befällt wohl zuerst die Nasenschleimhaut

Wie bekommt man heraus, wie ein mit bloßem Auge nicht sichtbares Virus in den Körper gelangt, welche Zellen es zuerst befällt und warum? Und das in möglichst kurzer Zeit, denn davon könnte das Leben von sehr vielen Menschen abhängen. Ein Team aus einem guten Dutzend Forscher hat sich für eine elegante gentechnische Methode entschieden: Es hat eine grün fluoreszierende Variante des neuen Coronavirus konstruiert. Damit konnten die Forscher beobachten, dass Sars-CoV-2 zunächst vor allem die Nasenschleimhaut infiziert, bevor es den Rachen und schließlich die Lungen befällt, wo es die gefürchteten lebensbedrohlichen Pneumonien auslöst. Und die Forschenden haben auch gleich noch herausgefunden, woran das liegt: Offenbar bevorzugen die Viren bestimmte "cilientragende" Zellen in der Nasenschleimhaut, denn sie haben eine besonders hohe Konzentration des ACE2-Rezeptors in der Zellmembran – das Einfallstor der Viren in die Zelle. Das berichtet das Forschungsteam um Yixuan Hou, Richard Boucher und Ralph Baric von der Universität North Carolina in Chapel Hill jetzt im Fachblatt „Cell".

Offenbar gelangen die Viren nach der Vermehrung in den Cilienzellen in kleine Schleimtröpfchen, die beim Einatmen in den Rachen und tiefere Lungenregionen transportiert werden. Dort infizieren sie dann auch die dort vorhandenen Zellen, obwohl diese weniger ACE2 in der Zellmembran haben, so die Forscher. Das stimmt mit dem bislang beobachteten Krankheitsverlauf überein, nach dem zunächst die oberen und erst später tiefergelegene Organe der Atmung infiziert sind und hohe Viruslasten produzieren.

Um zu den Ergebnissen zu kommen, verwendete Hous Team unterschiedliche, dem Direktor der Infektiologie der Uniklinik Regensburg, Bernd Salzberger, zufolge „elegante" Methoden, um zu den Ergebnissen zu kommen. Zum einen fügte es den Bauplan für das Grün Fluoreszierende Protein (GFP) ins Viruserbgut ein. Dieses Protein wird dann gemeinsam mit den anderen Virusbestandteilen in der infizierten Zelle produziert. Bestrahlt man diese Zellen mit Licht einer bestimmten Wellenlänge, leuchtet GFP grünlich – und macht so das Virus indirekt sichtbar. Die Forscher konnten beobachten, in welchem der vielen verschiedenen Atemwegsgewebe – von der Nase über den Rachen und die Bronchien bis hinab zu den Lungenbläschen – die Viren bevorzugt andocken: der Nasenschleimhaut. Das passt zu der Entdeckung, dass bestimmte Zellen in dieser Schleimhaut, die mit Flimmerhärchen ausgestatteten Cilienzellen, dem Virus besonders viele Einfallstore bieten: eine hohe Konzentration von ACE2-Rezeptoren. Das beobachtete das Team mit einer zweiten, sehr präzisen Nachweismethode für die ACE2-Produktion.

Das legt nahe, dass die Nasenschleimhaut von Sars-CoV-2 leichter infiziert werden kann als andere Atemwegsgewebe. Zumindest sei das „plausibler als eine direkte Infektion der Bronchialschleimhaut", sagt Salzberger. „Daraus wird und kann aber nicht geschlossen werden, dass eine direkte Infektion der Lunge nicht auch vorkommt."

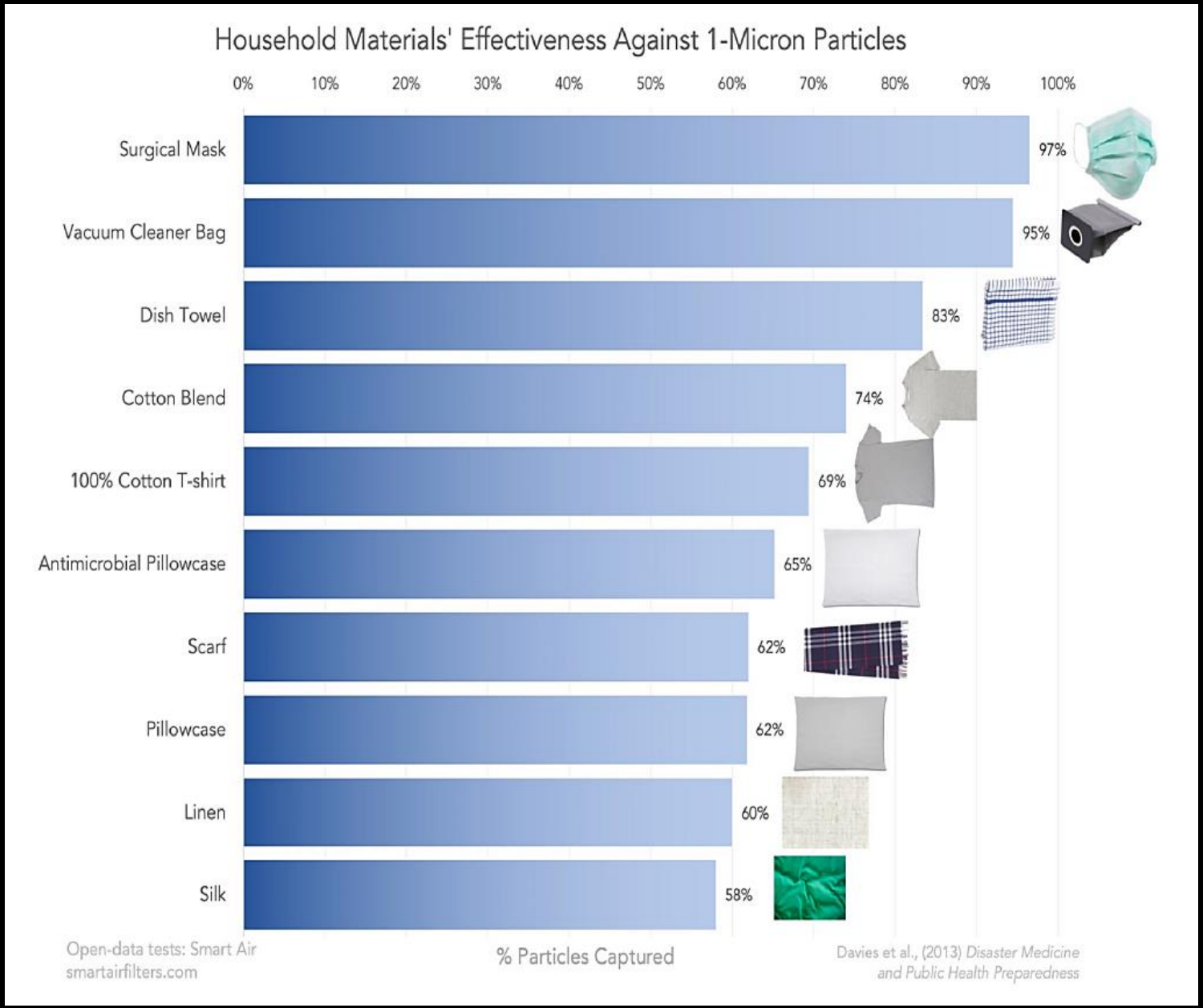
Etwas vorsichtiger beurteilt Wolfgang Kummer vom Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Gießen die Arbeit. Sie sei zwar „wichtig für die spezialisierte Fachwelt", ein Beweis für eine in der Nase beginnende und sich langsam mit der Einatmungsluft bis in die Lungenbläschen ausbreitenden Infektion sei sie aber nicht. Es gebe noch – wie bei einer derart raschen Erforschung des neuartigen Virus nicht anders zu erwarten – einige Ungereimtheiten, sagt Kummer. So stimmen nicht alle Messergebnisse der Forschergruppe mit der These überein, dass die Menge der ACE2-Rezeptoren von der Nasenschleimhaut bis hinab in die Lungenbläschen kontinuierlich abnimmt. Und einer anderen Studie zufolge, veröffentlicht im gleichen Fachblatt „Cell", sind es nicht die zilientragende Zellen in der Nasenschleimhaut sondern die schleimproduzierenden, die höchste ACE2-Menge in der Zellmembran haben. Da müsse nachgearbeitet werden.

Im übrigen ändere das Ergebnis der Studie nichts an den bisherigen Empfehlungen, wie einer Sars-CoV-2-Infektion vorgebeugt werden kann, sagt Salzberger, also über Distanzierung und das Tragen von Schutzmasken. „Der Weg des Virus geht in jedem Fall über die Atemwege." Aber vielleicht lässt das neue Wissen, dass die Nasenschleimhaut das bevorzugte Angriffsziel der Viren ist, all jene Menschen umdenken, die ihre Schutzmaske in U-Bahn oder Bus bevorzugt unterhalb der Nase tragen.

SASCHA KARBERG (MIT SMC)

Offenes Einfallstor. *Die Nasenschleimhaut befällt Sars-CoV-2 zuerst, bevor sich das Virus tiefer in der Lunge einnistet. Das haben Tests mit künstlich veränderten Viren ergeben.* F.: Henning Kaiser/dpa

How Good Are Mask Materials?



Materials for Masks (from a Cambridge University study):

https://smartairfilters.com/en/blog/best-materials-make-diy-face-mask-virus/

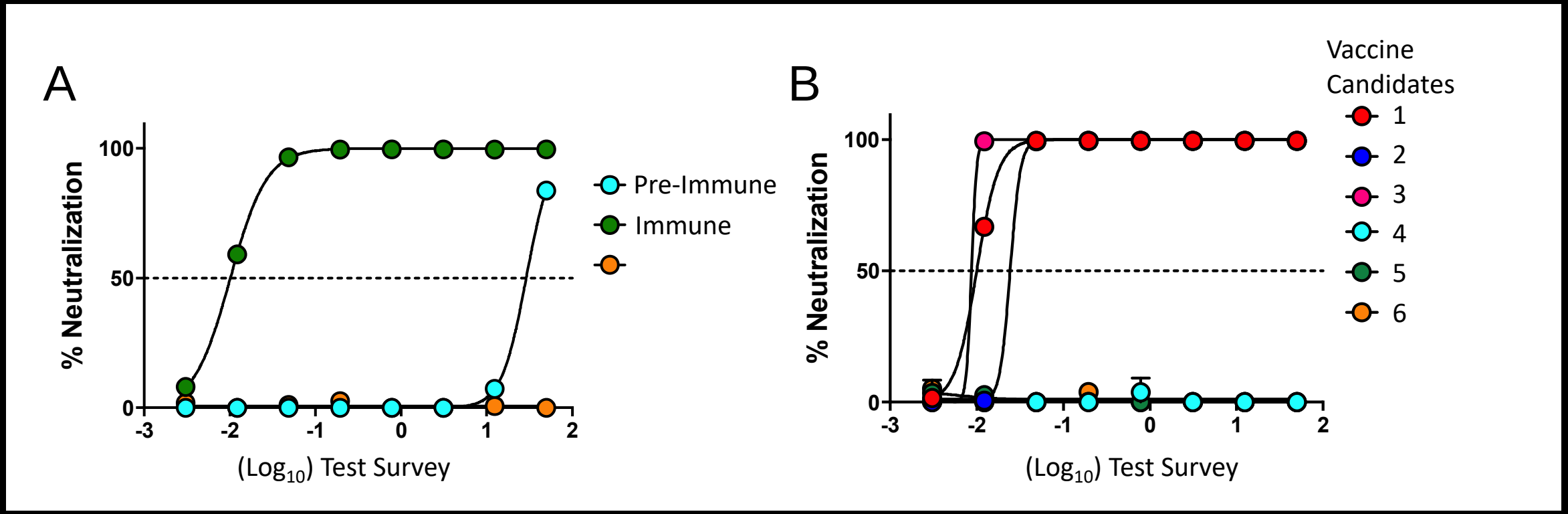
Simple sew yourself mask patterns

https://masksnow.org/patterns/
https://tinyfleetingsteps.wordpress.com/2020/02/21/492/

Note: you can add filter material into the sleeve of your mask. It will help if the air goes through it and not around it.

Candidate Vaccine: Novel and Traditional Approaches

1. Moderna: mRNA
2. Roche/Oxford: Adenovirus DNA
3. China/Russia: Protein (spike)



Hou et al, Cell, 2020

THANK YOU!

richard_boucher@med.unc.edu