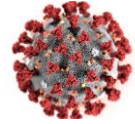


Osama Oueslati
Yahya Abdisalam
Pakeerathan Rasaratnam

Hvorfor er situasjon annerledes med COVID-19 enn med SARS?

Bacheloroppgave i bioingeniør
Veileder: Cecilie Tynes Riksem
Mai 2020



Forord

Denne bacheloroppgaven utgjør siste del av vårt bachelorstudium som bioingeniører. Vi har vært så heldige med å få muligheten til å skrive om noe som er veldig aktuelt i verden per dags dato denne oppgaven ble skrevet, altså den pågående Coronapandemien.

Valget av tema til denne oppgaven var vi veldig fornøyd med, da måle vårt var å kunne forstå hva som gjør denne situasjonen mer annerledes enn hva vi som skriver oppgaven, og mange andre, noen gang har opplevd.

Å skrive denne oppgaven i løpet av denne pandemien har vært veldig utfordrende, spesielt med tanke på at vi som en gruppe ikke kunne fysisk jobbe sammen, men måtte heller være avhengig av å kontakte hverandre via internett. Dette sammen med vår deltagelse i den nasjonale dugnaden, ved å jobbe i laboratorier i forskjellige sykehus, gjorde denne oppgaven ekstra krevende å gjennomføre, men desto mer tilfredsstillende når vi endelig fikk det til.

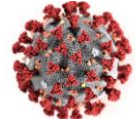
Vi vil takke vår veileder, Cecilie Tynes Riksem ved NTNU for hennes veiledning og gode ord gjennom denne oppgaven. Vi vil også takke både familie og venner for deres tålmodighet og støtte gjennom denne krevende perioden, og også gjennom hele studiet vårt.

Molde, Norge 19.05.20

Yahya Mohamed

Osama Oueslati

Pakeerathan Rasaratnam



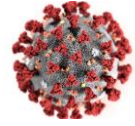
1. Sammendrag

Per dags dato denne oppgaven ble skrevet på er verden i møte med en ny pandemi forårsaket av det nyoppdagede viruset SARS-CoV-2. Dette er et helt nytt coronavirus som er patogenet til den respiratoriske sykdommen COVID-19. En coronavirus-pandemi er noe verden tidligere har opplevd i starten av dette århundret, med SARS-pandemien i 2003.

Hensikten med denne oppgaven er å sammenligne disse to pandemiene og virusene som har forårsaket dem. Denne oppgaven vil bli skrevet i form av en review artikkel, og derfor vil det bli brukt en samling av tidligere forsknings- og fagartikler for å forstå hvorfor situasjonen med COVID-19 og SARS-CoV-2 er så annerledes og mer alvorlig enn med SARS-Pandemien i 2003 forårsaket av coronaviruset SARS-CoV. Søkemotorer som «Pub med», «Google Scholar» og «Science Direct» ble brukt til å samle sammen relevante forskningsartikler som kunne være til hjelp med å løse denne oppgavens problemstilling.

Gjennom denne oppgaven ble det oppdaget at COVID-19 pandemien har allerede klart å få en mye høyere spredning og skapt flere dødsårsaker enn hva hele SARS-pandemien klarte å nå. Dette kan trolig forklares ved å se nærmere på oppbyggingen og strukturen til de to respektive virusene, og deres affinitet med reseptoren ACE2 i lungene. Det ble funnet ut at SARS-CoV-2 har en annerledes struktur enn SARS-CoV, i tillegg til en spesiell furinspaltningdomene, og kan være en mulig forklaring på den høye affiniteten til ACE2 og dens høye spredning blant folk. På grunn av den høye spredningen har flere land, inkludert Norge, iverksatt strenge restriksjoner for å stanse spredningen av dette coronaviruset, som det vil bli sett nærmere på gjennom denne oppgaven.

Målet med denne oppgaven er å gi en økt forståelse for denne COVID-19 pandemien og dermed bidra med å stanse spredningen av dette nye coronaviruset.



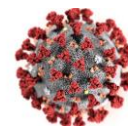
2. Abstract

Today, our world is currently facing a global pandemic caused by the newly discovered “SARS-Cov-2”-virus. The emergence of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 started in Wuhan in China. The first pandemic of the 21st century was SARSs, which also started in China. SARS and COVID -19 are both caused by coronaviruses. The virus that causes SARS is known as SARS-CoV, while the virus that causes COVID-19 is known as SARS-CoV-2

The aim of this review article is to compare these two pandemics. Therefore, we used several previous academic research publications to understand why the situation with COVID-19 is so different and more serious than with SARS in 2003. Search engines like PubMed, Google Scholar and Science Direct were used in this review.

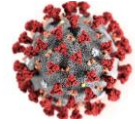
So far, the new COVID-19 pandemic has managed to reach higher mortality and spread rate than the entire SARS pandemic. This may be explained by the fact that the genome structure and binding receptor in these two viruses are very different. Due to the high spread rate, many countries, including Norway, are imposing severe restrictions on their own citizens, like social distancing to limit the spread of COVID -19.

The purpose of this review article is to provide a better understanding of the COVID -19 pandemic and thereby contribute to stop the spread of this new coronavirus.



Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag	2
2. Abstract	3
3. Introduksjon.....	5
4. Teori	7
4.1. Den generelle Coronavirus og dens oppbygging.....	7
4.2. Internasjonale komiteen for taksonomi av virus (ICTV)	7
4.3. Klassifisering av coronavirus	8
4.4. Strukturen til SARS-CoV-2.....	9
4.5. Strukturen til S1- og S2-subenhetene.....	11
4.6. Grunnleggende reproduksjonsnummer	13
5. Metode	14
6. Resultat og diskusjon	15
6.1. Forsknings artikler og andre relevante kilder	15
6.2. SARS-CoV og SARS-pandemien	22
6.3. SARS-CoV-2 og COVID-19 pandemien.....	24
6.4. S-piggen og ACE2.....	28
6.5. Opphavet til SARS-CoV-2.....	29
6.6. Spredningshastigheten til SARS-CoV-2 i Sør-Korea	31
6.7. Undertrykk-strategien og brems strategien.....	33
6.8. Norge mot COVID-19.....	35
6.9. Inkubasjonstid og testing av COVID-19	36
7. Konklusjon	37
8. Referanse liste	38

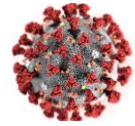


3. Introduksjon

SARS-CoV-2 er navnet til viruset som er patogene til den respiratoriske sykdommen COVID-19 som, per dags dato, har forårsaket en pågående pandemi. Det nye coronaviruset SARS-Cov-2 ble oppdaget i kina (Wuhan), desember 2019(1). Det ble oppdaget etter at en rekke uforklarlige respiratoriske sykdomstilfeller ble rapportert i Wuhan området og ble senere påvist at dette var en type Coronavirus. Verdens helseorganisasjon (WHO) bestemte den 22. januar 2020 å gi det nye viruset det midlertidige navnet 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Den 11. februar 2020 ble det kunngjort av WHO om at sykdommen som dette viruset fremkalte skulle bli gitt navnet COVID-19, og samme dag ble det kunngjort av “The coronavirus study group of the International Committee on Taxonomy” at viruset skulle offisielt bli kalt for SARS-CoV-2(1). Siden utbruddet oppstod i Kina og frem til i dag, har mange land blitt utsatt for COVID-19 sykdommen. Sykdommen har så langt tatt livet av mange tusenvis av mennesker og mange er i kritiske helsetilstander på grunn av denne pandemien. Hver dag øker antall døde mennesker, spesielt eldre som er syke og de med nedsatt immunforsvar (2).

Per dags dato har situasjonen for flere land forandret seg drastisk som direkte skyldes av pandemien som dette viruset har forårsaket. Siden utbruddet først startet i Wuhan, har flere land blitt utsatt på en eller annen måte. Flere regjeringer rundt om i verden ble nødt til å sette strenge restriksjoner ovenfor folket i de respektive landene. Alt fra nedstenging av landegrensene, stengning av skoler, redusering av transport, nedstengning og nedleggelse av flere bedrifter og flere mennesker har på grunn av disse restriksjonene enten måtte bli permittert fra arbeidsplassen eller mistet jobben. «Sosial distansering» ble et nytt uttrykk som flere land måtte bli vant med, som er en oppfordring at folk må prøve å unngå for mye kontakt mellom seg å stå ca. 1-2 meter fra hverandre for å stanse virusspredningen mellom seg.

Men, nå er det slik at dette ikke er verdens første møte med en pandemi forårsaket av et coronavirus. I starten av 2003 startet det 21. århundrets første pandemi som var SARS pandemien. SARS er også en respiratorisk sykdom som har et coronavirus som patogen som kalles SARS-CoV. SARS pandemi varte i tidsrommet november 2002 til juli 2003, og var en ukjent sykdom som spredde seg til store deler av verdenen (3). Men, selv om dette ikke er det første møte med en coronavirus pandemi, er håndteringen til globalt sett for å bekjempe dette

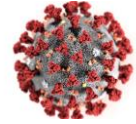


viruset veldig annerledes enn tidligere sett, som kommer til å bli nærmere forklart senere i artikkelen.

Hensikten med denne review artikkelen er å undersøke og sammenligne de to nevnte virusene, som tilsynelatende virker ganske like, men skapte to pandemier som blir behandlet på ulike måter fra en global skala. Her ble det valgt 12 vitenskapelig artikler, der forskere har prøvd å forstå og øke demmes forståelse til coronavirusene og sykdommene SARS og COVID-19. I denne artikkelen ønskes det å se nærmere på og få en bedre forståelse på:

- Hva et coronavirus er?
- Hvor de to virusene kom fra?
- Hvordan situasjonen med de to virusene utviklet seg til en pandemi?
- Hvordan var den globale reaksjonen for det nye viruset?
- Hvordan er smitte mekanismen og oppbyggingen til de to respektive virusene?

For å svare på denne oppgavens problemstillingen, vil denne review artikkelen prøve å sette fokus på hvordan pandemien for de to respektive sykdommene startet og hvor vidt og hvor rask spredningen var da dette kan kunne gi en god indikasjon på hvorfor situasjonen nå med COVID-19 er så annerledes og mer alvorlig enn SARS pandemien i 2003 forårsaket av SARS-CoV.



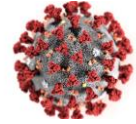
4. Teori

4.1. Den generelle Coronavirus og dens oppbygging

Et virus er den minste mikroorganismen som blir betraktet som smittestoff. Et virus har en diameter på fra 18 til 300 nm. Det består av enten DNA eller RNA og det kan være enten enkelt tråd eller dobbeltråd. Dette er pakket inn i en proteinkappe som kan være omgitt av en membran, avhengig av virustype. Disse smittestoffene er avhengig av en vertscelle for å formere seg. Coronaviridae virusfamilien inneholder både human og dyrepatogete arter. Coronavirus tilhører Nidovirales, familie Coronaviridae og som slekten er enten alphacoronavirus eller betacoronavirus. Det er et membrankledd virus som måler 120 til 160 nm diameter. Det sitter små pigger (spikes) i membranen som er ca. 20 nm lang som kan sammenlignes med solens krone, som er hvor navnet *Corona* kommer fra som er spansk for krone. Genome er et enkelttrådet RNA som er kveilet inn i et spiralformet nukleokapsid og den har en diameter på 9-11 nm. Ved å feste seg til celleoverflaten går virus inn i vertscellen (4).

4.2. Internasjonale komiteen for taksonomi av virus (ICTV)

Når det skjer et virusutbrudd er det viktig å vite om det er et nytt virus eller om det er et tidligere kjent virus. Forskere tror SARS-CoV-2 har kommet fra et dyr som etter hvert ble smittet over til mennesker. For å finne svar på om viruset var tidligere kjent eller ikke, er det tilnærminger og handlinger som er mest hensiktsmessig for å oppdage hva som forårsaket det, forebygge overføring av virus og begrense spredningen slik at det ikke rammer større folkemengde. Her blir det brukt to viktige kjennetegn for å definere virus som er virale fenotypiske funksjoner inkluderer de som, i likhet med en sykdom, hovedsakelig er formet av virus-vert-interaksjoner inkludert overføringshastighet eller immun korrelater av beskyttelse, og andre som i stor grad er virusspesifikke, for eksempel arkitekturen til viruspartikler (5). Disse funksjonene gir enormt betydning for å kontrollere og reagere på medisinsk og

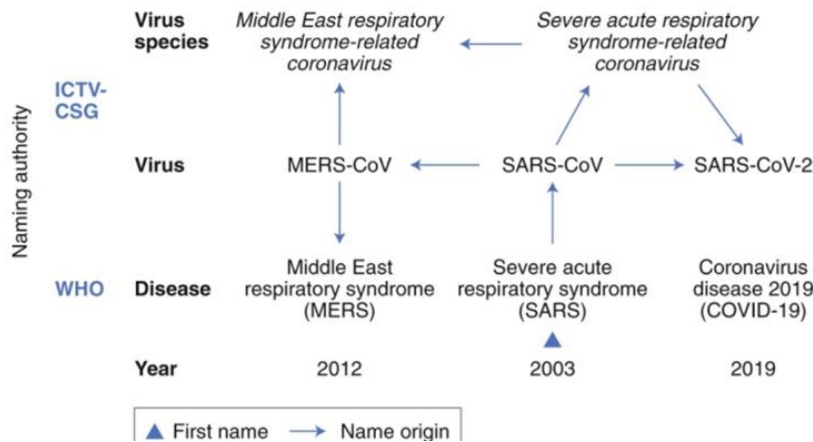
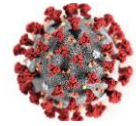


økonomisk viktige virus. Spesielt under et utbrudd av en alvorlig sykdom, er disse nevnte kjennetegn ekstremt viktige (5).

Når det gjelder klassifisering av RNA-virus vurderes det av deres iboende genetiske variabilitet. Dette er på grunn av at RNA-virus ofte kan formere seg til to eller flere virus med ikke identiske, men lignende gen sekvenser som blir sett på som varianter av det samme viruset (5). Dermed oppstår det spørsmål som om forskjellen for en gruppe virus som finnes fra før er stor nok til å gjenkjenne kandidatviruset som medlem av den gruppen eller om den er med i en ny og distinkt gruppe. Dette spørsmålet løses ved å evaluere graden av relatering av kandidatviruset til tidligere identifiserte virus som infiserer den samme verten. Dette blir formelt adressert i rammen av den offisielle klassifiseringen av virustaksonomi og blir overvåket og koordinert av ICTV (5). ICTV opprettholder en studiegruppe for hver virusfamilie. Studiegruppene er ansvarlige for å tilordne virus til virusarter som for eksempel undergenera, slekter og underfamilier. I dette tilfellet spiller ICTV en viktig rolle i å fremme virusart-konsept og fremheve dets betydning (se figur 1) (5).

4.3. Klassifisering av coronavirus

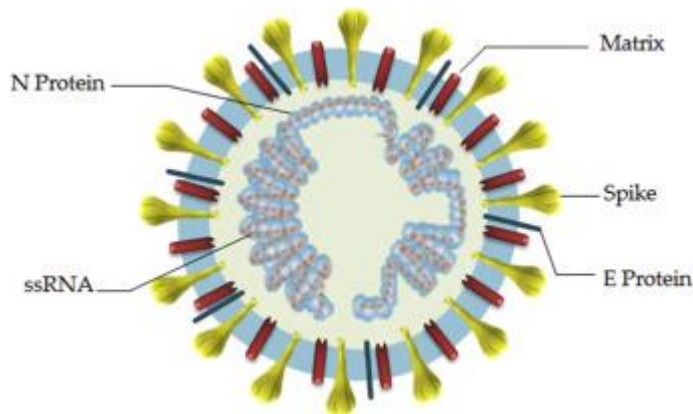
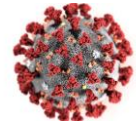
Familien Coronaviridae er en av tre RNA-virusfamilier innenfor rekkefølgen Nidovirales, Arteriviridae og Roniviridae. Arteriviridae inneholder patogener som kommer fra fugler og den andre Roniviridae inneholder patogener som kommer fra insekter. Familien består av to underfamilier som Coronavirinae og Torovirinae. Underfamilien Coronavirinae kan deles inn i de fire slektene alfa, beta, gamma og deltacoronavirus. Slekten Alfacoronavirus inneholder det humane viruset HCoV-229E og det samme slekt inneholder også et ett annet humant coronavirus som (HCoV-NL63) og mange andre virus som kommer fra dyr. Slekten av Betacoronavirus inkluderer «prototypen mus hepatittvirus MHV, de tre humane virusene HCoV-OC43, SARS-HCoV og HCoV-HKU1 og det SARS relaterte coronavirus, Midt-Østen respirasjonssyndrom (MERS) coronavirus». Slekten som Gamma og Deltacoronavirus inneholder virus som isolert fra hvaler og fugler (6).



figur 1: Navnet på virusene og sykdommene de er patogene for (5).

4.4. Strukturen til SARS-CoV-2

Viruset SARS-CoV-2 ble oppdaget å ha en lengde på 29.9 kb (5). Viruset SARS-CoV-2 har fire viktige strukturelle proteiner som pigg(S) glykoprotein, liten konvolutt (E) glykoprotein, membran (M) glykoprotein og nukleokapsid (N) protein (se figur 2). I den ytre delen av viruset finnes det S glykoprotein. Det er transport protein med en molekylvekt på omtrent 150 kDa (5). Protein danner homotrimere som stikker ut mot virus overflaten. En homotrimer er også et protein som er satt sammen av tre identiske enheter av polypeptid. Ved tiltrekning med angiotensin-konverterende enzym2 (ACE2) gjør det lettere for å binde seg konvoluttvirus til vertsceller. ACE2 er et enzym som festet til den ytre overflaten av celler i lungene, hjerte, tarm og nyre. Glykoproteinet blir spaltet av vertceller til to subenheter som S1 og S2. Disse to subenhetene har hver sine oppgave som bestemmelse av vertsvirusområdet og starte virusfusjon ved overføring av vertsceller (7).

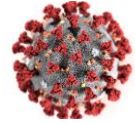


Figur 2: Bilde viser strukturen til SARS-CoV-2 (7).

M-proteinet eller membranprotein har en annen viktig del av virus. Dette proteinet har rollen å bestemme formen på viruset og kan binde seg til mange andre proteiner. M-proteinet hjelper til å stabilisere nukleokapsider eller N-proteiner. Den siste komponent er E-proteinet som minste proteinet i SARS-CoV-strukturen. Den har rolle som i produksjon og modning av dette virus (7).

SARS-CoV-2 binder seg til ACE2 mottakeren som kommer sterkt uttrykket i de nedre luftveiene. Pasienter som er infisert med dette virus opplever ikke bare luftveisproblemer som lungebetennelse, men som også lidelser i hjerte, fordøyelseskanal og nyre. Det er fordi bindingen av SARS-CoV-2 til ACE2 påvirker andre celler som absorberende enterocytter fra ileum og tykktarm, myokardiale celler, kolangiocyter, proksimale tuule celler i nyrene og uroteliale celler i blæren (7). Siden ACE2 finnes i forskjellige organer som lunger, nyrer, mage-tarmkanal og hjerte, er det lettere for virus og komme inn i målceller. Dette virus kan komme inn i menneskekroppen gjennom denne reseptoren. Prosessen starter med at virus som kommer inn i vertscellen, begynner gjennom tilknytningen av S-glykoproteinet til reseptoren og ACE2 i vertscellene. Dette bindes sterkt til humanceller ACE2. Bindingsprosessene forstettes av fusjon av virusmembranen og vertscellen (7).

Type II transmembrane serinprotease (TMPRSS2) er et enzym som inneholder «en type II transmembran-domene, en reseptorklasse A-domene, et cyberin-rik domene av et reseptor og et protease-domene» (8). TMPRSS2 som er til stede på overflaten av vertscellen fjerner ACE2 og aktiverer reseptorfestet pigglignende S-proteiner. Aktiveringen av S-proteinet gjør



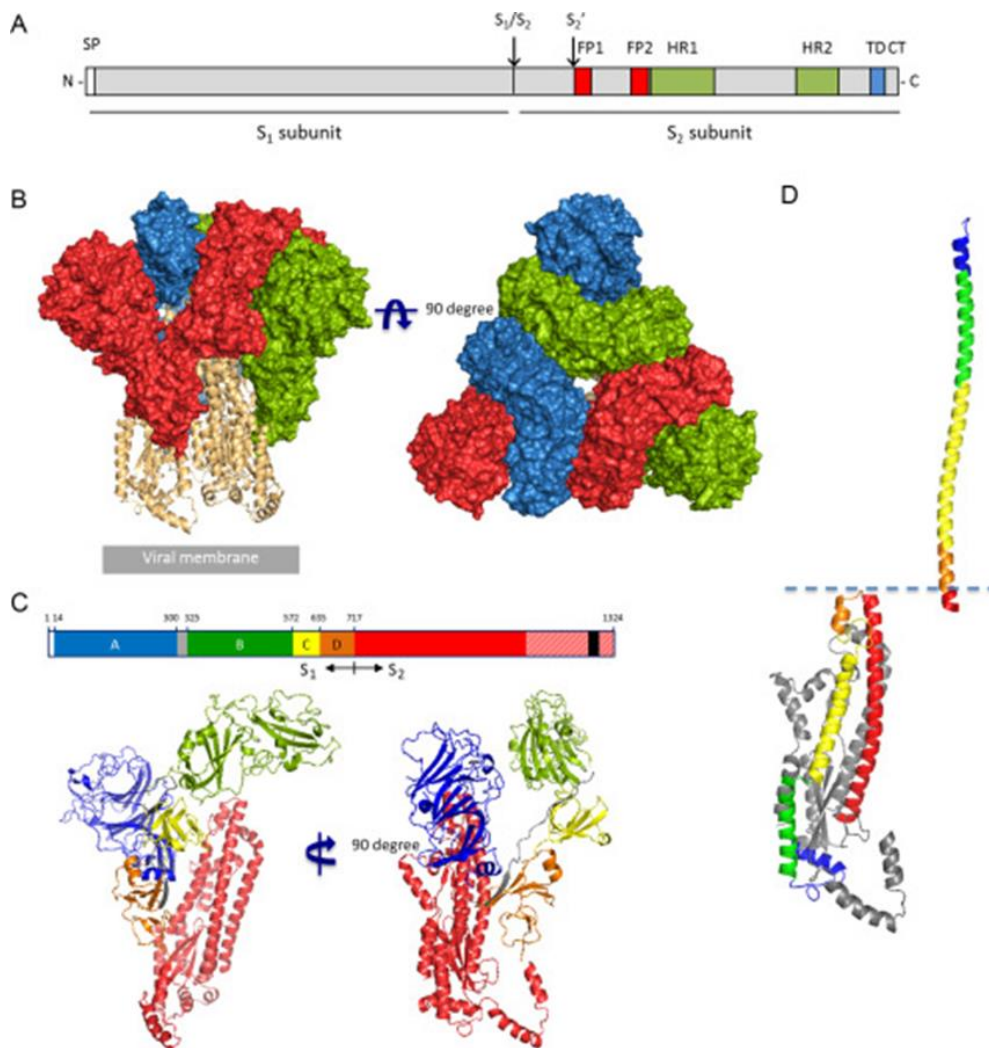
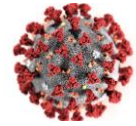
at virus kommer inn i vertscellene. Proteiner som TMPRSS2 og ACE2 spiller en viktig rolle for viruset å komme inn i cellen (7).

Vanligvis er kroppens immunrespons mot SARS-CoV-2 og SARS-CoV nesten likt i forhold til dannelse av cytokiner. En rapport om en COVID-19 pasienter som er fra Wuhan avslørte at det var en økning i det totale antallet nøytrofiler, Interleukin-6 (IL-6) serum og c-reaktivt protein henholdsvis 38%, 52% og 86% og 35% reduksjon av totale lymfocytter (5). Annen forskning viste seg økt uttrykk for proinflammatoriske cytokiner og kjemokiner IP-10, MCP-1, MIP-1A og tumor nekrose faktor-alfa (TNF α) (7).

4.5. Strukturen til S1- og S2-subenhetene.

S-proteinet kan deles inn i to subenhet som kuleformede S1 og S2- underenhet. S1-subenhet har oppgave som å gjenkjenne reseptorer, mens S2 forenkler membranfusjon og forankrer protein i den virale membranen. S1-subenheten til betacoronavirus har fire forskjellige domener som er A til D (se figur 3). Dette viser seg som en «multidomain-arkitektur» og her er strukturen godt organisert. A og B domene i S1-subenhet virker som en RBC.

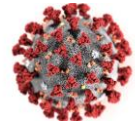
Kjernestrukturen til domene A viser som en «galektinlignende beta-sanwich-fold». Det som er viktigste domene her er B domene som er dekorert med en utvidet sløyfe på membranen. Denne sløyfen kan variere i størrelse og struktur mellom virusarter i betacoronavirus-slekten og dermed blir det referert som hypervariabel region (HVR). S2 subenhet inneholder fusjonspeptidet, to repetisjonsregioner og transmembrandomenene. Disse er viktigste proteinsegmentene som forenkler fusjoner av virusceller (9).



Figur 3: Figur viser egenskapene og strukturen til hepatitt coronavirus pigg-glykoprotein trimer (9).

Bokstav A på bildet presenterer coronavirus S-proteinet og det består av relevant domener som er angitt i stedene signalpeptid (SP), to proteolytiske spaltningsseter (S_1/S_2 og S_2), to fusjonspeptider (FP1 og FP2), to heptadrepetisjon regioner (HR1 og HR2), transmembrane domain (TD) og cytoplasmatisk hale (CT) (9).

Bokstav B på bildet viser til «trimeric mouse hepatitis coronavirus (strain A59) spike glycoprotein ectodomain». Bildet ble tatt ved hjelp elektron mikroskopi analyse og det vises i to forskjellige vinkler. Det er tre S1-protomerer som er farget i rødt, blått og grønt og S2 trimer i lysoransje (9). Bokstaven C på bildet vises S1 domene av MVH pigg proteinsekvens. S1-



domenene A, B, C og D er farget i henholdsvis blått, grønn, gult og oransje. Området som forbinder domene A og B i grått er S2 region og den er farget i rødt (9). Bokstav D på bildet nederste til venstre viser strukturen av MHV S2-protomeren med fire helikser som er på forskjellig farge. Øverste til høyre er strukturen av en «SARS-CoV S HR1 heliks (9).

4.6. Grunnleggende reproduksjonsnummer

Epidemiologer bruker en bestemt parameter til å kvantifisere frekvensen av en virus/sykdom spredning, dette kalles grunnleggende reproduksjonsnummeret: R null (Basic Reproduction Number) (se formel 1), det er et matematisk begrep som indikerer hvor smittsom viruset kan være.

Formel 1(10):

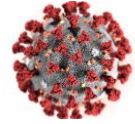
$$R_0 = \beta \cdot c \cdot D$$

- β : smittsomheten
- c: kontakt hyppigheten
- D: varigheten av smittsom periode

Spredning av viruset er avhengig av R_0 verdi:

- $R_0 < 1$, det betyr at hver eksisterende infeksjon forårsaker mindre enn en ny infeksjon
- $R_0 = 1$ det betyr at hver eksisterende infeksjon forårsaker en ny infeksjon
- $R_0 > 1$ betyr at hver eksisterende infeksjon forårsaker mer enn en ny infeksjon.

I en situasjon hvor R_0 er større enn en, vil det bety at har evnen til å spre seg raskt mellom individer og kan derfor forårsake en epidemi som senere kan utvikle seg til en pandemi (10).

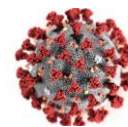


5. Metode

Denne oppgaven vil være basert på tidligere skrevde forsknings artikler som direkte skal kunne være med å svare på denne artiklens problemstilling. Selv om utbruddet av det nye coronaviruset startet for under et år siden, er det allerede et godt antall forsknings- og fagartikler skrevet av andre forskere og fagpersoner som ønsker å dele kunnskapen som har blitt anskaffet etter flere laboratorieeksperimenter, felt arbeid og informasjon fra tidligere smittede. Informasjon og forskninga artikler om SARS pandemien og patogene SARS-CoV fra 2003 var det allerede mye av, i tillegg til forskninger som har prøvd å sammenlikne disse to coronavirusene. Selektiv og kritisk anskaffelse av passende studier var håndtert på en enkel og effektiv måte, ved å prioritere fagfelleverderte tidsskrifter, som bekreftet påliteligheten til studiene. Søkemotoren som ble brukt var hovedsakelig NTNUs universitetsbibliotek som har en samling av elektroniske bøker, tidsskrifter og artikler. Andre søkemotorer som også ble brukt var Google scholar, Pubmed og Science Direct.

For å kunne svare på spørsmålene og del målene som ble nevnt tidligere i introduksjonen, var det satt fokus på forsknings artikler som ga informasjon om det nye coronavirusets taksonomi, epidemiologi, spredningsmekanisme og oppbygging. Informasjon om virusets opprinnelse og utbruddsområdet var også i interesse. Mye av den samme informasjonen om coronaviruset SARS-CoV fra 2003 var også undersøkt. Dette var for å kunne sammenligne begge virusene og oppdage hva som var likhetene og forskjellene demmes. Søkeordene som ble brukt var kombinasjoner av ordene "SARS-CoV-2", "SARS-CoV", "COVID-19", "classification", "taxonomy", "transition", "epidemiology", "origin", "case of fatality" og "statistics".

Ut fra denne metoden for å selektivt velge riktig forskningsartikler og studier for denne oppgaven, ble det samlet sammen 12 forsknings artikler som skal brukes som referanse gjennom denne oppgaven (se tabell 1.). I tillegg så ble det brukt andre typer kilder som fagartikler, fagbøker, informasjon fra fagfolk og offisielle rapporter fra både verdens helse organisasjon (WHO) og folkehelse instituttet (FHI). Dette var for å øke forståelsen til hva mye av forsknings artiklene refererte til og gi leseren en status på hvordan tilstanden til verden og Norge er per dags dato denne oppgaven blir skrevet (er tabell 2.).



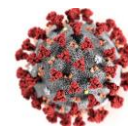
6. Resultat og diskusjon

6.1. Forsknings artikler og andre relevante kilder

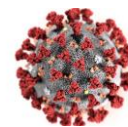
Som nevnt tidligere, vil denne oppgaven være basert på 12 forsknings artikler (se tabell 1) og 15 andre relevante kilder som fagartikler og rapporter artikler fra FHI og WHO (se tabell 2). Alle kilder som ble brukt er listet opp på de to tabellene under, med en kort beskrivelse på deres relevans i denne oppgaven.

Tabell 1: Referanse liste med forsknings artiklene brukt og en kort tekst om deres relevans til denne oppgaven.

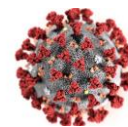
Nr.	Tittel	Forfatter	Tidsskrifter den ble publisert	Relevansen til artikkelen
1	The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak	Rothan, Hussin A. Byrareddy, Siddappa N. Rothan, Hussin A.	Journal of autoimmunity	Artikkelen gir et godt overblikk på den generelle informasjonen som man har om det nye viruset SARS-CoV-2 og sykdommen COVID-19.
2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges	Lai, Chih-Cheng Shih, Tzu-Ping Ko, Wen-Chien Tang, Hung-Jen Hsueh, Po-Ren	International Journal of Antimicrobial Agents	Artikkelen gir nærmere forklaring på de globale utfordringene til dette viruset, som kan være en god kilde når man



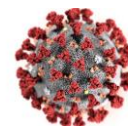
				skal sammenlikne med den tidligere epidemien med SARS-CoV.
3	Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003	Zhong, NS Zheng, BJ Li, YM Poon, LLM Xie, ZH Chan, KH Li, PH Tan, SY Chang, Q Xie, JP	The Lancet	Artikkelen gir en kronologisk forståelse På hvordan SARS pandemien startet ved Å føle et par index pasienter, og hvordan Smitten spredde seg videre fra dem.
4	A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility	Wang, Qiong Qiu, Ye Li, Jin-Yan Zhou, Zhi-Jian Liao, Ce-Heng Ge, Xing-Yi	Virologica Sinica	I denne forsknings artikkelen snakker de om Et lab-eksperiment de utførte for å forstå Den unike «cleavage domein»'en til SARS-CoV-2 i forhold til andre coronavirus.
5	Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster	Li, Peng Fu, Ji-Bo Li, Ke-Feng Chen, Yan Wang, Hong-Ling Liu, Lei-Jie Liu, Jie-Nan Zhang, Yong-Li Liu, She-Lan Tang, An	Journal Pre-proof	Artikkelen snakker om mulig overføring av sykdommen i løpet av inkubasjonsperioden og utfordring for å kontrollere sykdommen.



		Tong, Zhen-Dong Yan, Jian-Bo		
6	The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus	Liu, Ying Gayle, Albert A. Wilder-Smith, Annelies Rocklöv, Joacim	Journal Pre-proof	Artikkelen sammenligne COVID-19 Reproduksjonstall Med SARS fra 2003 og forklar hva generelt R0 er og hvorfor Det er viktig å holde den veldig lav.
7	Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the world	Wu K, Darcet D, Wang Q, Sornette D	medRxiv	Artikkelen handler om hvordan Kina klarte Å begrense spredning, Forskerne i denne artikkelen bruker den erfaring til å analysere kalibreringsresultatene for Sør-Korea og lager en mulig fremtidige scenario.
8	The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor	rielle ES, Schneidman D, Linial M.	bioRxiv	Gir en fordypende forståelse av ACE2 reseptor på cellene i kroppen, og sammenligne bindingsmekanisme av SARS-CoV og SARS-CoV-2.

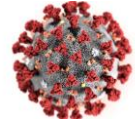


9	The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-	Gorbalenya, A.E., Baker, S.C. Baric, R.S. et al	Nature microbiology	Artikkel handler om de forskjellige organisasjon som har ansvar for navngivning og klassifisering av coronavirus og hva slags rolle enhver organisasjon har og hvordan de samarbeider.
10	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response	Indwiani Astuti Ysrafil	Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews	Denne artikkel gir nærmere forklaring på Infeksjons prosess og virusreplikasjon i vertscellene gjennom flere tidligere artikler
11	Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome does not indicate snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1	Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y	arXiv preprint	Sammenligne Genomet strukturen til flere dyr for å finne hvor har virus starte fra.
12	A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin	Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W	nature	Rollen til Flaggermus i spredning av Coronavirus

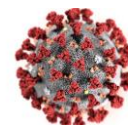


Tabell 2: Andre relevante kilder som ble brukt i denne oppgaven.

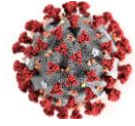
Nr.	Kilde	Publisert av	Relevanse
1	situation report, 72. 2020.	World health organization	En rapport utsendt fra WHO om tilstanden til COVID -19 pandemien frem til 1. April 2020
2	How a South Korean church helped fuel the spread of the coronavirus.	washingtonpost. 2020	Historien av en pasient som klarte å overføre virus til flere tusen i løpet av kort tid
3	<ul style="list-style-type: none"> Folkehelseinstituttet: COVID -19-epidemien: risikovurdering og respons i Norge Risiko, prognose og respons i Norge etter uke 12 Folkehelseinstituttet 	Folkehelseinstituttet	Gir en god oversikt over Norge situasjon nå og forklarer forskjellig strategier (ulempen og fordeler)
4	Coronavirus Cases 2020	worldometers	En statistikk side
5	Mitigating the COVID economic crisis: Act fast and do whatever it takes	Baldwin R, di Mauro BW	Hensikten med å flate ut kurven, også gir konsekvenser av virus hvis kurven forsetter å stige



6	<ul style="list-style-type: none"> - Mistraletti, Flavia Petrini. Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili siaarti: SIAARTI - marco vergano gb, alberto giannini, giuseppe gristina, sergio livigni, giovanni mistraletti, flavia petrini. clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments, in exceptional, resource-limited circumstances The Italian College of Anesthesia, Sedation, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) The Italian College of Anesthesia, Sedation, Resuscitation and Intensive Care 	<p>Marco Vergano GB, Alberto Giannini, Giuseppe Gristina, Sergio Livigni, Giovanni Mistraletti, Flavia Petrini.</p>	<p>Retningslinjer og regler for leger i akuttmottaket i Italia, ved katastrofemedisin</p>
7	<p>Alle med symptomer på korona kan bli testet</p>	<p>Huse G.</p>	<p>Forandring i testkriterier i Norge</p>



8	TMPRSS2 transemembrane serine protease 2 (Homo sapiens Human)	NCBI Resources	Gir informasjon om det spesifikke protein TMPRSS2
9	Chapter 31 - Coronavirus	Funner and White's Medical Virology (Fifth Edition) 2017, Page 437-446	Handler om egenskaper til virus, klassifisering og struktur av virus
10	Chapter Two – Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes	Advances in Virus Research Volume 96, 2016, Page 29-57	Dette kapittel handler om strukturen av coronavirus S-protein og strukturen til S1 og S2 subenheter
11.	How scientists quantify the intensity of an outbreak like coronavirus and predict the pandemic's spread. The Conversation. 2020.	Eisenberg J. R0:	Ble brukt en figure fra denne kilden for å nærmere forklare den høye spredningen til COVID-19.
12.	Study shows pangolins may have passed new coronavirus from bats to humans	The Conversation. 2020.	Rollen til Skjelldyr i spredning av Corona virus fra flaggermus til mennesker
13.	Testkriterier for koronavirus (coronavirus) 2020	folkehelseinstituttet	Testkriterier i Norge og regler til det som kan teste seg
14.	BERG K. Dyktige fagfolk og godt samarbeid ga ny koronatest i rekordfart 2020	bioingeniøren	Utvikling av ny koronatest for å dekke det reagens mangel i Norge.

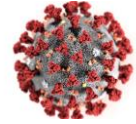


15	Basics of virology	Handbook of Clinical Neurology, Volume 123, 2014 Pages 45-66	Handler om de grunnleggende egenskapene til virus og prinsippene for virusklassifisering og struktur.
----	--------------------	--	---

6.2. SARS-CoV og SARS-pandemien

Utbruddet av dette coronaviruset ble først varslet av WHO globalt 13. Mars 2003, men viruset hadde allerede startet utbruddet ved slutten av 2002. I november 2002, hadde utbruddet av dette nye coronaviruset forårsaket at en rekke av befolkningen i Guangdong provinsen, sør for folkerepublikken i Kina (se figur 4.), hadde utviklet en form for en atypisk lungebetennelse. Sykdommen startet som ganske milde respiratoriske symptomer og feber, men utviklet seg etter noen få dager til en lungebetennelse for de smittede (3). ved slutten av februar 2003 hadde viruset spredd seg til provinser og land i nærheten av Guangdong.

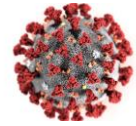




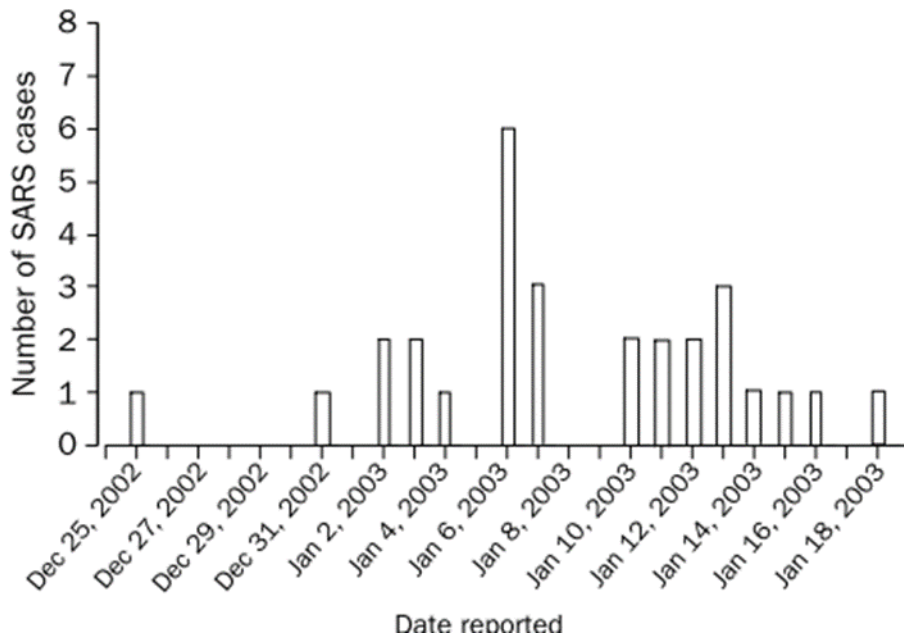
Figur 4: SARS utbruddet i Guangdong provinsen i folkerepublikken i kina. Tallene viser antallet smittede de forskjellige byene i provinsen hadde bekreftet fra 16. November 2002 til februar 2003 (3).

Pandemien besto av to bølger av utbrudd, hvor utbruddet som først startet i november 2002 telles som den første bølgen. Pasienten som først utfylte WHO sine kriterier for SARS, navnet på sykdommen, var rapportert i byen Foshan, men det var ingen kliniske prøver som kunne bli brukt for virologisk investigasjon for å bekrefte om det faktisk var SARS-COV (3). En måned senere ble det oppdaget en ny person som hadde blitt smittet av viruset. Dette var en kokk fra byen Heyuan som jobbet i en restaurant i Shenzhen, som ble den andre personen som hadde blitt identifisert med SARS. Siden pasienten var en kokk var han ofte i kontakt med forskjellige typer levende dyr, for å bruk til matlagingen sin. Kokken viste de normale symptomene som vi vet om i dag som er forventet etter å ha blitt smittet av SARS, som var feber, milde respiratoriske symptomer og en radiografis undersøkelse viste skygger i begge lungene. Denne kokken klarte til slutt å smitte hans kone, sine to søstre og syv helsearbeidere. Alle viste samme symptomer og kliniske funn (3). Fra denne hendelse ble det senere rapportert at smitten hadde klart å spre seg til andre byer. Fra 26. desember 2002, til 20. januar 2003 var det til sammen bekreftet 28 smittede (se figur 3). Alle var i den tiden beskrevet som en atypisk pneumoni med en ukjent patogen. De fleste av disse var helsearbeidere (13 av 28). Av disse 28 smittede hadde fire av dem behov for ventilatorer (3).

Den andre bølgen startet fra 13. januar med indeks pasienten som i dette tilfelle var en 46år gammel sjømatseiger som ble innlagt i et universitet sykehus i Zhongshan på grunn av de atypiske respiratoriske symptomene som mannen hadde. I løpet av de 18 timene han var i det sykehuset, klarte han å spre smitten til mer enn 30 av de ansatte i det sykehuset (3). senere ble indeks pasienten overført til et nytt universitets sykehus i by Zhongshan. I løp av overføringen hadde ambulansesjåføren, to leger og to sykepleiere blitt smittet. I de neste 8 dagene hadde 20 andre helsearbeidere blitt smittet og 19 personer fra familien til indeks pasienten hadde også blitt infiserte etter å ha vært nærkontakt med han. Av disse infiserte, hadde en lege fra universitetssykehuset i Zhongshan reist til Hong Kong og fortsatte smitten av dette viruset derifra, dette er hva som ledet til SARS pandemien i 2003 (se figur 5) (3)



Hele SARS pandemien i 2003, som er tidsrommet fra november 2002 til juli 2003, var antallet bekreftede smittede til slutt på 8437 og antallet døde på 813 personer (3).

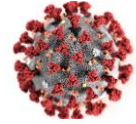


Figur 5: grafen viser SARS utbruddet i Zhongshan, folkerepublikken i Kina. Det ble til sammen bekreftet 28 smittetilfeller fra 26. desember 2002 til 19. januar 2003 (3).

6.3. SARS-CoV-2 og COVID-19 pandemien

På lik linje med SARS-CoV, så startet spredningen av SARS-CoV-2 på samme måte, altså med en plutselig rapport av mange mennesker som viste symptomer til en ukjent respiratorisk sykdom, i folkerepublikken Kina.

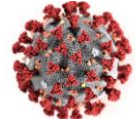
I desember 2019 ble en rekke pasienter innlagt i et sykehus i Kina med hva som var kjent som en type respiratorisk infeksjon med ukjent etiologi. I tidsrommet fra 18. desember 2019 til 29. desember 2019 ble det rapportert fem pasienter med «acute respiratory distress syndrome» (ARDS), hvor en av de fem pasientene var bekreftet omkommet på grunn av denne ukjente sykdommen, som senere ville bli kjent som COVID-19. Videre inn i ny året ble det oppdaget at opptil 41 personer som allerede hadde blitt innlagt på sykehuset var bekreftet med sykdommen COVID-19 som var forårsaket av viruset SARS-CoV-2, hva som forårsaket



sykdommen var ennå ikke helt blitt oppdaget (1). Det var også videre rapportert at under halvparten av disse pasientene var allerede påvirket av underliggende sykdommer som diabetes, hypertensjon og kardiovaskulære sykdommer. Disse pasientene hadde trolig blitt smittet i sykehuset på grunn av nosokomiale infeksjoner (1). Så skal det nevnes at det bare var pasienter som ble klinisk syke som ble testet, så muligheten for at det var flere som hadde blitt smittet var ganske stor, selv så tidlig i oppdagelsen. Et annet studie viste til at 41% av pasientene med denne sykdommen i et sykehus hadde blitt smittet trolig av sykehus relaterte årsaker (11). Siden det tidlig ble vist til at det var en kobling mellom dette nye viruset, SARS-CoV-2, og et sjømatmarked i Wuhan, hadde man allerede en mistanke om smitte mellom dyr til menneske. Men, mange av de nyere studiene som kom rundt januar 2020, ga en god indikasjon på at menneske til menneske smitte via dråpesmitte var også en stor mulighet (1,11). Videre i 22. januar 2020 var det rapportert 571 smittede personer med sykdommen COVID-19 hadde blitt oppdaget i 25 områder (distrikter og byer) i Kina. Helseorganisasjonen i Kina, The China National Health Commission, offentliggjorde mer detaljert informasjon og at det var registrert 17 dødsfall som var direkte forårsaket av SARS-CoV-2 (1).

25. Januar 2020 hadde tallet økt til 1975 personer som hadde blitt smittet med dette viruset i Kina med 56 dødsfall totalt. En annen rapport fra 24. Januar 2020, beregnet at den kumulative forekomsten i Kina var på Ca. 5503 smittede (1). Antall smittede fortsatte å øke og det ble bekreftet den 30. Januar 2020 at tallet hadde økt til 7734 smittede personer i Kina og at 90 andre tilfeller hadde blitt rapportert i en rekke andre land utenfor Kina. Landene som hadde reportert tilfeller med COVID-19 inkluderer Taiwan, Tailand, Malaysisa, Sri Lanka, Cambodia, Japan, Singapor, Republikken Korea, UAE, US, Filipinene, India, Australia, Canada, Finland, Frankrike og Tyskland (1).

Man kunne tydelig se at dette viruset kunne spre seg veldig raskt og var allerede, kun etter under 2 måneder, et problem utenfor Kina. Verdens helseorganisasjon (WHO) hadde samme dag (30. januar) erklært 2019-nCoV epidemien, som var hva SARS-CoV-2 tidligere ble kalt, den 6. helsemessig samfunnskrisen med internasjonal bekymring, med H1N1 (2009), Polio (2014), Ebola i vest Afrika (2014), Zika (2016) og Ebola i den Demokratiske Republikken i Kongo (11). Rundt denne tiden var det beregnet at dødsraten til sykdommen som kom av dette viruset lo på ca. 2.2% (170/7824) (1). Videre studier av dette nye viruset ble tatt mer på

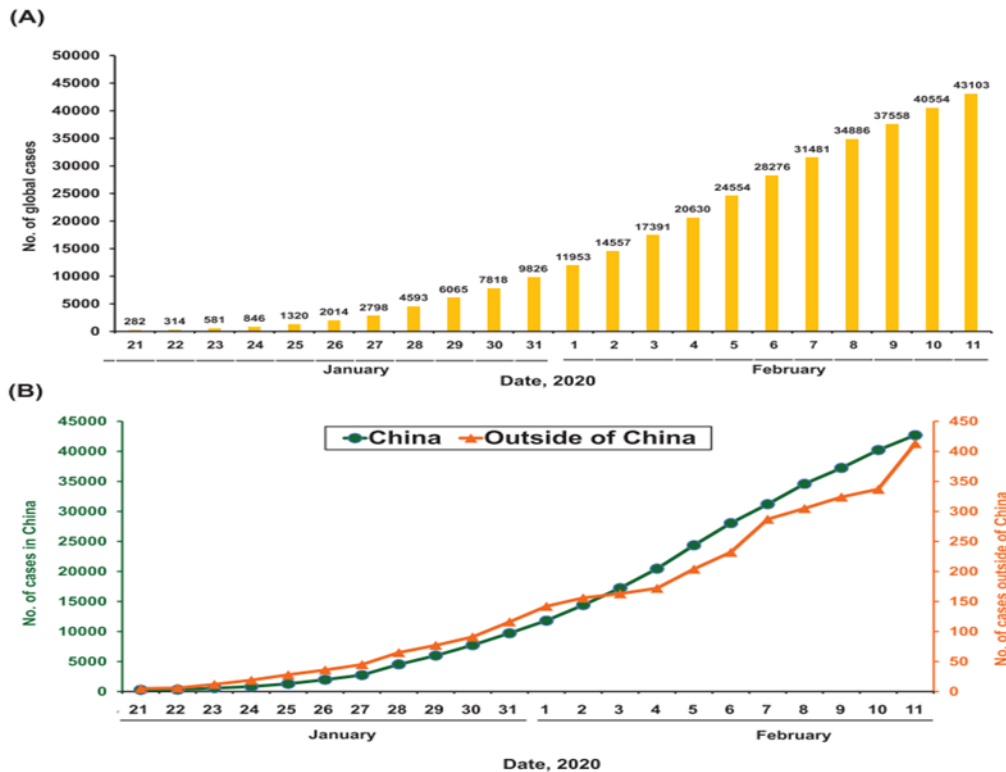
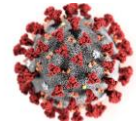


alvor etter at den første COVID-19 pasienten ble bekreftet i USA. Dette ledet til bedre studie i beskrivelse, identifikasjon, diagnostikk og klinisk forløp av som kom av dette viruset og videre behandling av saken. Dette inkluderte pasientens første milde symptomer ved presentasjon og progresjon til pneumoni på dag ni av sykdomsforløpet (1).

Det ble gjort en fylogenetisk analyse av viruset, og det ble oppdaget at viruset hadde en nær likhet med SARS-lignende coronavirus som ble tatt fra 2 flaggermus, det var en likhet på 88% - 89%. Det ble gjort en rekke andre analyser, og basert på oppdagelsen av disse gen analysene ble det konkludert at viruset mest sannsynlig hadde opphav fra flaggermus eller i det minste hadde en viss tilknytning til flaggermus. Dette er også på grunn av tilværelsen av flaggermus og andre levende dyr i sjømatmarkedet i Wuhan (1).

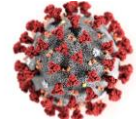
Det ble publisert en rapport som viste til at Kinas helse myndigheter hadde konkludert at fra og med 7. Februar 2020, det hadde blitt opptil 31 161 mennesker som hadde blitt smittet i Kina og mer enn 630 personer hadde omkommet (1). En annen data fra WHO viste til at, innen 11. februar, totalt 43 103 personer hadde blitt smittet av viruset og pådratt seg sykdommen COVID-19. I februar 2020 var det vist til at Kina hadde mest pasienter med COVID-19 med en $n=42\ 690$, etterfulgt av Singapore med $n=45$. opptil denne tiden var det Asia som hadde flest tilfeller til sammen, etterfulgt av Europa, Nord Amerika og Australia (11).

Innen 12. februar 2020 så hadde opptil 1115 personer mistet livet som er 2,5% av de smittede hvor flest var, som nevnt tidligere, i Kina. Globalt hadde det antallet med nye COVID-19 bekreftede hatt en stabil økning både innenfor og utenfor Kina (11) (se Figur 4).



Figur 4: Figurene viser alle lab bekreftede COVID-19 smittende opp til 11. februar 2020. (A) viser den globale økningen av smittende, mens (B) viser sammenlikning daglig global økning mellom tilfeller innenfor Kina (inkludert Hong Kong Spesiell administrativ region i Kina (SAR) og Macau SAR) og utenfor Kina (11).

Ifølge en rapport fra WHO, innen 1. april 2020 antallet smittede i verden gått opp til 823 626 bekreftede personer med COVID-19 siden utbruddet startet i desember og at antallet døde hadde nådd 40 598 (2).



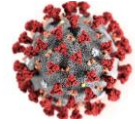
6.4. S-piggen og ACE2

Ved å se på spredningen til de to pandemiene COVID-19 og SARS, som ble skrevet om i del kapittel 4.2 og 4.3, kan man se at antallet smittede i SARS-pandemien var mye mindre enn den pågående COVID-19 pandemien (1,3,11) for å forstå grunnen til dette, bli man nødt til å se nærmere på smittemekanismen til de to virusene SARS-CoV og SARS-CoV-2

Pigg proteinene, som nevnt tidligere i del kapittel 2.3, er «anker» proteinene i virusmembranen til Coronavirusene som SARS-CoV-2 og SARS-COV. Dette pigg-proteinet består av 3 deler eller domener som er en ekstracellulær domene, en kort transmembran domene og en kort intracellulær domene. Når det kommer til sammenkobling til målcellene som coronavirusene vil infisere, er det ekstracellulære domenet som kommer i fokus da denne har i oppgave å ankre og sammenkoble resten av viruset til membranen til ønsket målcelle. Det finnes 2 subenheter i det ekstracellulære domenet som kalles S1 og S2 delen. S1 har i oppgave å binde seg til reseptoren til målcellen, mens S2 har i oppgave å fusjonere seg sammen med membranen til målcellen. Dette samarbeidet mellom underenhetene S1 og S2 er hvordan både SARS-COV-2 og SARS-COV kan koble seg til ACE2 reseptorene i lungene, og infisere målcellene (12).

Men det finnes selvfølgelig en rekke andre faktorer som må være til stede for at bindingen og infiseringen skal kunne utføres. En av disse er proteaser som er en gruppe essensielle enzymer som er med på å spalte ned proteiner. Ved sammenkoblingen mellom et coronavirus og ACE2-reseptoren, vil proteasene «ankres» til den ekstracellulære delen til spike-proteinene ved underenhetene S1 og S2. Reaksjonen mellom subenhetene og proteasene til målcellene vil derfor være en essensiell del for at viruset for infisert målcellene i lungen via ACE2 reseptoren (12).

Det at viruset bruker den kjemiske reaksjonen mellom den ekstracellulære delen til spike proteinene og proteasene til målcellene de vil infisere, er en normal mekanisme de fleste coronavirusene tar i bruk. Forskjellen kommer av hvilken av proteasene pigg-proteinene til de forskjellige coronavirusene «aksepterer» å reagere med. Det finnes en egen spaltningsdomene på pigg-proteinene som er tilrettelagt de respektive proteasene. For SARS-CoV fra 2003, er proteasene trypsin, tryptase Clara og Human Airways trypsin-like tryptase (HAT) med på denne reaksjonen for å fullføre infiseringen av SARS-COV til cellene i lungene via ACE2



reseptorene. Disse er proteaser som finnes i mange av de viktigste organene i kroppen og kan være en forklaring på de systematiske infeksjonene, høye patogene egenskapene og ikke minst den høye dødsraten til SARS fra 2003 (12).

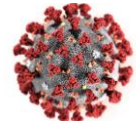
Hvor forskjellen ligger når det kommer til det nye oppdagede viruset SARS-CoV-2, kommer når vi sammenlikner aminosyre sekvensen til dette viruset med de andre coronavirusene. I et laboratorium eksperiment ble det oppdaget at SARS-CoV-2 hadde en mindre og 3 tilleggs aminosyrer i dens aminosyresekvens. Tillegg ble det oppdaget at SARS-CoV-2 hadde en et unikt furin-spaltningsdomene til proproteinet furin. Furin er et proprotein konvertase enzym som har i oppgave å konvertere forløper proteiner til deres aktive tilstand. At det ekstracellulære domenet til pigg-proteinet til SARS-CoV-2 har en egen furin-spaltningsdomene for at furin skal kunne reagere med viruset, er noe som ikke har blitt sett med de andre virusene. denne unike furin-spaltningsdomenen til SARS-CoV-2 som i tillegg var overlappet av de 3 innsettingen av aminosyrer, kan være med på å forklare den store overførbarheten og spredningen dette nye viruset har i forhold til tidligere coronaviruset som SARS-COV (12).

Man kan også se at bindingsaffinitet til SARS 2 er generelt høyere enn SARS, på grunn av høyere antall bindings punkter i SARS-CoV-2 – ACE2-komplekset, dette kan også være med å forklare høye spredningshastighet til SARS-CoV-2(13).

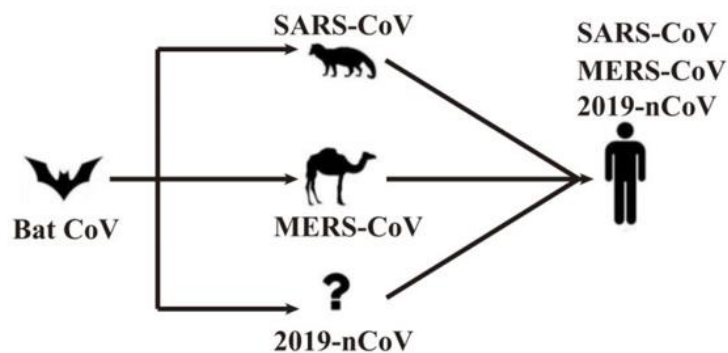
6.5. Opphavet til SARS-CoV-2

For å finne ut av opphavet til SARS-CoV- ble det i et studie tatt prøver fra 5 forskjellige pasienter med COVID-19 for å analysere genomsekvensering til viruset, det ble oppdaget at sekvensene var nesten identisk til SARS-COV med 79,6% likhet, og at hele Genomet viste 96% likhet til et flaggermus coronavirus (14).

N-COV viruset finnes fra før i flaggermus, men for at viruset kan forårsake sykdom til mennesket, må den først ha utviklet seg til SARS-CoV-2.



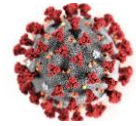
Så langt har man en teori som sier at SARS-CoV-2 mest sannsynlig først ble overføring fra Flaggmus så over til et «ukjent dyr» som et mellomvertfør den ble smittet over til mennesker (se figur) (15). En av de viktigste utfordring nå er å finne ut hvilket dyr som overførte viruset fra flaggmus så til mennesker.



Figur 5: Figur viser smittekjeden av SARS-CoV og SARS-CoV-2(2019-nCoV) (15)

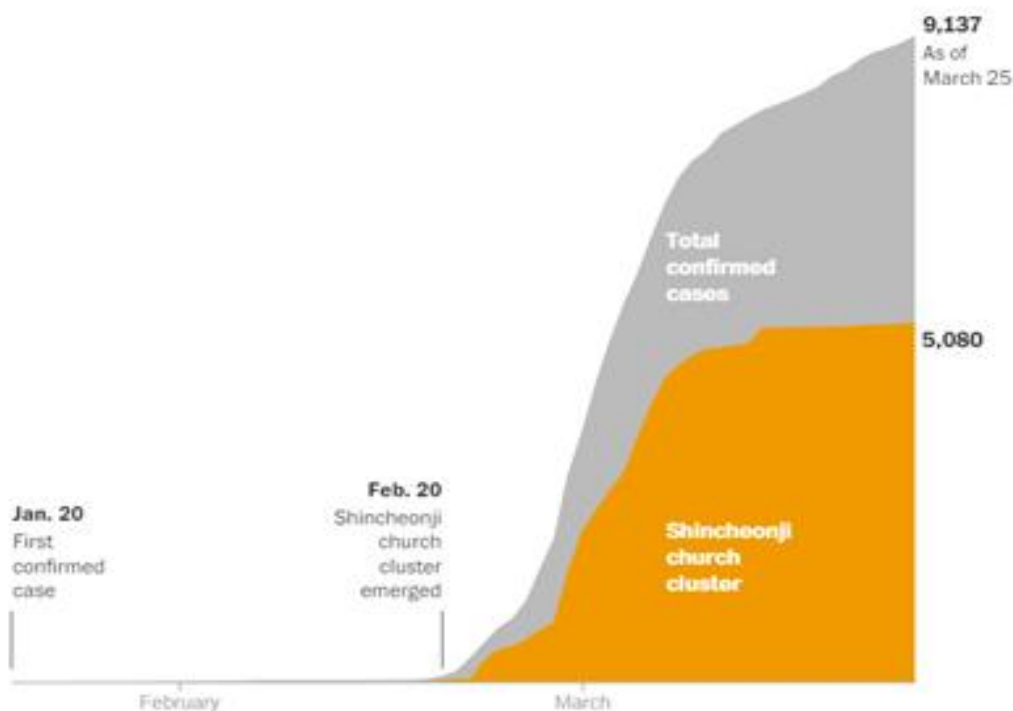
I begynnelsen av spredningen av SARS-CoV, ble det antatt at det «ukjente-dyret» som videreførte viruset til mennesker kan ha vært en slange eller andre dyr fra sjømatmarkedet i Wuhan. For å bekrefte denne teorien, ble det gjort en test for å sammenlikne kodonet til SARS-CoV-2 med kodonet til de mistenkte dyrene. Resultatet av forskningen ble negativ, altså at ingen av de dyrene hadde likheter i kodone demmes med SARS-CoV-2 kodonet (15).

I et annet studiet ble det gjort en biopsi av et skjelldyr og det ble oppdaget at den hadde en genetisk sekvens som hadde store likheter med den genetiske sekvensen til SARS-CoV-2. andre studier hadde også kommet fram til en likhet på 96% mellom SARS-CoV og skjelldyr sekvensene, som kan indikere at dette kan være det «ukjente-dyret» som videreførte viruset over til mennesker, men per dags dato dette blir skrevet, har man ennå ikke kommet til en ordentlig konklusjon (16).

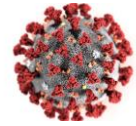


6.6. Spredningshastigheten til SARS-CoV-2 i Sør-Korea

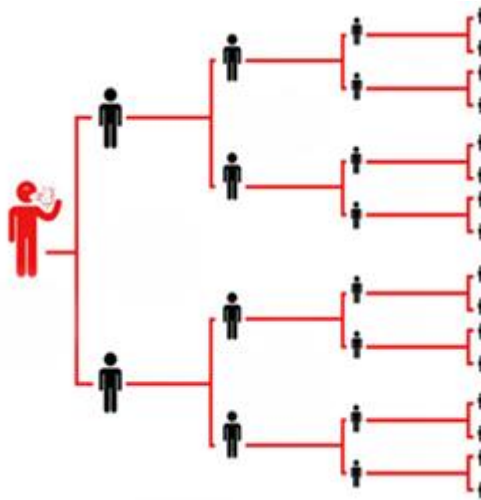
Sør-Korea var et av landene som klarte å begrense spredningen av SARS-CoV-2. Første tilfellet ble registrert 20 januar 2020, det var en 35 år gammel dame som kom fra Wuhan som testet positiv for COVID-19. Innen en uke, økte antall smitte tilfeller til 31 smittede. Den 31. pasienten var en 61år gammel pasienten som var medlem av Shincheonji-kirken i Daegu Korea, og hadde i dagene før hun fikk påvist smitte vært i kontakt med flere mennesker i Shincheonji-kirken, i sykehuset og i hotellet der hun bodde. 6 februar 2020 hadde «Pasient 31» vært på sykehus for behandling etter en bilulykke, hun hadde blitt påvist symptomer som feber og sår hals, og skal ifølge legene ha blitt rådet å la seg bli testet for COVID-19, noe hun selv nektet for at hun ble. Hun deltok på religiøse arrangementer den 9. og 16. Februar 2020 i Shincheonji-kirken, 2 dager senere ble hun alvorlig syk, da dro hun til et annet sykehus for å teste seg, Testen var positiv, og hun ble landets 31. COVID-19 smittede. I løpet av to dager etter at «pasient 31» testet positivt ble 15 flere personer fra Shincheonji-kirken også testet positivt. En måned senere ville tusenvis av mennesker i forbindelser til kirken teste positive, total tilfeller som er knyttet til kirken var 5080(se figur 6) (17).



Figur 6: utviklingen av antall smittede i Sør-Korea (17).



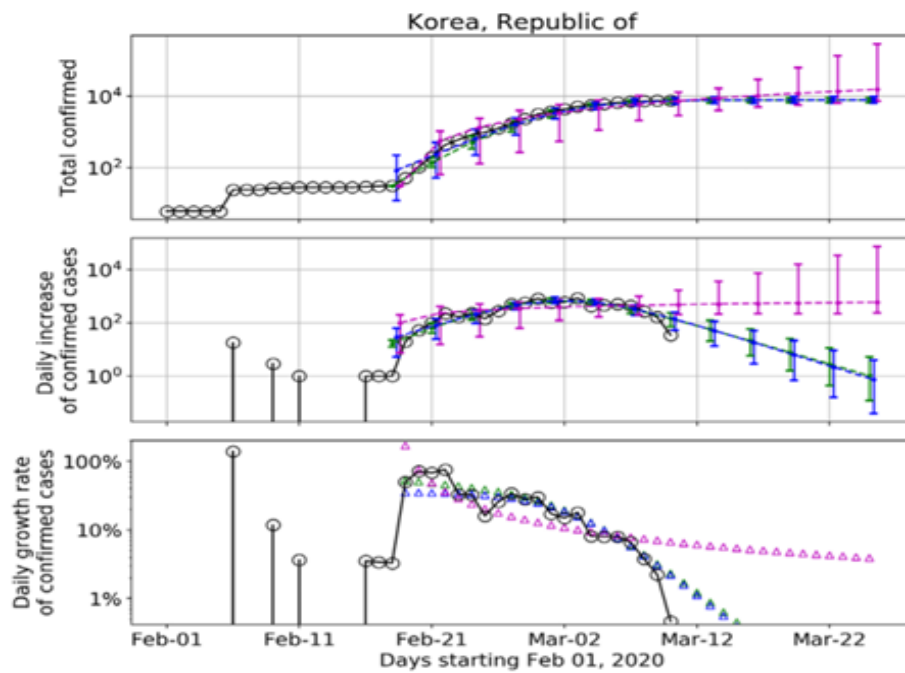
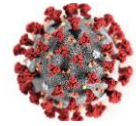
I begynnelsen av COVID -19 pandemien var R_0 gjennomsnittet på $\approx 2,2$ ($2 < R_0 < 3$) (10), ifølge to nye studier som bruker stokastiske metoder for å estimere R_0 , rapporterte de et område på 2,2–2,68 med et gjennomsnitt på 2,44 (18), det betyr at hver eksisterende infeksjon kan forårsaker 2 til 3 personer. For å vise hvor høyt R_0 er, Hvis person X er smittet med COVID -19, da smitter han to nye personer X1 og X2, i løpet av neste uke smitter de 2 andre, og antall smittede blir 4, og videre til 8, 16 ,32 frem til 1024 i løpet av 10 trinn (figur 2).



Figur 7(19)

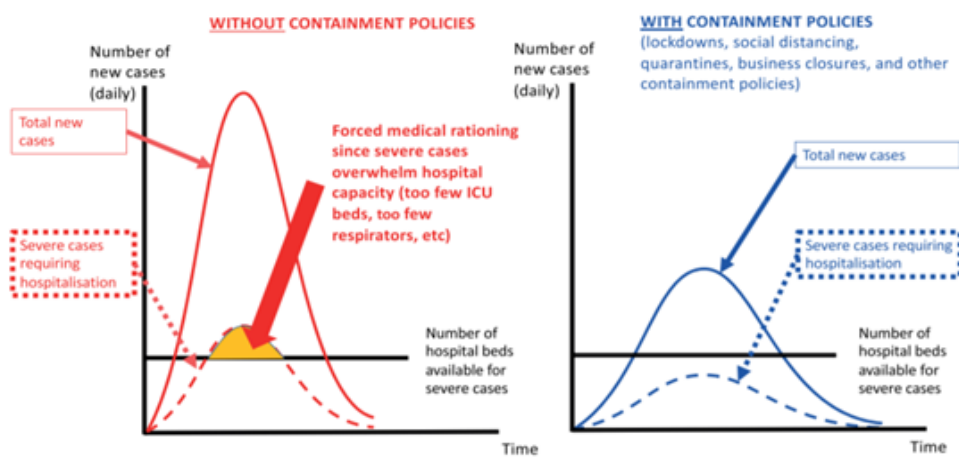
Ved å plote alle COVID-19 tilfeller som har blitt registrert over tid i en graf, kan man se at grafen ikke blir linær men heller får en plutselig vekst som bare fortsetter å stige. Dette kalles for en eksponentiell vekst (non-linear growth). Det vil komme til et punkt der grafen vil nå punktet av høyest registrerte smittede, og det punktet er toppen av kurven (peak of the curve). Etter at et land har nådd toppen av kurven, vil grafen komme til å avta gradvis.

Som nevnt tidligere, var Sør-Korea et av landene som klart å få kontroll på antall smittede, og klarte å nå toppen av kurven og gravis redusere antallet smittede (se figur 8) (20).

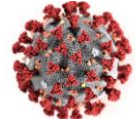


Figur 8: Kalibrering av tre modeller (Generalised Logistic Model grønn farge, Generalised Growth Model lilla og Logistisk modell i blått) (20)

6.7. Undertrykk-strategien og brems strategien.



Figur 9 (21).



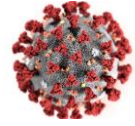
Det Venstre bilde, i figur 9, viser hvordan epi-kurven kan se ut hvis ingen strategi blir brukt. Det finnes en virkelig opplevelse som forklarer hva som ville skje hvis helseinstituttet ikke var i stand til å flate kurven, som er hvordan situasjonen var i Italia.

11 Mars, The Italian College of Anesthesia, Sedation, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) har publisert nye retningslinjer og regler for leger i akuttmottaket i Italia, ved katastrofemedisin (22), ifølge den skal de med størst sjanse til å overleve prioriteres, det betyr at leger må velge hvem som skal ha behandling og hvem som ikke skal ha behandling. I dag prøver flere land å begrense spredningen av viruset slik at de unngår det som skjedd i Italia.

En av de viktigste brukt prosedyrer for å flate ut kurven er Sosial distansering, det er en metode som ble brukt for å bryte kjeden. Helseinstitutter har også bedt om stengning av alle skoler, universiteter slik at de får mer tid til å utvikle en vaksine for å få kontroll på denne pandemien. Dette kalles Undertrykk- strategien og innebærer at viruset skal være under total kontroll med lav reproduksjonstall (R_0 lik 0,9) (23).

Det finnes ny strategi som kalles «Herd immunity» eller brems strategi og innebærer at populasjon skal opparbeide seg flokkimmunitet mot SARS-CoV-2, spredning reproduksjonstall skal holde seg rundt $R_0 = 1.3$ (23). For å forstå strategi, la oss anta at en by har 100 innbyggere, det er en smittsom sykdom som sprer seg i byen hvor R_0 til viruset er 1.3, det betyr at hver person kan overføre sykdommen til en eller to andre personer, Men hva om 60 mennesker i byen har immunitet mot sykdommen og ikke kan overføre den? det betyr at spredning av viruset begrenses, og derfor vil flokkimmunitet etter hvert være nok til å bryte smittekjeden. Men strategien har flere utfordring og Katastrofale konsekvenser for helseinstitutter hvis den ikke blir utført riktig.

Det er flere ting som kan påvirke valg av strategi som økonomiske vurderinger, akseptabilitet i befolkningen, og etikk. Begge strategiene kan brukes til å stoppe pandemien, ved bremse strategi vil pandemien gå over etter en stund, mens undertrykk strategi vil pandemien vare fram til populasjon har blitt vaksinert (23).



6.8. Norge mot COVID-19

I Følge av FHI, skal Norge følge en bestemt strategi mot Covid-19 og den er slik:

Mål: Norge skal prøve å stanse smitten fra de første kjente tilfellene, deretter vil den bremse spredning av virus for å flate ut kurven (10).

Tiltak:

- Tidlig oppdaging: alle personer som har vært i områder høye smittetall skal testes.
- isolering: basert på klinisk behov, vil alle smittede isoleres i sykehus eller hjem. Sykehus isolering skjer under kontakt og dråpesmitteregime
- Hygiene: Hele befolkning skal passe på egen hygiene, som håndvask og unngår å ta på ansiktet.
- Redusere kontakt hyppigheten i befolkningen.

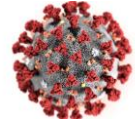
I begynnelsen av pandemien, på grunn av mangel av test reagens, bestemt Norge seg å begrense antall tester som skal utføres til bare de i risikogruppene som f. eks de med tidligere underliggende sykdommer som luftveisinfeksjon, og helsepersonell. Alle andre utenom disse nevnte skal oppholde seg hjemme i karantene om tegn til luftveisinfeksjon blir oppdaget (24).

29 april bestemte myndighetene å forandre på testkriterier, Norge hadde økt test kapasiteten slik at alle som viser symptomer kan teste seg (25).

Årsaker til at testekapasiteten økte var takket være Norske forsker i NTNU som utviklet en ny metode som dekket reagens mangelen (26).

Den nye metoden som ble bruket var nanoteknologi og testen deles inn i tre trinn (26):

1. lysere celler fra enten nese eller hals ved bruke av lysisbuffer.
2. ekstraksjon av nukleinsyre, da benytter man magnetisk kuler (nanopartikler), i slutten av prosessen for vi RNA eluat fra virus
3. Prøven er klar for PCR, eluattet skal blandes med mastermix og settes inn i PCR maskin (45- sykluser)

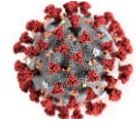


6.9. Inkubasjonstid og testing av COVID-19

Ifølge en studiet som ble gjort for å finne ut av inkubasjons tiden til viruset, ble det anslått at den var på ca. 2-14 dager. Dette vil si at det vil kunne ta opp til hele to uker fra at en person har blitt infisert med SARS-CoV-2 til at denne personen faktisk viser symptomer til sykdommen COVID-19 (27). Dette i kombinasjon med at man ikke kunne teste alle med mistanke for COVID-19, kan gi en stor indikasjon på at det kjente smitte tallene som finnes i dag egentlig ikke er 100% korrekte, og at det egentlig mange flere smittede som ikke har blitt oppdaget og testet, dette er hva som er kjent som mørke tall.

Om f. eks person X har blitt smittet, kan han teoretisk sett gå i 14 dager uten å selv vite at han har blitt testet, og i løpet av den tiden kan han videre smitte andre mennesker (27). etter at det har gått 14 dager, vil person X kjenne at han har blitt syk og først da bli testet og det totale smitte tallet vil bare øke med en, selv om han mest sannsynlig har smittet mange andre i løpet av de 14 dagene.

Begrense spredning av viruset, er avhengig av flere faktorer. Den ene faktor er fullstendig sosial distansering for alle og ikke bare for de har symptomer, Det betyr å redusere kontakt mellom mennesker for å bryte smittekjeden. Dette skjer ved å stenge skoler og universiteter og be innbyggerne om å være hjemme (10), det er veldig viktig å oppholde seg hjem for at folk skal unngå å overføre sykdommen selv uten å ha utviklet symptomer i de første dagene. Den andre faktoren er å øke antall daglige tester, slik at helseinstituttet har en generell oversikt av spredning hastighet. Grunnen til at Sør-Korea klarte å redusere smittetallene var ved hjelp av disse to faktorene (se del kap. 4.6 om Sør-Korea). Der har man klart å gjennomføre mer enn 10.000 tester per dag som er gjennomsnitt 4 tester per 1000 innbygger (27).

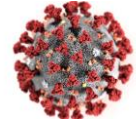


7. Konklusjon

Hensikten med denne oppgaven var å øke forståelsen for de to virusene SARS-CoV og SARS-CoV-2 og pandemiene, som de to virusene forårsaket. Dette var for å kunne forstå hvorfor situasjonen med COVID-19 er så annerledes og mer alvorlig nå enn med SARS pandemien fra 2003.

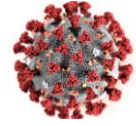
Coronavirus tilhører Nidovirales, fra coronaviridae familien, og er et betacoronavirus (4,6). SARS-CoV og SARS-CoV-2 står for severe acute respiratory syndrom-related coronavirus, hvor SARS-CoV-2 er det andre viruset med dette navnet og er derfor den har -2 som ending (5). Ifølge tidligere forskning, ble det oppdaget at begge virusene hadde en likhet med hverandre på 79,6% (gensekvens), og at hele genomet til SARS-CoV-2 viste 96% likhet med coronavirus fra flaggermus. Dette indikerer at disse to virusene kan stamme fra flaggermus, og ble overført til mennesker via et annet dyr som medium.

Videre i oppgaven ble det satt nærmere fokus på smittemekanismen til SARS-CoV og SARS-CoV-2. Der ble det oppdaget at coronavirus har spesielle pigg-protein som blir brukt som ankere til å feste seg til reseptorene til målcellene de vil infisere. Disse pigg-proteinene har underenheter kalt S1 og S2, som har hovedansvaret til å feste seg til og infiltrere målcellen (9). Det er funnet spesiell furinspaltningsdomene på underenhetene til pigg proteinene til SARS-CoV-2. Dette i tillegg til at viruset har en generell høyere affinitet til ACE2 reseptoren i lungene, som er reseptorene begge virusene kobler seg til, kan dette trolig være en årsak til at SARS-CoV-2 sprer seg raskere enn SARS-CoV (12-13). Ifølge en rapport fra WHO, har antallet bekreftede smittede med COVID-19 frem til 1. april 2020 nådd 823 626 siden utbruddet startet i desember og at antallet døde hadde nådd 40 598 (2). Mens i løpet av hele SARS pandemien i 2003, i tidsrommet fra november 2002 til juli 2003, var antallet bekreftede smittede på 8437 og antallet døde på 813 personer (3). Utfra disse tallene kan man tydelig se at SARS-CoV-2 har en høyere smittespredning. På grunn av den raske spredningen av det nye coronaviruset SARS-Cov-2, har flere land iverksatt strenge restriksjoner og prøvd å finne gode strategier som brems-strategien og undertrykk-strategien for å kunne stoppe og/eller begrense spredningen til dette coronaviruset og unngå at flere får COVID-19 (21,2).

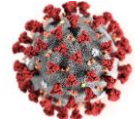


8. Referanse liste

1. Rothan HA, Byrareddy SN, Rothan HA. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020:102433-.
2. Organization WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 72. 2020.
3. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February 2003. *The Lancet*.
4. Pellett PE, Mitra S, Holland TC. Basics of virology. *Handbook of clinical neurology*. 123: Elsevier; 2014. p. 45-66.
5. of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020:1.
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology*: Academic Press; 2016.
7. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
8. Health Nlo. TMPRSS2 transmembrane serine protease 2 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 7113. Gene ID: 7113, updated on 13-Mar-2020. 2020
9. Hulswit R, de Haan C, Bosch B-J. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Advances in virus research*. 96: Elsevier; 2016. p. 29-57.
10. Folkehelseinstituttet. Covid-19-epidemien: risikovurdering og respons i Norge: Folkehelseinstituttet; 2020 [Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/notater/2020/notat-om-risiko-og-respons-2020-02-25.pdf?fbclid=IwAR2X7rey4HrcxD8swgcnj8CwghfmKZ0KsGIgq_KDIwsTWigoUQW9ilcqp8g
11. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019

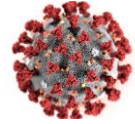


- (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3).
12. Wang Q, Qiu Y, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H, Ge X-Y. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virologica Sinica*. 2020:1-3.
 13. Brielle ES, Schneidman D, Linial M. The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor. *bioRxiv*. 2020.
 14. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*. 2020;579(7798):270-3.
 15. Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y. Protein structure and sequence re-analysis of 2019-nCoV genome does not indicate snakes as its intermediate host or the unique similarity between its spike protein insertions and HIV-1. *arXiv preprint arXiv:200203173*. 2020.
 16. Yang Zhang CZ, Wei Zheng. Study shows pangolins may have passed new coronavirus from bats to humans. *The Conversation*. 2020.
 17. Youjin Shin BBA MJK. How a South Korean church helped fuel the spread of the coronavirus. *washingtonpost*. 2020.
 18. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. 2020.
 19. Eisenberg J. R0: How scientists quantify the intensity of an outbreak like coronavirus and predict the pandemic's spread. *The Conversation*. 2020.
 20. Wu K, Darcet D, Wang Q, Sornette D. Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the world. *medRxiv*. 2020:2020.03.11.20034363



21. Baldwin R, di Mauro BW. Mitigating the COVID economic crisis: Act fast and do whatever it takes. VoxEu org, CEPR. 2020.
22. Marco vergano gb, alberto giannini, giuseppe gristina, sergio livigni, giovanni mistraletti, flavia petrini. raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili siaarti: siaarti; 2020 [cited 2020 mat 16th]. available from: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Reccomendations.pdf>.

Marco Vergano GB, Alberto Giannini, Giuseppe Gristina, Sergio Livigni, Giovanni Mistraletti, Flavia Petrini. CLINICAL ETHICS RECOMMENDATIONS FOR THE ALLOCATION OF INTENSIVE CARE TREATMENTS, IN EXCEPTIONAL, RESOURCE-LIMITED CIRCUMSTANCES The Italian College of Anesthesia, Sedation, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) The Italian College of Anesthesia, Sedation, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) 2020 [cited 2020 16 th march].
1:[Available from: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20documenti%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Reccomendations.pdf>
23. Folkehelseinstituttet. COVID-19-EPIDEMIEN: Risiko, prognose og respons i Norge etter uke 12 Folkehelseinstituttet: Folkehelseinstituttet; 2020 [cited 2020 MARCH 24]. Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/c9e459cd7cc24991810a0d28d7803bd0/covid-19-epidemien-risiko-prognose-og-respons-i-norge-etter-uke-12.--24.mars-2020.pdf?fbclid=IwAR2A-7Jja81OL4N7GDxsId9J7haeoFn9GKeAuRSFhGIjrxEiKEK30B08fhI>.
24. folkehelseinstituttet. Testkriterier for koronavirus (coronavirus) 2020 [Availablefrom: [https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/helsepersonell/testkriterier/.](https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/helsepersonell/testkriterier/)]
25. Huse G. Alle med symptomer på korona kan bli testet. klartale. 2020.



26. BERG K. Dyktige fagfolk og godt samarbeid ga ny koronatest i rekordfart: bioingeniøren; 2020 [Available from: <https://www.bioingenioren.no/aktuelt/2020/dyktige-fagfolk-og-godt-samarbeide-ga-ny-koronatest-i-rekordfart/>].
27. Li P, Fu J-B, Li K-F, Chen Y, Wang H-L, Liu L-J, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. International Journal of Infectious Diseases. 2020.

