

Pathogen distribution and persistence: learnings from SARS-CoV-2

Daniel S. Chertow MD, MPH

Critical Care Medical Department, Clinical Center
Laboratory of Virology, NIAID
Critical Care Medicine Branch, NHLBI

June 29, 2023



Disclosures

- None

Objectives

- Describe the burden of SARS-CoV-2 infection within versus outside of the respiratory tract
- Define SARS-CoV-2 cellular tropism across the human body and brain
- Determine if SARS-CoV-2 persists in tissues and over what interval
- Assess if SARS-CoV-2 replicates and/or evolves in different anatomic compartments

Seven participating hospitals across three Maryland regions

Central Maryland

<u>County</u>	<u>Hospital</u>
Baltimore	Greater Baltimore MC
Baltimore	UMD St. Joseph's MC
Baltimore city	UMD MC
Baltimore city	UMD MC Midtown
Anne Arundel	UMD BWMC



Capital Region

<u>County</u>	<u>Hospital</u>
Montgomery	NIH Clinical Center

Eastern Shore

<u>County</u>	<u>Hospital</u>
Wicomico	Peninsula Regional MC

Autopsy study design

24-hour interval

COVID-19 death



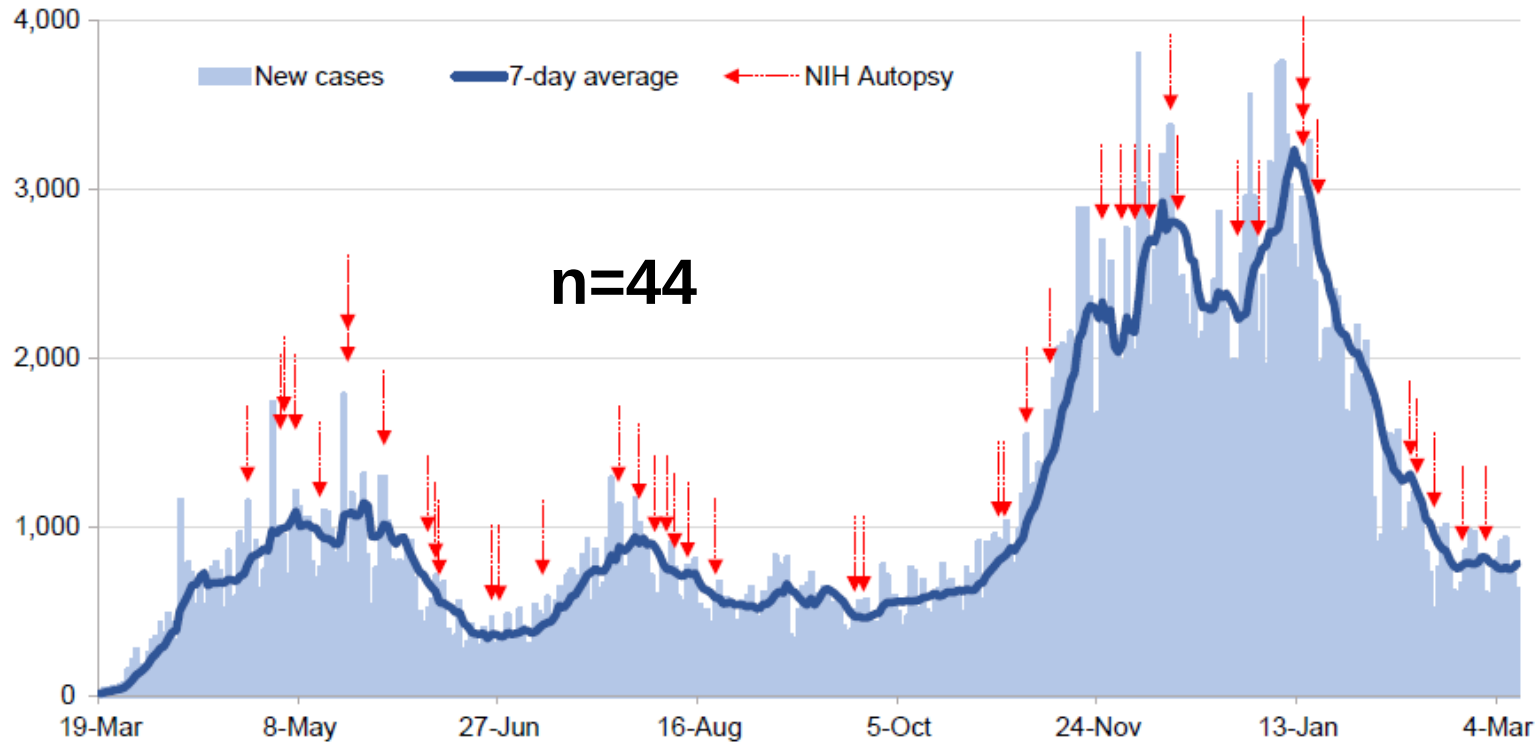
Consent and transfer



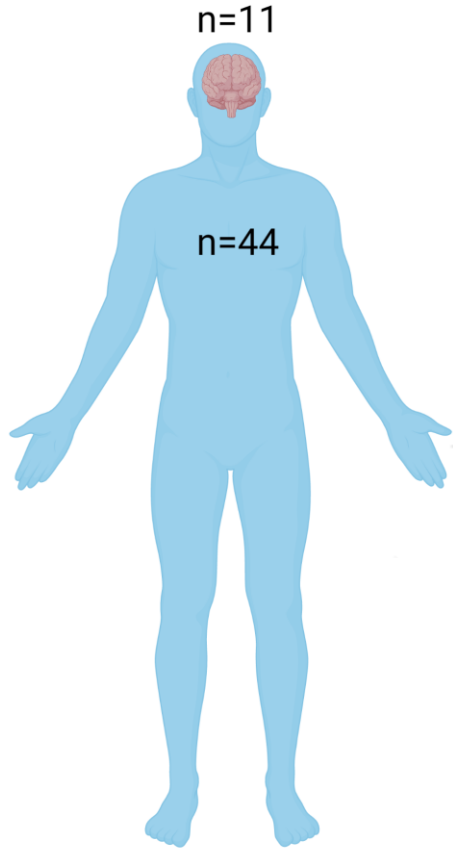
Autopsy and tissue procurement



Autopsy timing relative to Maryland COVID-19 cases, 3/2020 to 3/2021



Sample procurement



Demographics

Age (years)		(n=44)
	Mean (Min, Max)	59.2 (6, 91)
Age by group (years)		n (%)
	0-17	1 (2.3)
	18-24	1 (2.3)
	25-34	2 (4.5)
	35-44	6 (13.6)
	45-54	4 (9.1)
	55-64	11 (25.0)
	65-74	11 (25.0)
	75-84	5 (11.4)
	≥85	3 (6.8)
Sex		
	Male	30 (68.2)
	Female	13 (29.5)
	Intersex	1 (2.3)
Race/Ethnicity		
	Non-Hispanic Asian	1 (2.3)
	Non-Hispanic Black or African American	18 (40.9)
	Non-Hispanic White	18 (40.9)
	Hispanic or Latino	7 (15.9)

Comorbidities

Comorbidities pre-COVID-19 diagnosis

1+	43 (97.7)
2+	34 (77.3)
3+	27 (61.4)
Autoimmune disease	5 (11.4)
Cancer	7 (15.9)
Cardiovascular disease	15 (34.1)
Cerebrovascular disease	5 (11.4)
Chronic immunosuppression	4 (9.1)
Chronic respiratory disease	16 (36.4)
Diabetes mellitus	14 (31.8)
History of thromboembolic event(s)	4 (9.1)
Hypertension	27 (61.4)
Hyperlipidemia	14 (31.8)
Liver disease	3 (6.8)
Obesity (BMI ≥ 30)	23 (52.3)
Renal disease	8 (18.2)

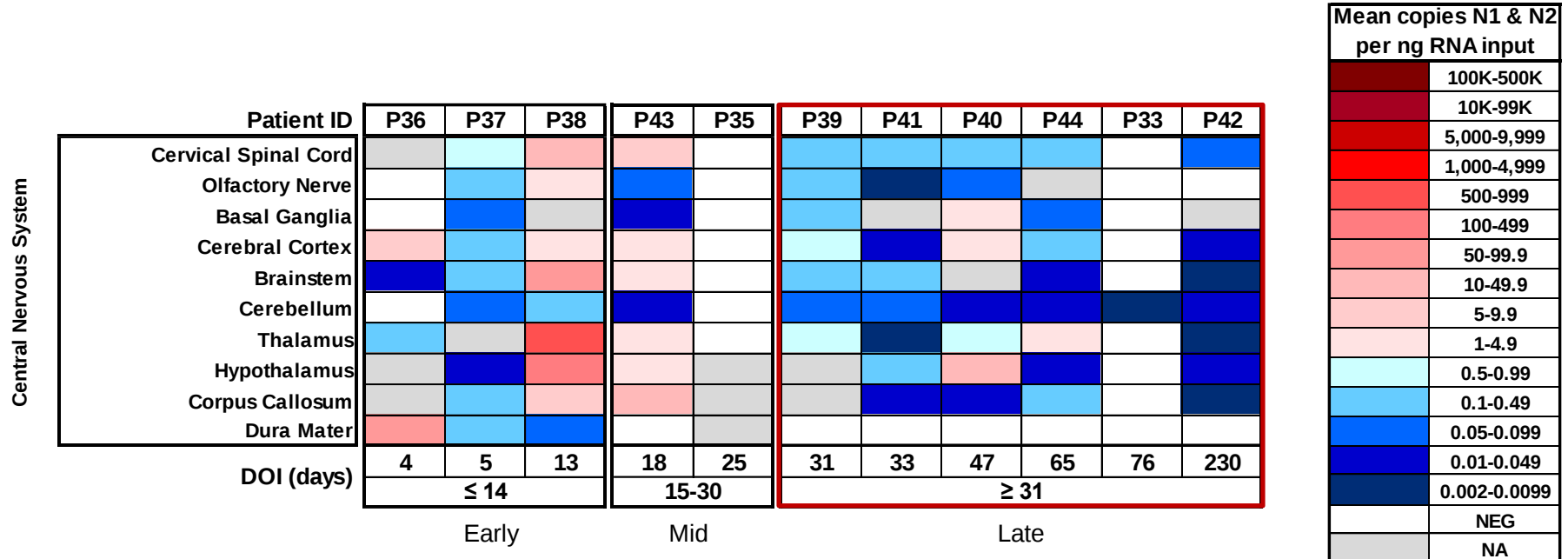
SARS-CoV-2 RNA throughout the body...

n=11

Patient ID			P36	P37	P38	P43	P35	P39	P41	P40	P44	P33	P42
Respiratory	Nasopharynx												
	Oropharynx	Salivary Gland											
	Tongue												
	Lower Airway	Trachea											
	Bronchus												
Cardio-vascular	Lung	L Lung											
	Parenchyma												
	Vasculature	Aorta											
	CNS												
Lymphoid	Myocardium												
	Pericardium												
	LN from Thorax												
Gastro-intestinal	LN from Abdomen												
	Spleen												
	Intestines	Small Intestine											
	Appendix												
Genito-urinary	Colon												
	Liver												
	Pancreas												
Endo-crine	Kidney												
	Testis												
	Ovary												
	Uterus												
SM	Adrenal Gland												
	Thyroid												
Other	Thigh Muscle												
	Skin												
PNS	Sciatic Nerve												
	Ocular Tissue												
Ocular	Optic Nerve												
	DOI (days)		4	5	13	18	25	31	33	47	65	76	230
			≤ 14			15-30		≥ 31					
			Early			Mid		Late					

Mean copies N1 & N2 per ng RNA input	
	100K-500K
	10K-99K
	5,000-9,999
	1,000-4,999
	500-999
	100-499
	50-99.9
	10-49.9
	5-9.9
	1-4.9
	0.5-0.99
	0.1-0.49
	0.05-0.099
	0.01-0.049
	0.002-0.0099
	NEG
	NA

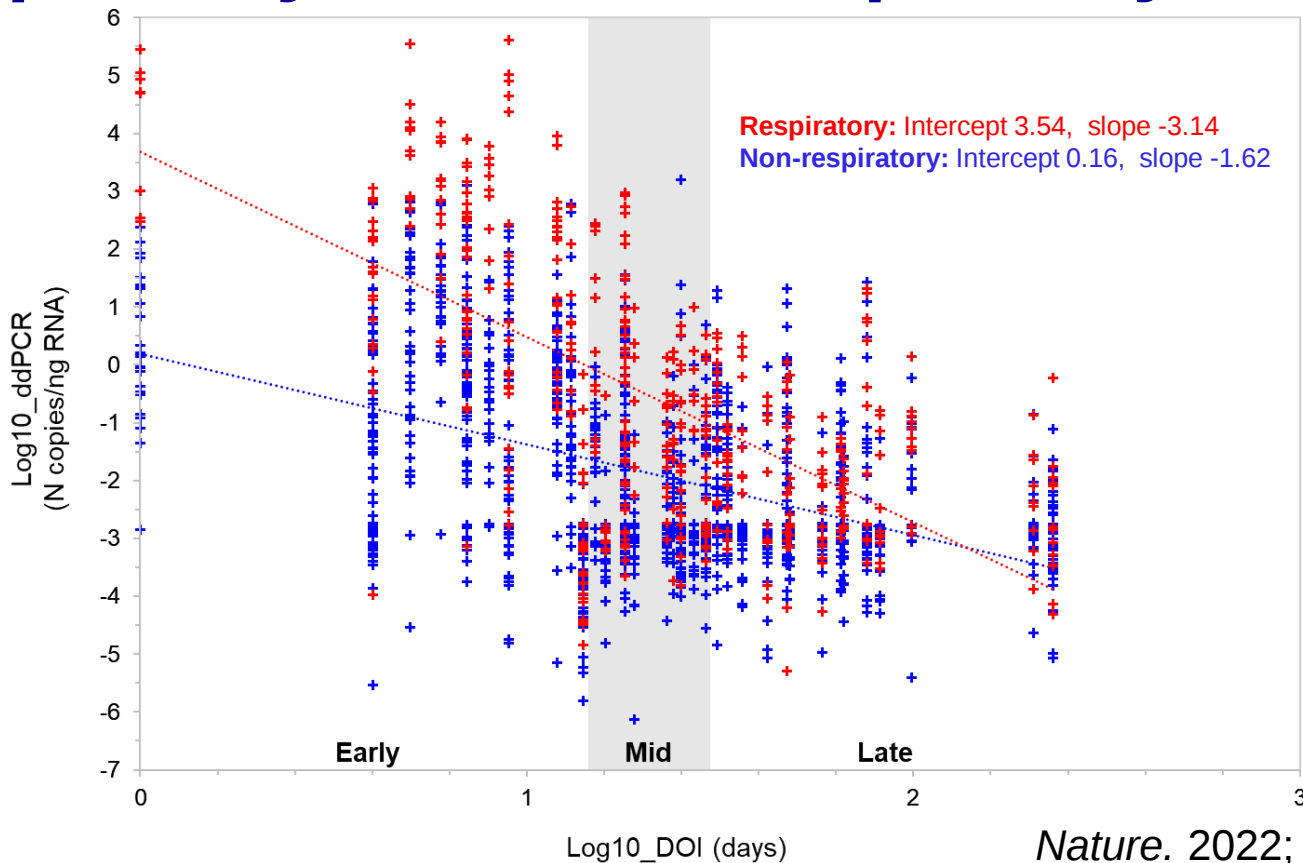
...and brain



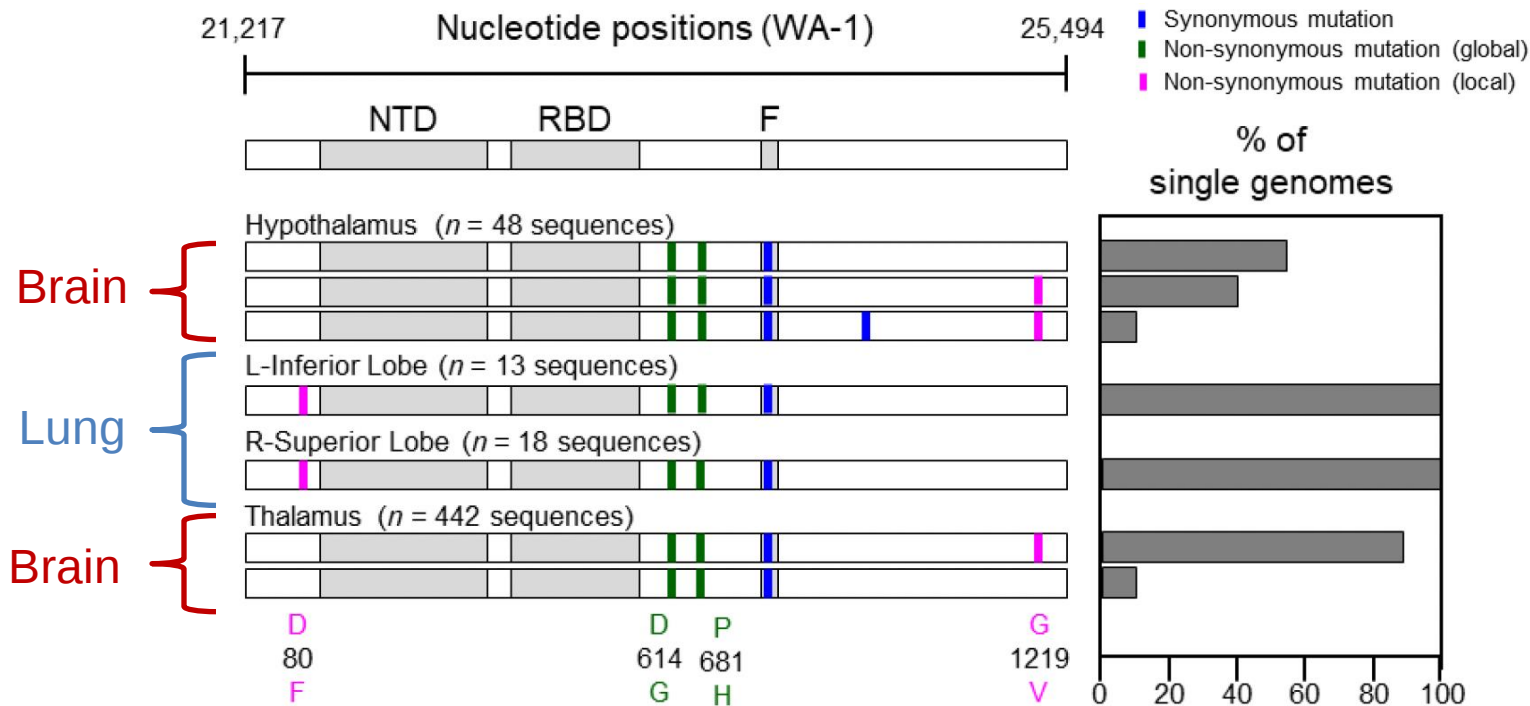
...and brain

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

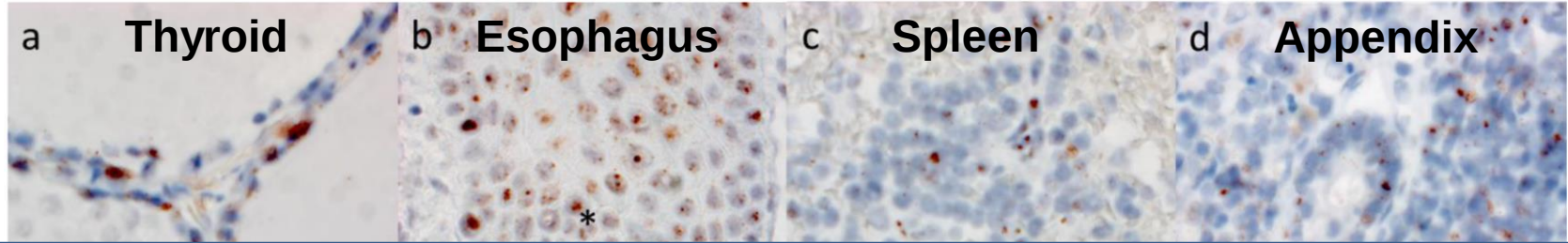
SARS-CoV-2 RNA burden is greater in respiratory than non-respiratory tissues



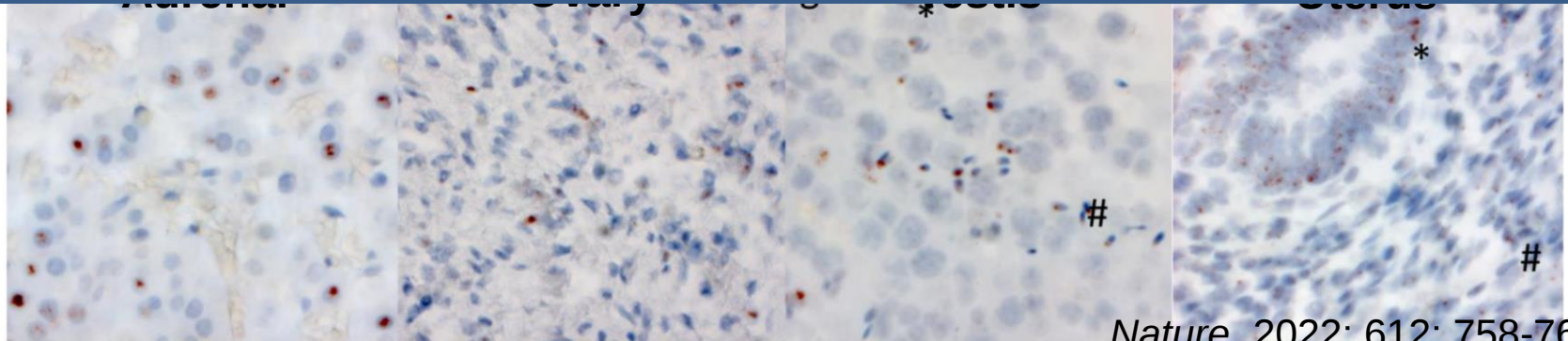
Compartmental differences in SARS-CoV-2 spike gene variants



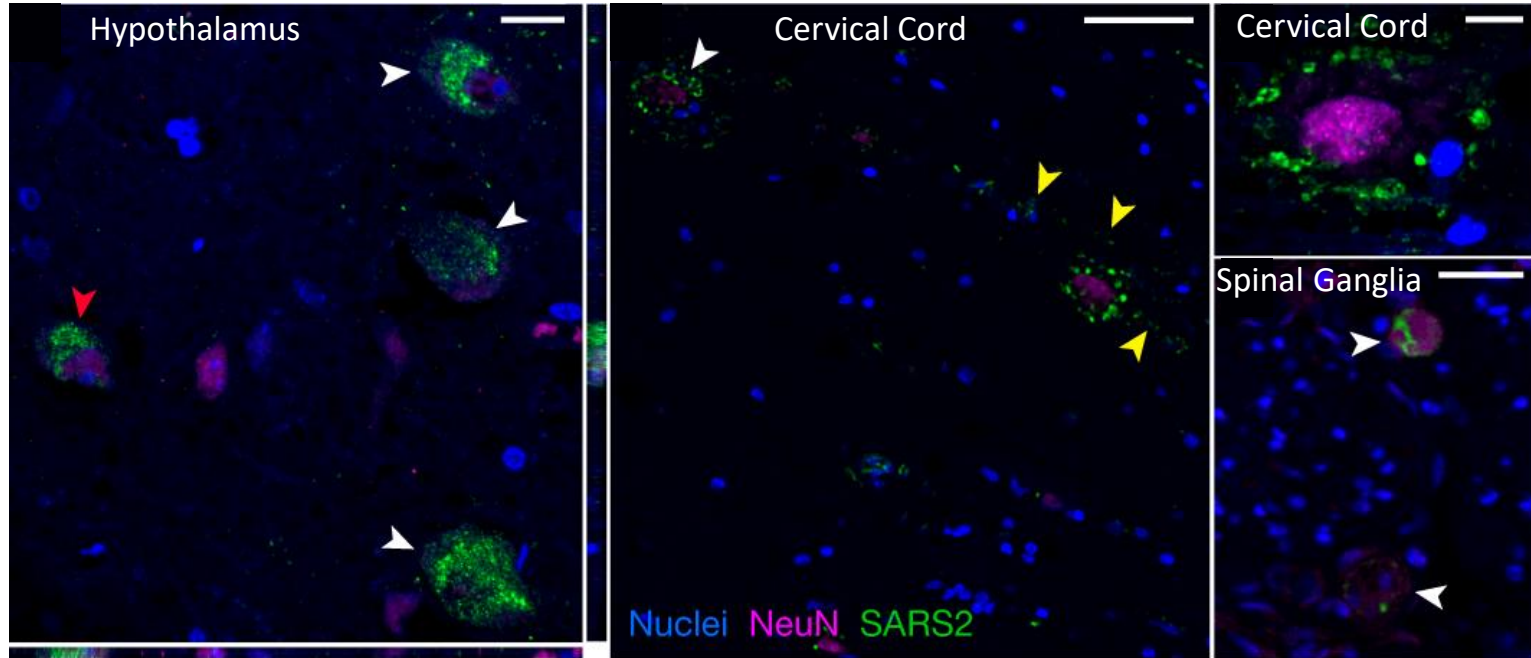
SARS-CoV-2 spike RNA detected across multiple tissues and cell types



Detected SARS-CoV-2 RNA within >30 cell types across 35 tissues



SARS-CoV-2 detected in neurons of hypothalamus, cervical cord, and spinal ganglia



SARS-CoV-2 N protein (**green**) and neuronal nuclear (NeuN) protein (**magenta**), demonstrating **viral-specific protein expression in neurons** (white arrowheads) by immunofluorescence, cytoplasm (**red** arrow), neuronal projection (**yellow**)

Summary

- SARS-CoV-2 burden is highest in respiratory tissues, but is widely disseminated in the body and brain
- SARS-CoV-2 RNA can persist in multiple anatomic compartments for over 7 months
- SARS-CoV-2 infects multiple cell types and replicates in multiple tissues including brain
- We observed a paucity of inflammation or direct viral cytopathology outside of the lung

Acknowledgments

University of Maryland

Daniel Herr	Kimberly Bowers
Ronson Madathil	Anne Weichold
Kapil Saharia	Douglas Tran
Joseph Rabin	Eric Krause
Nicole Hays	Joseph Herrold
Madeleine Purcell	Ali Tabatabai
Shreya Singireddy	Justin Richards
Jocelyn Wu	Erich Hochberg
Katherine Raja	Christopher Cornachione
Ryan Curto	Andrea Levine
Jean Chung	Michael McCurdy
Amy Borth	Thomas Scalea
Kapil Saharia	Paula Minor
Zackary Chancer	Mir Ahmad Moshref
Michael Mazzeffi	Anthony Harris
John Elder	Siamak Dahi
Mohammad Sajadi	Kristopher Deatrck
Robert Christenson	Allen Burke
Emily Kelly	

SJMC

Michael McCurdy
Kristen Sudano
Diane Blume
Bethany Radin
Madhat Arnouk
James Eagan Jr.

CCMD, CC

Daniel Chertow
Kevin Vannella
Junfeng Sun
Sabrina Ramelli
James Dickey
Marcos-Ramos-Benitez
Andrew Platt
Izabella Lach
Ashley Babyak
Shelly Curran
Luis Valencia Perez
Mary Richert

NIAID

Emmie de Wit
Vincent Munster
Manmeet Singh
Claude Kwe Yinda
Karin Peterson
Clayton Winkler
Eli Boritz

Sung Hee Ko
Frida Belinky
Jeffrey Cohen
Brian Kelsall
Elizabeth Emmanuel

National Institutes of Health

NCI

David Kleiner
Stephen Hewitt
Martha Quezado
Willie Young
Sarah Young
Billel Gasmi
Michelly Sampaio De Melo
Sabina Desar
Saber Tadros
Xueting Jin
Sharika Rajan
Esra Dikoglu
Neval Ozakaya
Kris Ylaya
Joon-Yong Chung
Sefania Pittaluga
Grace Smith

NIDDK

Alison Grazioli
Robert Star
Megan Blawas
Justin Olivera

NIDCR

Peter Burbelo

NIBIB

Thomas Pohida
Marcial Garmendia-Cedillos

NIMH

George Dold
Eris Saglio
Phuoc Pham

**Special thanks to the NIH
Clinical Center
Admissions Staff**

PRMC

Shahabuddin Soherwardi
Yashvir Sangwan

BWMC

Mustafa Abdulmahdi
Sabrina Sopha
Tyler Goldberg

GBMC

Robert Palermo