

V Spojeném království byl pozorován rychlý nárůst varianty SARS-CoV-2 s komplexem mutací spike proteinu

Zdroj:

European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>

Souhrnná informace

V posledních několika týdnech čelilo Spojené království (UK) rychlému nárůstu případů COVID-19 v jihovýchodní Anglii, což vedlo ke zvýšenému epidemiologickému a virologickému šetření. Analýza dat sekvence virového genomu identifikovala velkou část případů náležejících do nového fylogenetického klastru. Nová varianta je definována několika mutacemi spike proteinu (delece 69-70, delece 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) a také mutacemi v jiných genomových oblastech. I když je známo a očekává se, že viry se neustále mění prostřednictvím mutací, které vedou ke vzniku nových variant, předběžná analýza ve Velké Británii naznačuje, že tato varianta je výrazně transmisivní než dříve cirkulující varianty s odhadovaným potenciálem ke zvýšení reprodukčního čísla (R) o 0,4 nebo výše s odhadovanou zvýšenou transmisibilitou až o 70 %. Tato nová varianta se objevila v ročním období, kdy tradičně došlo k většímu promíchání rodiny a společnosti. V tomto bodě není žádný náznak zvýšené závažnosti infekce spojené s novou variantou. Několik případů s novou variantou dosud oznámilo Dánsko a Nizozemsko a podle zpráv médií i Belgie.

Vzhledem k tomu, že v současné době neexistuje dostatek důkazů o tom, do jaké míry se nová varianta viru šíří mimo Spojené království, je zapotřebí včasného úsilí k prevenci a kontrole jejího šíření, včetně následujících:

- Instituce a laboratoře veřejného zdravotnictví se vyzývají, aby včas analyzovaly a sekvenovaly izoláty virů a identifikovaly případy nové varianty. Osoby s epidemiologickou souvislostí s případy s novou variantou nebo s údaji o cestování do oblastí, o nichž je známo, že jsou postiženi, by měli být okamžitě identifikováni, aby otestovali, izolovali a sledovali své kontakty, aby se zastavilo šíření nové varianty.
- Pokud budou zjištěny případy infikované touto novou variantou SARS-CoV-2 nebo jinými novými variantami SARS-CoV-2, které by mohly vzbuzovat obavy, měly by země informovat prostřednictvím systému včasného varování a reakce (Early Warning and Response System) Evropskou unii.
- Je třeba informovat veřejnost o důležitosti přísného dodržování nefarmaceutických intervencí v souladu s vnitrostátními předpisy, a zejména je třeba zdůraznit pokyny k vyhýbání se nepodstatným cestováním a sociálním aktivitám.
- Laboratoře by měly zkontrolovat výkon PCR a vypadnutí S-genu. PCR by mohla být použita jako indikátor pro případy s novou variantou pro další sekvenování a vyšetřování.

- Měly by být sledovány suspektní případy reinfekce COVID-19, těsně doprovázené sekvenováním příslušných virových izolátů z těchto případů. Podobně by měly být dále zkoumány případy selhání léčby pomocí rekonvalescentní plazmy nebo monoklonálních protilátek.

- Při provádění očkování je třeba zajistit pečlivé sledování jedinců očkovaných proti COVID-19, aby se zjistilo možné selhání očkování a průlomové infekce. Izoláty virů z těchto případů by měly být sekvenovány a geneticky a antigeně charakterizovány.

Úvod

Varianta SARS-CoV-2, označovaná jako VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, rok 2020, měsíc 12, číslo varianty 01), byla identifikována pomocí virového genomového sekvenování ve velké Británii (UK). Je charakterizována komplexem změn (několika mutacemi) ve spike proteinu (delecí 69-70, delecí 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H).

Cílem tohoto přehledu o posouzení hrozeb je shrnout zjištění, posoudit možné důsledky této nové varianty pro veřejné zdraví, poskytnout možnosti reakce a poukázat na omezení, neznámé údaje a potřeby dalších studií a šetření. Byly vzaty v úvahu následující možné důsledky pro lidské zdraví:

- Pravděpodobnost šíření nové varianty viru v zemích EU/EEA
- Možný dopad na diagnostiku SARS-CoV-2
- Možný dopad na závažnost onemocnění v populaci
- Možný dopad na výskyt variantních virů pro zvýšení počtu reinfekcí
- Možný dopad na shodu s vakcínou a účinnost

Souvislosti

V posledních několika týdnech dochází k nárůstu případů COVID-19 ve Spojeném království (UK) (Figure 1 a 2, Figure 5 a 6 Annex). K nejzasáženějším oblastem patří Jihovýchodní Anglie se vzestupem ze 100 případů na 100 000 obyvatel ve 41. KT na 400 případů na 100 000 obyvatel v 50. KT. (Figure 1, Annex Figure 6).

Tento nárůst vedl ke zvýšenému epidemiologickému a virologickému šetření. Analýzy celogenomových sekvencí (WGS) identifikovaly, že více než 50 % případů tvoří nový fylogenetický klast [1]. Tato varianta se ve Velké Británii označuje jako SARS-CoV-2 VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, rok 2020, měsíc 12, číslo varianty 01). Celkově je ve Velké Británii pravidelně sekvenováno přibližně 5 až 10 % všech případů COVID-19, přičemž sekvenční pokrytí v Kentu, nejvíce postižené části jihovýchodní Anglie, je přibližně 4 %. K 13. prosinci 2020 bylo s touto variantou viru v Anglii identifikováno celkem 1 108 osob, první případ byl identifikován 20. září 2020. Pozorovaný rychlý nárůst případů COVID-19 byl celkově dočasně spojen se vznikem nové varianty v tato oblast v listopadu 2020. Hlášené případy COVID-19 související s variantou VUI 202012/01 jsou soustředěny v Kentu a širší jihovýchodní Anglii, včetně oblastí Londýna a východní Anglie, existují však náznaky širšího výskytu případů ve Velké Británii a také malý počet případů zjištěných v jiných zemích. Ve Walesu bylo k 14. 12. 2020 identifikováno 20 jedinců s touto virovou variantou z 4 733 sekvenovaných vzorků odebraných od 1. listopadu. Dánsko dále oznámilo devět případů [2], Nizozemsko hlásilo jeden případ [3] a jeden případ z Austrálie byl identifikován prostřednictvím databáze GISAID EpiCov. Média uvádějí, že v Belgii byly v posledních měsících zjištěny čtyři případy [4].

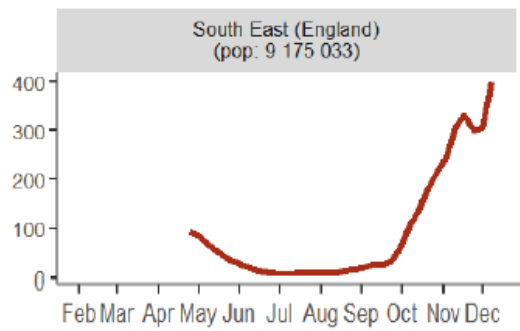
Dne 19. prosince 2020 oznámily země Spojeného království v reakci na nárůst této varianty přísnější opatření, která mají být uplatněna od 20. prosince a v nadcházejících týdnech, přičemž postižené oblasti přejdou na „úroveň 4“ s omezeními pohybu v rámci a mezi více a méně silně postiženými oblastmi [5,6]. Tato opatření zahrnují doporučení pro obyvatele nejvíce postižených oblastí omezit pohyb a cestování, včetně mezinárodního cestování, mimo tyto oblasti. Vláda Skotska oznámila zákaz cestování mezi Skotskem a zbytkem Velké Británie od 26. prosince.

Nizozemsko kromě toho vydalo zákaz cestování ze Spojeného království s účinností od 20. prosince 2020 od 6:00 ráno do 1. ledna 2021 [3] a Belgie od půlnoci 20. prosince 2020 zastavila lety a vlaky do Spojeného království na dobu 24 hodin [7].

Epidemiologie

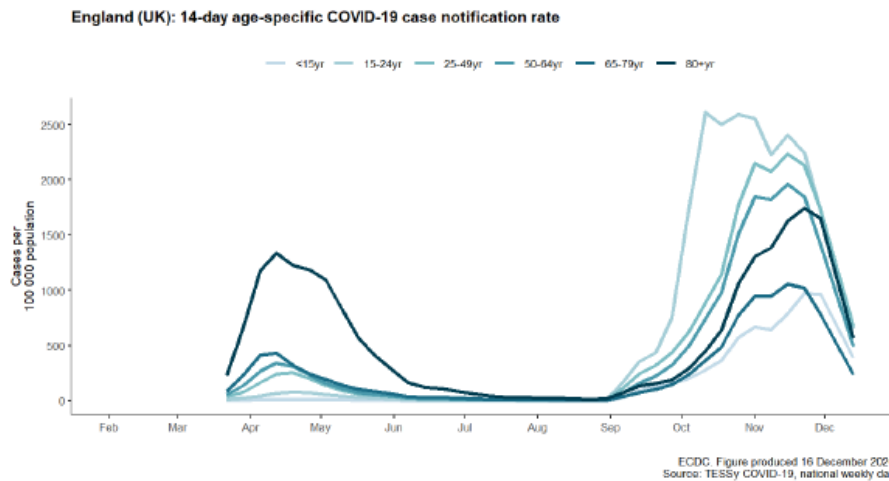
Výzkum vlastností viru a dopadů na lidské zdraví v souvislosti s objevením se nové varianty teprve probíhá, nicméně doposud nebyla pozorována žádná změna v závažnosti onemocnění a smrtelnosti v souvislosti se šířením nové varianty. Případy se záchytem nové varianty jsou nejvíce detekovány ve věkové skupině do 60 let (Figure 2). Předběžné výsledky modelování ukazují silnou souvislost mezi přítomností nové varianty v regionu Kent/jihovýchodní Anglie a rostoucím výskytem COVID-19. Mezi 20 případy VUI 202012/01 zjištěnými ve Walesu mají případy průměrný věk 41 let (rozmezí 11-71 let) a nacházejí se hlavně v jižním Walesu, kde také stoupá výskyt. Vzrůstající proporce nové varianty v nově zadaných WGS do databáze GISAID je ukázána na obrázku (Figure 3). (Poznámka NRL: je třeba mít na paměti, že většina WGS pochází z UK).

Figure 1: 14-day COVID-19 case notification rates per 100 000 population in South East England, UK, by reporting date as of 16 December 2020



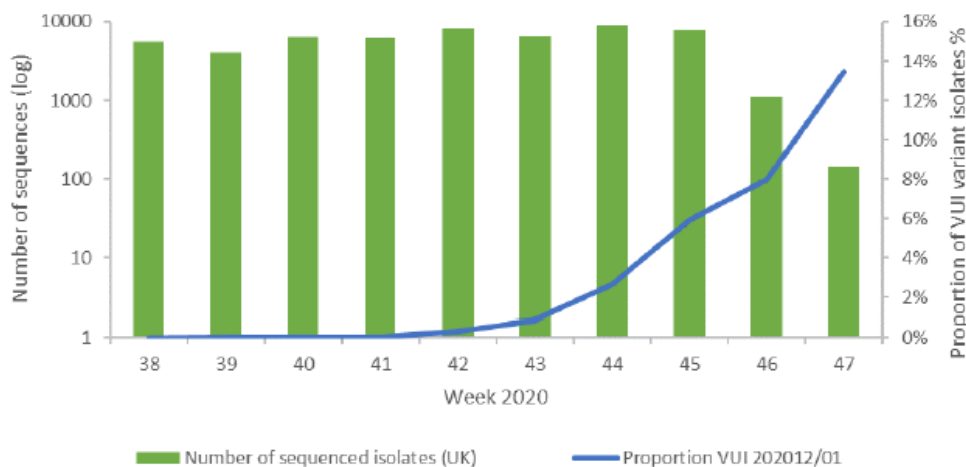
Source: TESSy, COVID-19 national weekly data (http://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/#34_United_Kingdom)

Figure 2: England (UK) 14-day age-specific COVID-19 case notification rate with cases per 100 000 population by reporting date as of 16 December 2020



Source: TESSy, COVID-19 national weekly data (http://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/#34_United_Kingdom)

Figure 3: Total number of SARS-CoV-2 sequences from the United Kingdom (UK) and proportion of VUI 202012/01 variant sequences among all UK sequences in the GISAID EpiCoV database (as of 13 December 2020) by week of reporting, 2020



Source: GISAID EpiCoV database

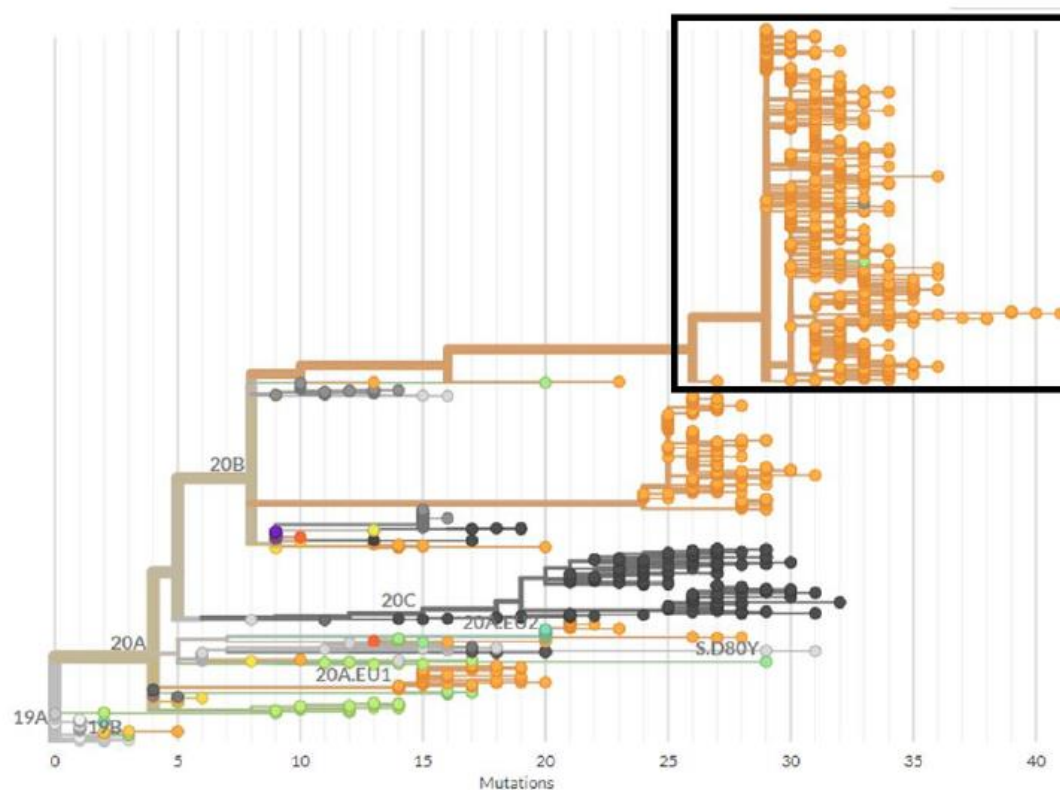
Genomová charakteristika nové varianty SARS-CoV-2

Varianta VUI 202012/01 (Variant Under Investigation, rok 2020, měsíc 12, číslo varianty 01) je charakterizována komplexem změn ve spike proteinu (delecí 69-70, delecí 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) a také mutacemi v jiných genomových oblastech [8]. Záměna N501Y je lokalizovaná v RBD oblasti (vazebné místo receptoru). Tato varianta patří do klády 20B [9,10], (GISAID klády GR) [11,12], linie B.1.1.7. [13,14].

Fylogenetická analýza na obrázku (Fig.4) naznačuje, že mezi touto variantou a jinými cirkulujícími viry hlášenými GISAID je jen velmi málo intermediárních forem. Klastř se liší o 29 nukleotidových substitucí od původního kmene Wuhan, což je více než současné odhady molekulárních hodin kolem dvou substitucí na genom za měsíc [10]. Frakce nesynonymních mutací v spike proteinu pro variantu je mnohem vyšší, než se očekávalo z náhodných mutací (27 % z 22 substitucí získaných od společného předka kmene Nextstrain 20B se nachází v S-genu, který obsahuje 13% virový genom a všechny tyto substituce jsou nesynonymní). Tři sekvence z Dánska a jedna z Austrálie ze vzorků shromážděných v listopadu 2020 se shlukují s variantou pro Spojené království, což s největší pravděpodobností naznačuje, že došlo k mezinárodnímu šíření, ačkoli rozsah zůstává neznámý.

Spojené království ustanovilo konsorcium pro sekvenování genomu SARS-CoV-2 s názvem COG-UK. Skládá se z národních ústavů veřejného zdraví, národních organizací zdravotnických služeb, akademických institucí a Wellcome Sanger Institute [15]. Konsorcium aplikuje molekulární surveillance na základě vysoké míry osekvenovaných vzorků napříč všemi regiony, a to téměř v reálném čase. Konsorcium je zdaleka největším přispěvatelem do databáze GISAID EpiCov na světě, dosud bylo publikováno více než 120 000 z přibližně 270 000 genomů. Tato iniciativa zvyšuje pravděpodobnost identifikace vznikajících variant a jejich včasného posouzení.

Figure 4: Phylogenetic tree, subsampled dataset focused on N501Y-variants, from Nextstrain [8]. Nodes within the cluster formed by the new SARS-CoV-2 VUI 202012/01 variant (black box) are coloured by country, United Kingdom (orange), Australia (grey), and Denmark (green). Other colours indicate countries not involved in the cluster.



Možný zdroj SARS-CoV-2 variant s akumulací mutací do oblasti spike proteinu

Neobvykle vysoký počet mutací ve spike proteinu, další genomové vlastnosti varianty a vysoké pokrytí sekvenováním ve Velké Británii naznačují, že varianta se neobjevila postupným hromaděním mutací ve Velké Británii. Rovněž není pravděpodobné, že by se varianta objevila v důsledku selekčního tlaku z probíhajících vakcinačních programů, protože zde neexistuje jasná časová souslednost.

Jedním z možných vysvětlení nahromadění mutací v jednom časovém úseku může být infekce jediného, pravděpodobně imunosuprimovaného, pacienta, kde došlo k nahromadění mutací a následně k rozšíření této varianty do populace. Obdobné události byly opakovaně popsány [17,18]. Taková prodloužená infekce může vést ke zvýšené akumulaci imunitních únikových mutací.

Dalším možným vysvětlením by mohly být adaptační procesy ve viru, které se vyskytují u různých vnímavých druhů zvířat a poté jsou přenášeny zpět na člověka ze zvířecích hostitelů. To vedlo k vývoji varianty s více mutacemi spike proteinu (včetně mutace RBD Y453F a delece 69-70) v Dánsku během přenosu mezi norky [19]. V Nizozemsku bylo také popsáno několik různých mutací spike proteinu spojených s norky [20]. Spojené království oznámilo ECDC a Regionálnímu úřadu WHO pro Evropu, že pro VUI 202012/01 neexistuje jasná epidemiologická souvislost se zvířaty, takže u této varianty je toto vysvětlení méně pravděpodobné [1].

V neposlední řadě existuje možnost, že varianta vznikla a cirkulovala v jiných zemích, které nesekvují tak podrobně, a tak došlo k nahromadění změn a následné introdukci do UK. Tato

hypotéza je méně pravděpodobná, protože náhodné mutace získané během cirkulace viru by nevysvětlily neobvykle vysoký podíl mutací spike proteinu a nezjištěnou cirkulaci po dostatečně dlouhou dobu, aby se vysoký počet mutací akumuloval (přibližně 10 měsíců podle současných "molecular clock estimates"). Vzhledem k cestovatelským omezením je tato varianta méně pravděpodobná.

Jižní Afrika uvádí prostřednictvím databáze GISAID EpiCoV [11] a veřejné tiskové zprávy [21,22] podobný rychlý nárůst varianty s mutací spike proteinu N501Y, dvěma dalšími mutacemi RBD a několika dalšími mutacemi spike proteinu od října. Tato varianta nemá žádný blízký evoluční vztah k VUI 202012/01, ale ukazuje, že vznik úspěšných variant s podobnými vlastnostmi nemusí být vzácný.

Probíhající výzkum v UK

V UK probíhá výzkum za účelem zjištění vlivu šíření nové varianty na zdraví, transmisibilitu, změny v antigenicitě, včetně souvislostí s reinfekcemi. Je sledována fitness viru a dopad na diagnostiku, založenou na průkazu Ag tak PCR. Jsou zkoumány epidemiologické souvislosti.

Probíhá výzkum s cílem porozumět šíření nové varianty viru ve Velké Británii a EU/EEA. Ve Velké Británii zahrnují vyšetřování hodnocení klinické závažnosti, transmisibility a antigenních změn, včetně neutralizace pomocí sér od rekonvalescentních a očkovaných pacientů. Rovněž jsou prováděny "fitness" studie v primárních kulturách lidských dýchacích cest. Reinfece a infekce u očkovaných pacientů jsou sledovány jako součást standardní britské surveillance.

Rovněž se provádějí epidemiologické a fylogenycké analýzy, aby se posoudilo, zda existují důkazy o zvýšené transmisibilitě nové varianty s ohledem na jiné společně cirkulující virové varianty. Pokračují práce na zlepšení dostupnosti vzorků z komunity pro genetickou charakterizaci. Probíhající virologické analýzy také zahrnují použití testu infekčnosti buněčné kultury, který by mohl poskytnout biologické vysvětlení jakéhokoli pozorovaného zvýšení transmisivity.

Možný dopad na lidské zdraví:

Viry se neustále mění prostřednictvím mutací a vznik nové varianty je očekávaným výskytem a není sám o sobě důvodem k obavám. Globálně byla pozorována diverzifikace SARS-CoV-2 v důsledku evolučních a adaptačních procesů a očekává se, že k ní dojde při probíhajícím přenosu virů obecně, zejména u RNA virů [23].

Většina mutací neposkytuje selektivní výhodu pro virus. Některé mutace, zvláště pak jejich kombinace, mohou viru poskytnout selektivní výhodu, například snadnější transmisibilitu vlivem vyšší síly vazby na buněčný receptor nebo schopnost uniknout z imunitní odpovědi hostitele v důsledku změny povrchových struktur rozeznávaných protilátkami. Obdobnou selektivní výhodu v efektivitě vazby viru na buněčný receptor přinesla velmi časně se objevivší varianta D614G, a to aniž by došlo k nepříznivému ovlivnění závažnosti infekce [24].

Níže uvedené úvahy vycházejí z velmi omezených informací a hodnocení bude aktualizováno, pokud bude k dispozici více údajů.

Pravděpodobnost rozšíření do zemí EU/EEA

Šíření v JV Anglii může naznačovat vyšší transmisibilitu nové varianty, ale vzhledem k nedostatku podrobných dat to nelze říci. Nález může být zohledněn systémem vyšetřování a sekvenace. Nicméně pokud se varianta vyznačuje vyšší transmisibilitou, existuje pravděpodobnost jejího přeshraničního rozšíření. Vzhledem k tomu, že se varianta objevila již 20. září, nelze její rozšíření vyloučit a nulový

záchyt v jiných zemích není potvrzením neexistence této varianty v těchto zemích. S koncem roku a vyšší mírou cestování lze předpokládat, že k rozšíření této varianty dojde.

Předběžné výsledky modelování sdělené Spojeným královstvím dne 19. prosince naznačují, že varianta je výrazně transmisivní než dříve cirkulující varianty, s odhadovaným zvýšením reprodukčního čísla (R) o 0,4 nebo vyšším s odhadovanou zvýšenou transmisibilitou až o 70 % [25]. Je zapotřebí dalšího epidemiologického a virologického výzkumu k dalšímu kvantifikaci zvýšení transmisibility a pochopení biologického mechanismu, který za tímto nárůstem stojí. Jakákoli zvýšená transmisibilita by zvýšila pravděpodobnost šíření, zejména pokud se nesníží větší rodinné a sociální promíchání, které je v tomto ročním období tradiční, a další šíření mimo Spojené království, zejména pokud není omezeno nebo zcela vyloučeno nepodstatné cestování. by nakonec mohlo vést k tomu, že varianta nahradí v současné době cirkulující varianty ve velké části EU/EEA. Malý počet izolátů s variantou VUI 202012/01 byl hlášen z Belgie, Dánska a Nizozemska. Většina zemí EU/EEA však má mnohem menší podíl virových izolátů než Spojené království, takže nelze vyloučit pokračující cirkulaci této varianty mimo Spojené království.

Možný dopad na diagnostiku SARS-CoV-2

Spojené království uvádí, že delece 69-70 v spike proteinu varianty způsobuje negativní výsledek z testů RT-PCR S-genů používaných v některých laboratořích ve Velké Británii [26]. Tato specifická mutace se vyskytla mnohokrát v různých zemích a je geograficky rozšířená. Testy zaměřené na S-gen nejsou široce používány pro primární detekci a pouze jeden test zaměřený na S-gen je na seznamu publikovaných interních testů uvedených WHO [27]. Spoléhat se pouze na S-gen pro primární detekci infekce SARS-CoV-2 pomocí RT-PCR se nedoporučuje, protože v tomto genu je pravděpodobnější výskyt mutací [28].

Možný dopad na závažnost onemocnění v populaci

Dostupné informace týkající se závažnosti nové varianty viru jsou omezené. K dnešnímu dni neexistují žádné známky zvýšené závažnosti infekce pozorované v souvislosti s variantou, ale hodnocení je ztíženo skutečností, že většina případů byla hlášena u osob mladších 60 let, u nichž je menší pravděpodobnost vzniku závažných příznaků [29].

Ukázalo se, že žádná z dříve popsáných variant SARS-CoV-2 nezpůsobuje zvýšenou závažnost infekce; naopak v Singapuru byla na jaře detekována varianta clade 19B s nižší závažností a poté zmizela [30].

Potencionální ovlivnění četností reinfekcí

Mutace pozorované v nové variantě souvisejí s vazebným místem receptoru a dalšími povrchovými strukturami, které mohou měnit antigenní vlastnosti viru. Na základě počtu a umístění mutací spike proteinu se zdá pravděpodobné, že dojde ke snížení efektivity vazby virus neutralizačních protilátek, ale dosud neexistují důkazy o výsledném dopadu na zvýšené riziko reinfekce nebo nižší účinnost vakcín. Dosud byla u široké škály variant s nejasným klinickým dopadem pozorována určitá úroveň redukce neutralizace pomocí rekonvalescentních sér a monoklonálních protilátek [17,18,31,32]. V současné době nejsou k dispozici žádné informace o tom, zda existuje zvýšená frekvence reinfekcí spojených s VUI 202012/01 nebo pozorovaný dopad na probíhající očkování.

Možný dopad na shodu s vakcínou a účinnost

Pro novou variantu nejsou k dispozici žádné fenotypové údaje a nejsou k dispozici žádné údaje o schopnosti protilátek vyvolaných vyvíjenými vakcínami neutralizovat tuto variantu. Jak bylo uvedeno výše, nová varianta viru vykazuje několik mutací v spike proteinu, včetně vazebného místa pro receptor. Většina nových kandidátních vakcín je založena na spike proteinové sekvenci. Je proto nezbytné monitorovat změny spike proteinu mezi cirkulujícími kmeny SARS-CoV-2 a vyhodnotit možné antigenní změny. Antigenní charakterizace nové varianty stále probíhá a výsledky se očekávají v příštích týdnech. Bude důležité provádět surveillance nad účinností používaných vakcín COVID-19 v klinické praxi, pokud je to možné, včetně odhadů specifických pro jednotlivé viry. Surveillance nad primárním selháním vakcíny pomocí výsledků specifických pro variantní viry může také pomoci pochopit, zda má dopad na účinnost vakcíny.

Je třeba si uvědomit, že imunita T-buněk hraje roli při ochraně před infekcí virem COVID-19 a jejím clearance. Ačkoli je imunita T-buněk hodnocena jak po infekci SARS-CoV-2, tak po očkování, stále není známo, jakou roli by mohla mít pro koreláty ochrany.

Možnosti pro přijetí opatření ze strany veřejného zdravotnictví

Čtyři národy Spojeného království oznámily přísnější opatření, která mají být uplatněna od 20. prosince a během nadcházejících týdnů. Tato opatření zahrnují doporučení pro obyvatele nejvíce postižených oblastí omezit pohyb a cestování, včetně mezinárodního cestování, mimo tyto oblasti. Vláda Skotska oznámila zákaz cestování mezi Skotskem a zbytkem Velké Británie od 26. prosince. Nizozemsko a Belgie navíc vydaly okamžitý zákaz cestování pro lety přepravující cestující z Velké Británie.

Vzhledem k tomu, že v současné době chybí důkazy, které by naznačovaly, že nová varianta viru je široce rozšířená a její výskyt je omezen na několik zemí nebo místních oblastí, mělo by včasné úsilí o prevenci a kontrolu šíření varianty odrážet ty, které jsou účinné v rané fázi epidemie, včetně vyhýbání se nepodstatnému cestování do a z postižených oblastí, jakož i zvýšené úsilí v oblasti testování, sledování kontaktů a izolace potvrzených případů s epidemiologickou vazbou na postižené oblasti. Pro pochopení šíření varianty je důležité snažit se provést včasné trasování případů, včetně případů, které byly v poslední době u osob z postižených oblastí nebo s nimi jsou v kontaktu. ECDC bude ve spolupráci s členskými státy EU/EEA pokračovat v monitorování a podávání zpráv o nových postižených oblastech.

ECDC již dříve doporučilo omezit nepodstatné cestovní a sociální aktivity [33].

Evoluce SARS-CoV-2 má možný dopad na antigenní vlastnosti, transmisibilitu, případně i na závažnost klinických projevů. I z tohoto pohledu je velmi důležitým nástrojem sekvenace tak, aby bylo možné ozřejmit, do jaké míry se varianta šíří v zemích EU/EEA a nastavit tak adekvátní opatření.

Národní instituce veřejného zdravotnictví by měly:

- Bezodkladně identifikovat případy epidemiologicky související s výskytem nové varianty. Zajistit izolaci těchto osob, včetně jejich kontaktů, a tak zastavit šíření nové varianty. Pozitivní materiály získané od těchto osob či klastrů by měly být sekvenovány.
- Neustále vysvětlovat důležitost protiepidemických opatření.

- Trvale monitorovat změny v transmisibilitě, klinických projevech, a zajistit celogenomovou sekvenaci takovýchto variant.
- Upozornit na záchyt varianty prostřednictvím EWRS (Early Warning and Response System of the European Union)
- Vyšetřovat potencionální záchyty a iniciovat WGS [1].
- Zajistit sledování všech případů selhání vakcinace a iniciovat WGS. Provádět antigenní charakterizaci těchto variant.
- Monitorovat případy selhání použití kovalescentní plazmy v terapii a iniciovat WGS z kmenů od těchto pacientů-
- Nastavit standardní proces pro sledování emergentních variant, jejich sběr, charakterizaci a hlášení, zajistit výzkum těchto variant v souvislosti s možným zoonotickým přenosem, zajistit jejich antigenní charakteristiku, transmisibilitu, sledování závažnosti onemocnění a možnou kros-protektivitu v souvislosti se zahájením očkování. V nezbytných případech iniciovat revizi složení vakcíny.

Laboratoře veřejného zdravotnictví by měly:

- Sekvenční virus se izoluje z případů s epidemiologickou vazbou na země, kde je varianta přítomna, v současné době Spojené království, Dánsko a Nizozemsko podle oficiálních zpráv a případně také Belgie.
- Zvýšit počty sekvenovaných materiálů. Pro laboratoře ECDC/WHO připravuje doporučení: *Sequencing of SARS-CoV-2*. ECDC poskytuje sekvenační kapacitu. Zvyšte počet sekvenovaných izolátů viru SARS-CoV-2, abyste identifikovali nové varianty podobné variantám Spojeného království v členských státech EU/EEA. Laboratoře mohou odkazovat na připravované doporučení *Sekvenování SARS-CoV-2*, která je připravována ECDC a Regionálním úřadem WHO pro Evropu ohledně pokynů k technologiím a výběru vzorků. ECDC může nabídnout sekvenční služby zemím s omezenou národní kapacitou v této oblasti.
- Zvýšit podíl celogenomových sekvencí tak, aby odpovídal geografické a populační distribuci infekce SARS-CoV-2 za účelem identifikace nových variant a posouzení šíření.
- Upozornit na možné důsledky selhání RT-PCR diagnostiky cílené do oblasti S proteinu, a upozornit na nutnost introdukce dalšího amplifikovaného úseku. Především delece na pozici 69 s 70 se ukázala jako ovlivňující PCR. Doporučuje se potvrzení pomocí sekvenování.
- Zvýšit kapacitu laboratoří pro zavedení genetické a antigenní charakterizace nebo sdílet izoláty s referenčními laboratořemi SARS-CoV-2 pro další genetická a antigenní vyšetření.

Identifikované limitace

- Toto hodnocení je založeno na údajích, které má ECDC k dispozici k 19. prosinci 2020. Stále existují velmi omezené údaje o antigenech a fenotypech a údaje o epidemiologickém sledování většiny postižených skupin populace, transmisibilitě a možném dopadu na závažnost infekce se stále shromažďují
- Ne všichni lidé se symptomy podobnými COVID-19 nebo kontakty s potvrzenými případy jsou testováni na SARS-CoV-2, takže oznámené případy jsou podhodnocením skutečných čísel, pokud nebude provedeno testování celé populace.
- Sekvenční data nejsou generována pro všechny potvrzené případy COVID-19 a informace o sekvenaci proto nemusí být reprezentativní pro všechny cirkulující viry SARS-CoV-2 v celé zemi

- Sekvenační analýza vyžaduje čas, což vždy generuje prodlevu mezi detekcí pozitivního případu a detekcí emergentní varianty. Další zpoždění jde na vrub zadání sekvencí do GISAIID. To znamená, že v dostupných datech může dojít k podstatnému zpoždění, aby bylo možné plně posoudit výskyt a/nebo rozšíření této mutace (obr.3)

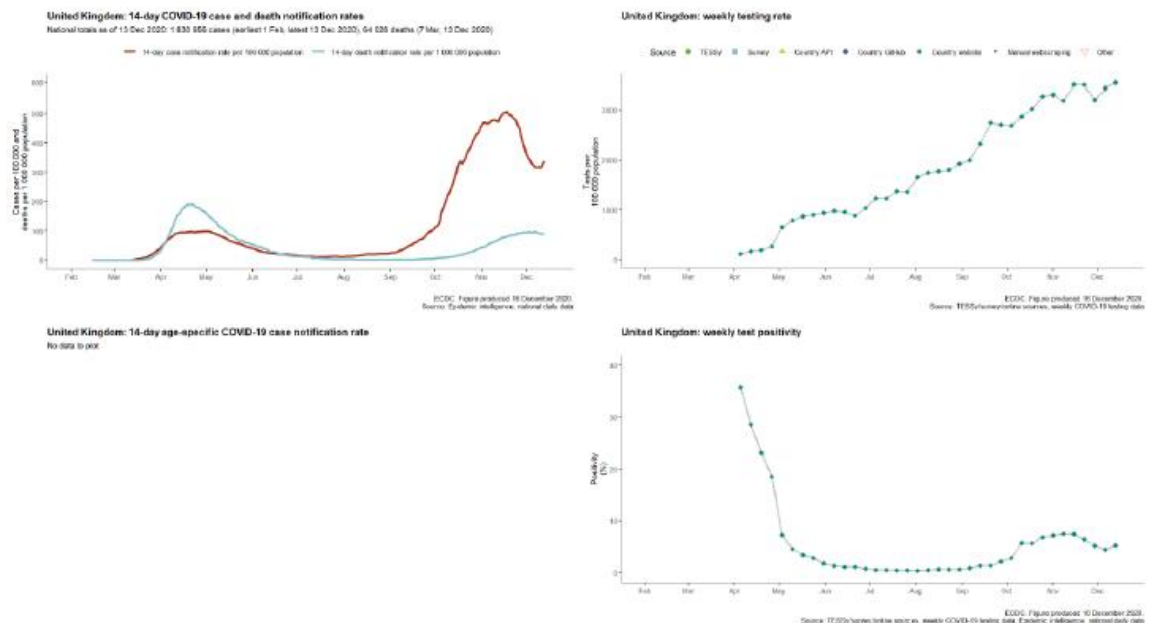
Reference

1. Information shared by Public Health England and Public Health Wales at a joint ECDC/WHO teleconference on 16 December 2020.
2. Statens Serum Institut. Ny covid-virusstamme i England [19 December, 2020]. Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2020/ny-covid-virusstamme-i-england>.
3. Government of the Netherlands. Restrictions on travel from the United Kingdom [20 December, 2020]. Available from: <https://www.government.nl/latest/news/2020/12/20/restrictions-on-travel-from-the-united-kingdom>.
4. The Brussels Times. Netherlands bans flights from UK over new Covid mutation [20 December, 2020]. Available from: <https://www.brusselstimes.com/news/belgium-all-news/146288/netherlands-bans-flights-from-uk-over-new-covid-mutation-found-coronavirus-van-ranst-who/>.
5. GOV.UK. Guidance: Full list of local restriction tiers by area. [20 December, 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/full-list-of-local-restriction-tiers-by-area>.
6. GOV.UK. Press release: Prime Minister announces Tier 4: 'Stay At Home' Alert Level in response to new COVID variant [20 December, 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/prime-minister-announces-tier-4-stay-at-home-alert-level-in-response-to-new-covid-variant>.
7. RTL INFO. Nouvelle souche de coronavirus: la Belgique interdit les vols et trains en provenance du Royaume-Uni pour au moins 24h [20 December, 2020]. Available from: <https://www.rtl.be/info/belgique/societe/nouvelle-souche-de-coronavirus-la-belgique-interdit-les-vols-en-provenance-du-royaume-uni-pour-au-moins-24h-1267114.aspx?dt=11:18>.
8. Andrew Rambaut, Nick Loman, Oliver Pybus, Wendy Barclay⁴, Jeff Barrett⁵, Alesandro Carabelli⁶, et al. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations: COVID-19 genomics UK consortium; [20 December, 2020]. Available from: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
9. Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34(23):4121-3.
10. Nextstrain [Internet]. 2020. Available from: <https://nextstrain.org/>.
11. GISAIID [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gisaid.org/>.
12. Shu Y, McCauley J. GISAIID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill*. 2017;22(13):30494.
13. SARS-CoV-2 lineages [Internet]. 2020. Available from: <https://cov-lineages.org/>.
14. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020 2020/11/01;5(11):1403-7.
15. COVID-19 Genomics UK Consortium (COG-UK) 2020. Available from: <https://www.cogconsortium.uk/>.
16. Hodcroft E, Neher R. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 clusters in their international context - cluster S.N501 [Internet]. Nextstrain; 2020 [updated 15 December 2020; cited 17 December 2020]. Available from: https://nextstrain.org/groups/neherlab/ncov/S.N501?c=gt-S_69,501&m=div.
17. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2291-3.
18. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, Robinson-McCarthy LR, Bain WG, Haidar G, et al. Natural deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *bioRxiv*. 2020:2020.11.19.389916.
19. Laussauniere R, Fonager J, Rasmussen M, Frische A, Polacek Strandh C, Bruun Rasmussen T, et al. Working paper on SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink, their spread to humans and neutralization data. SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink and their spread to humans. [Internet]. Copenhagen: Statens Serum Institut; 2020 [17 December, 2020]. Available from: https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report_AFO2.
20. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*. 2020:eabe5901.
21. Department of Health: Republic of South Africa. Update on Covid-19 (18th December 2020) [19 December, 2020]. Available from: <https://sacoronavirus.co.za/2020/12/18/update-on-covid-19-18th-december-2020/>.
22. Salim S. Abdool Karim. The 2nd Covid-19 wave in South Africa: Transmissibility & a 501.V2 variant: SCRIBD; [19 December, 2020]. Available from: https://www.scribd.com/document/488618010/Full-Presentation-by-SSAK-18-Dec#from_embed.
23. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, Shaw LP, Acman M, Balloux F. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nature communications*. 2020 Nov 25;11(1):5986.

- 24. Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O’Toole Á, et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. Cell. 2020 2020/11/19/.
- 25. GOV.UK. Speech: Prime Minister's statement on coronavirus (COVID-19): 19 December 2020 [20 December, 2020]. Available from: <https://www.gov.uk/government/speeches/prime-ministers-statement-on-coronavirus-covid-19-19-december-2020>.
- 26. COVID-19 Genomics UK Consortium. COG-UK update on SARS-CoV-2 Spike mutations of special interest: Report 1 [19 December, 2020]. Available from: https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2020/12/Report-1_COG-UK_19-December-2020_SARS-CoV-2-Mutations.pdf.
- 27. World Health Organization. Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [updated 24 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>.
- 28. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. Genomics. 2020 Sep 20.
- 29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 surveillance report. Week 50, 2020. Stockholm: ECDC; [17 December, 2020]. Available from: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>.
- 30. Young BE, Fong SW, Chan YH, Mak TM, Ang LW, Anderson DE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. Lancet (London, England). 2020 Aug 29;396(10251):603-11.
- 31. Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, Spreafico R, da Silva Filipe A, Wojcechowskyj JA, et al. The circulating SARS-CoV-2 spike variant N439K maintains fitness while evading antibody-mediated immunity. bioRxiv. 2020:2020.11.04.355842.
- 32. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JCC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. eLife. 2020 2020/10/28;9:e61312.
- 33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment: Risk of COVID-19 transmission related to the end-of-year festive season Stockholm: ECDC; [20 December, 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-covid-19-festive-season>.

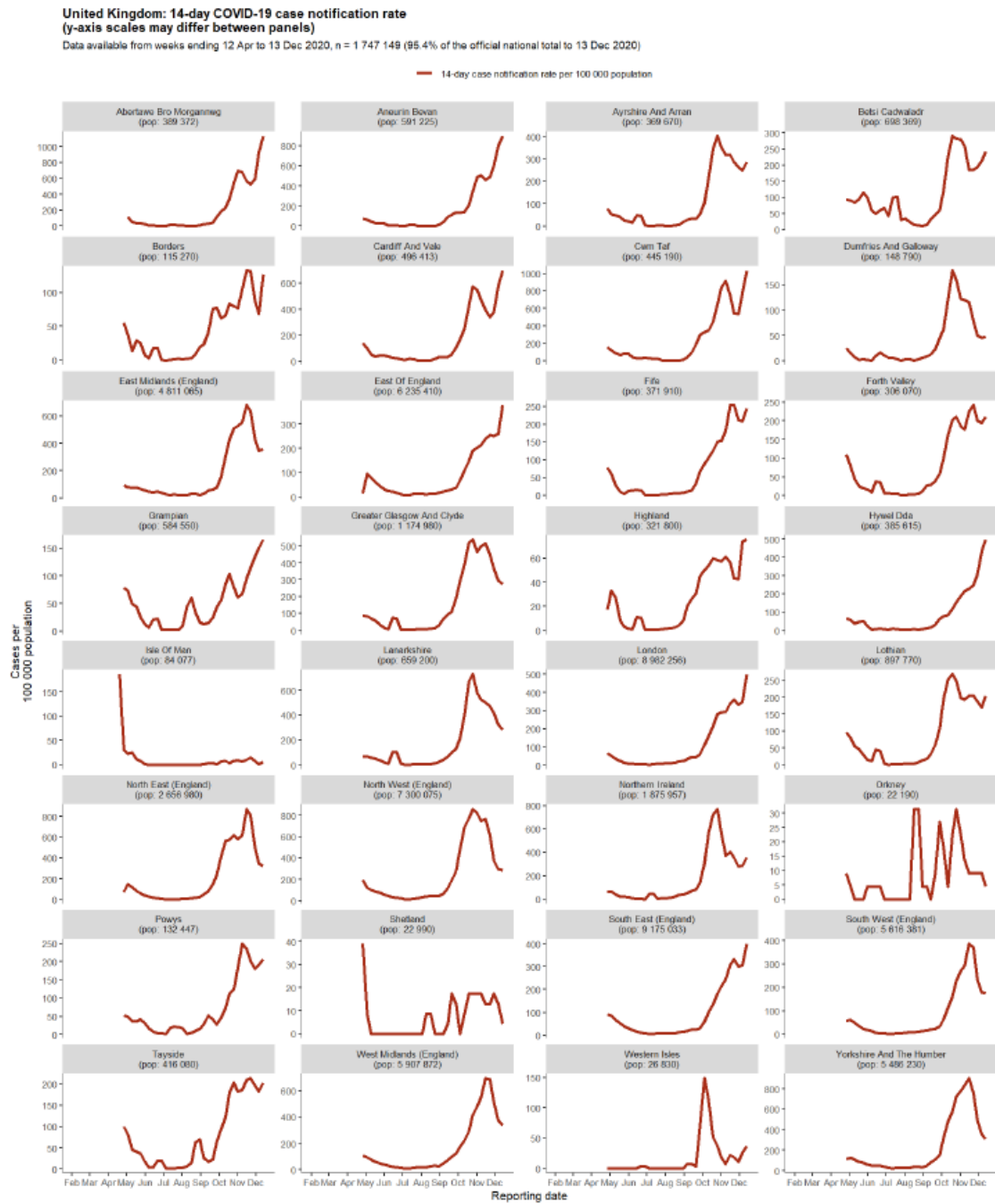
Annex

Figure 5: Cumulative number of COVID-19 cases and deaths per 100 000 population over a 14-day period, weekly testing rate and test positivity, the United Kingdom by reporting date as of 16 December 2020



Source: TESSy, COVID-19 national weekly data (http://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/#34_United_Kingdom)

Figure 6: 14-day COVID-19 case notification rate displayed by cases per 100 000 population in the United Kingdom by subnational regions and reporting date as of 16 December 2020



ECDC. Figure produced 16 December 2020
 Source: Epidemic Intelligence, subnational weekly data

Source: TESSy, COVID-19 national weekly data (http://covid19-country-overviews.ecdc.europa.eu/#34_United_Kingdom)