A coronavírusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re

Irodalmi összefoglaló

The biology of coronaviruses, with special regards to SARS-CoV-2-and COVID-19

Literature review

Balka Gyula[1], Bálint Ádám[2], Cságola Attila[3], Farsang Attila[3], Kiss István[3], Zádori Zoltán[4]

Gy. Balka[1]
Á. Bálint[2]
A. Cságola[3]
A. Farsang[3]
I. Kiss[3]
Z. Zádori[4]

1. Állatorvostudományi Egyetem, Patológiai Tanszék, H-1078 Budapest István u. 2.

**e-mail: balka.gyula@univet.hu*

2. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatóság, Budapest

3. Ceva Phylaxia, Budapest

4. Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvostudományi Kutatóintézet, Budapest

VIROLÓGIA

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi adatok alapján bemutatják a jelenleg már a világ 210 országában kimutatott, pándémiás fertőzést okozó severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) legfontosabb tulajdonságait. Ismertetik a rendszertanát az állatokban fertőzést okozó coronavírusokkal együtt, bemutatják a vírusgenom és a virion szerkezeti felépítését különös tekintettel a megbetegítő képességben szerepet játszó fehérjékre. Bemutatják a vírus célsejtekhez való kapcsolódásához szükséges receptorokat, azok szerepét, majd a fertőzés és az esetenként rendkívül súlyos, vagy halálos megbetegedés kórfejlődését, a legfontosabb tüneteket. Leírják továbbá, hogy melyek a fertőzöttség megállapításának főbb szempontjai a megfelelő mintavétel, ill. az azokon elvégzett vizsgálatok tekintetében.

SUMMARY

The authors review the recent literature about the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), that has been already confirmed to be present in 210 countries and territories in the world, causing a serious pandemic. They describe the taxonomic relations of the coronaviruses with special regard to the human coronaviruses and the ones infecting domestic animals. They present the genomic structure of the virus, the morphology of the virion as well as the main characteristics and function of the non-structural and the structural proteins.

They summarize the literature on the most recent studies regarding the receptor usage of the virus, which receptors are essential for its attachment to the target cells. The authors describe in details the pathogenesis of the coronavirus disease, how the virus is able to suppress the innate immune system initially, and how will the infection turn into a severe disease upon the hyperfunction of the immune system and the overt release of proinflammatory citokines. In the final sections they describe the characteristic clinical signs and pathological finding and also the most important aspects of the diagnostics.

A coronavírusokat (CoV-ok) először az 1960-as években elektronmikroszkópos vizsgálatok során azonosították. Nevüket a virion felületén a Spike-nak (tüske) nevezett glükoprotein-nyúlványok által alkotott koszorúhoz (latinul corona), mások szerint a teljes napfogyatkozáskor látható napkoronához hasonló megjelenésről kapták. Noha a napi híradásokba már coronavírusként került be, a magyar köznyelvben használt korona szóhoz valójában nincs közük, ezért az eredeti „coronavírus" elnevezést fogjuk használni. Felfedezésüket követően gyorsan nyilvánvalóvá vált, hogy a CoV-fertőzések meglehetősen gyakoriak, sok szezonális, helyi légző- és emésztőszervi megbetegedésért felelőssé tehetők állatokban és emberben is, de a májat érintő, valamint idegrendszeri megbetegedéseket is okozhatnak.

A coronavírusokat először az 1960-as években, elektronmikroszkópos vizsgálatokkal azonosították

Genomjuk legfőbb tulajdonságait Lomniczi Béla állatorvos írta le a 70-es években

A bevezetésben utalnunk kell Lomniczi Béla (MTA Állatorvostudományi Kutatóintézet) munkájára, aki az 1970-es évek közepén elsőként jellemezte a coronavírusok prototípusának, a tyúkok fertőző bronchitis vírusának genomját, és az akkor még csak elektronmikroszkópos megjelenése alapján összetartott csoportot elhelyezte az új szemléletű, Baltimore-féle genetikai szempontú osztályozásában (1971) (53, 54).

A gerincesek coronavírusai rendszertanilag a Riboviria birodalom Nidovirales rend Cornidovirinae alrendjébe tartozó *Coronaviridae* családon belül az *Orthrocoronavirinae* alcsaládba tartoznak, és *Alpha-, Beta-, Delta-* és *Gammacoronavirus* nemzetségekbe sorolhatóak.

ÁLLATI CORONAVÍRUSOK

Az Alphacoronavirus 1 fajba tartozik a TGEV, a PRCV, a kutya- és a macska-coronavírus

A háziállatokban fertőzést okozó és gazdasági jelentőségű coronavírusok közül az *Alphacoronavirus* nemzetség *Tegacovirus* alnemzetségébe tartozik az *Alphacoronavirus 1* faj, amely magába foglalja a sertések transzmisszibilis gastroenteritis vírusát (transmissible gastroenteritis virus, TGEV), a sertések légzőszervi coronavírusát (porcine respiratory coronavirus, PRCV), kutya (Canine coronavirus) és macska (Feline coronavirus) coronavírusokat. Az első Alphacoronavirus 1 által okozott TGE-fertőzést 1946-ban az Egyesült Államokban írták le (18). A vírus iránt minden életkorban fogékonyak a sertések, a kutyák és a macskák, de súlyos emésztőszervi tünetek fiatal, maternális immunitással nem rendelkező állatokban alakulnak ki. A PRCV a TGEV deléciós mutánsa, általában tünetmentesen fertőz, de más kórokozókkal együtt légzőszervi megbetegedést okozhat. Az *Alphacoronavirus 1* fiatal kutyákban és macskákban hasmenést, valamint macskákban fertőző hashártyagyulladást (feline infectious peritonitis, FIP) okoz. Ez utóbbi kórkép kialakulása a hasmenést okozó coronavírus mutációjához kötött. Ennek során a tartósan fertőzött állatban a vírus olyan változásokon megy keresztül, amelynek nyomán képes lesz monocytákat/macrophagokat megfertőzni, a szervezetben szétterjedni és egy idült lefolyású, szisztémás, immunpathológiai jellegű, szinte mindig halálos kórképet kialakítani (66).

A macska-coronavírus mutálódott változata okozza a FIP-et

Az *Alphacoronavirus* nemzetség *Pedacovirus* alnemzetségébe tartozó sertések járványos hasmenését okozó vírus (porcine epidemic diarrhea virus, PEDV) az 1970-es évek óta ismert, és az utóbbi évtizedben jelentős károkat okozott világszerte. A *Pedacovirus* alnemzetségébe tartozó denevér-coronavírussal való hasonlósága denevérvírussal közös eredetet sugall. A sertés enterális coronavírusa (swine enteric coronavirus, SeCoV) a TGEV és PEDV vírusok rekombinációjaként jöhetett létre (9). A sertés akut hasmenés szindróma coronavírusa (swine acute diarrhea syndrome coronavirus, SADS-CoV) 2017 szeptemberében Kína Guangdong tartományában került leírásra (29, 64), és szintén denevérekből kerülhetett át sertésbe, gazdafajváltás során. A PEDV, a SeCoV és a SADS-CoV a TGEV-hez hasonló tüneteket és járványtant mutatnak.

A Betacoronavirus nemzetségbe tartozik a szarvasmarha-, a sertés- és a légzőszervi kutya-coronavírus

A *Betacoronavirus* nemzetség *Embecovirus* alnemzetségébe tartozó *Betacoronavirus 1* magába foglalja a szarvasmarha-coronavírust (Bovine coronavirus), a kutyák légzőszervi coronavírusát (Canine respiratory coronavirus, CRCoV), a ló coronavírusát (Equine coronavirus) és a malacok agy- és gerincvelő gyulladását okozó hemagglutináló vírust (Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, PHEV). A PHEV sertésben Ontario disease-ként, ill. vomiting-wasting disease-ként is leírásra került. A *Betacoronavirus 1* szarvasmarhában, borjakban 3 hetes korig hasmenést (Calf Diarrhoea), borjakban és növendék hízókban légzőszervi tüneteket, felnőtt szarvasmarhában a téli hasmenés (winter dysentery) kórképeket okozza. Kutyában a CRCoV légzőszervi tünetek megjelenéséhez vezethet.

A Gammacoronavirus nemzetség tagjai főleg madarakat fertőznek

A *Gammacoronavirus* nemzetség ismert tagjai főleg madarakat fertőznek. Az *Igacovirus* alnemzetségbe tartozó fertőző bronchitis vírus (Infectious bronchitis virus, IBV), a kacsa (Duck coronavirus), a liba (Goose coronavirus), a fácán (Pheasant coronavirus), a galamb (Pigeon coronavirus) valamint pulyka (Turkey coronavirus) coronavírusai rendszertanilag ma egy fajt alkotnak: *Avian coronavirus*. A *Gammacoronavirus* nemzetségből az IBV-nek van a legnagyobb gazdasági jelentősége. Az IBV csirkékben kortól és patogenitástól függően légzőszervi tüneteket, vesekárosodást és tojásképződési zavarokat okoz. Emellett a pulyka-coronavírus okoz még számottevő gazdasági kárt. A vírus okozta enteralis megbetegedéseket különböző nevekkel illették, úgy, mint „blue comb disease," „mud fever," „transmissible enteritis," vagy „coronaviral enteritis".

A Deltacoronavirus nemzetségbe tartozik a sertés-deltacoronavirus

A *Deltacoronavirus* nemzetség tagjai közé főleg vadmadarak vírusai tartoznak, gazdasági jelentősége azonban a *Buldecovirus* alnemzetségébe tartozó sertés-deltacoronavírusnak van (porcine deltacoronavirus, PDCoV redszertani nevén *Coronavirus HKU15*). A PDCoV fertőzés a TGEV-hoz hasonló tünetekkel jár. A vírus az elmúlt évtizedben, Ázsiában és Észak-Amerikában a PEDV-járvánnyal egy időben terjedve jelentős veszteségeket okozott a sertésállományokban (45, 56, 73, 78, 85).

EMBERI CORONAVÍRUSOK

Az Alphacoronavirus nemzetségbe tartozó emberi coronavírusok enyhe légzőszervi tüneteket okoznak

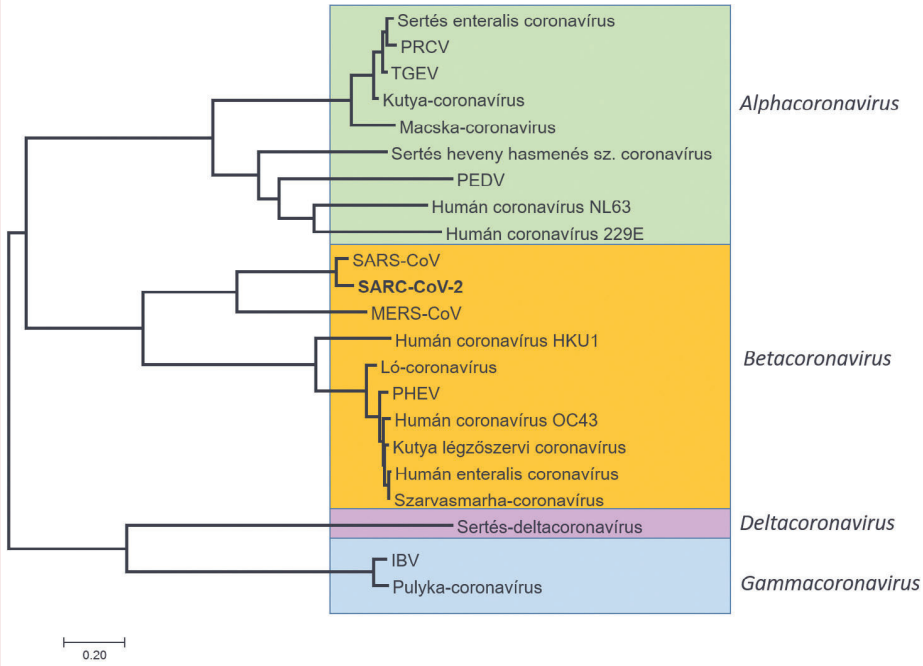
Az *Alphacoronavirus* nemzetségbe tartozó *Human coronavirus* 229E (HCoV-229E, *Duvinacovirus* alnemzetség) és HCoV-NL63 (*Setracovirus* alnemzetség), valamint a *Betacoronavirus* nemzetségbe tartozó, korábban HCoV-OC43-ként ismert, ma *Betacoronavirus 1* és a HCoV-HKU1 (mindkettő *Embekovirus* alnemzetség) enyhe légzőszervi tüneteket okoz, és kb. a humán megfázásos megbetegedések egyharmadáért tehető felelőssé (26). Ezek a vírusok főként gyengébb immunitással rendelkezőkben, újszülöttekben, idősekben, valamint krónikus betegségekben szenvedő emberekben okoznak tünetekkel járó megbetegedést.

A SARS-CoV, a SARS-CoV-2 és a MERS-CoV a Betacoronavirus nemzetség Sarbecovirus alnemzetségébe tartoznak

Az emberekben súlyos, heveny légzőszervi tünetegyüttest okozó severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV) a *Betacoronavirus* nemzetség *Sarbecovirus* alnemzetségébe tartozik. A SARS-CoV denevérekből kimutatott coronavírusokra hasonlít legnagyobb mértékben, és Kínában élő denevérekből, a cibetmacskaféle álcás pálmasodró (*Paguma larvata*) köztes gazdán keresztül, gazdaváltással kerülhetett emberbe (85). Az első SARS-járványkitörés Kína Guangdong tartományában történt 2002–2003-ban, és sokkal súlyosabb tüneteket okozott az addig ismert humán coronavírusoknál (43, 44, 49). A vírust összesen 37 országban mutatták ki (47). A járvány alatt 8098 ember betegedett meg és 774 halt meg SARS-CoV-fertőzés következtében, ami 9,5%-os mortalitási aránynak felel meg (https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/). A halálozási arány a 60 év feletti korosztályban elérte az 50% körüli értéket. A SARS-járványt szigorú közegészségügyi és járványügyi intézkedésekkel a 2003 júniusára felszámolták (67).

A SARS-CoV-járvány után 10 évvel, 2012-ben a Közel-Keleten, Szaúd-Arábiában újabb coronavírus-járvány tört ki (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*, MERS-CoV). A MERS-CoV a *Betacoronavirus* nemzetség *Merbecovirus* alnemzetségébe tartozik, és valószínű, hogy szintén denevérekből – teve (*Camelus dromedarius*) köztes gazdán keresztül – kerülhetett emberbe, mivel nagymértékű hasonlóságot mutat a HKU4 és HKU5 denevér-coronavírusokkal (82). Az érintett emberekben a MERS-CoV súlyos légzőszervi megbetegedéseket okozott (5, 95). A MERS-CoV-t 27 országban mutatták ki, a járvány során globálisan 2519 megbetegedés és 866 haláleset történt, ami összességében jelentős, 34,3%-os halálozási arányt jelent (http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html). A MERS-CoV-fertőzést tevékben is kimutatták (57, 59) *(1. ábra)*.

A MERS halálozási aránya 34,3 volt



1. ÁBRA. *A gerincesek coronavírusainak filogenetikai rendszere a nukleokapszid-fehérje aminosavsorrendje alapján Maximum Likelihood algoritmussal számolva*

FIGURE 1. *Phylogenetic relations of the coronaviruses of vertebrata calculated by the amino acid sequence of the nucleocapsid protein by the use of Maximum Likelihood algorithm*

2019 decemberében, Kína Hubei tartományában található Wuhan városban számoltak be a legújabb coronavírus-járványkitörésről (103). A vírust először 2019-novel coronavirus-nak (2019-nCoV) hívták, majd a Nemzetközi Vírustaxonomiai Bizottság (International Committee on Taxonomy of Viruses) hivatalosan átnevezte SARS-CoV-2-re (15), az általa okozott megbetegedést pedig coronavirus disease 2019, azaz COVID-19-re (71). A SARS-CoV-2 nukleinsavszinten 96%-os hasonlóságot mutat a *Betacoronavirus* nemzetség *Sarbecovirus* alnemzetségébe tartozó Bat-SARSr-CoV RaTG13 nevű denevér-coronavírussal (102), így valószínűleg a SARS-CoV-hoz és MERS-CoV-hoz hasonlóan szintén denevérből került át gazdafajváltás során emberbe, de még nem tisztázott, hogy ez közvetlenül, vagy más fajok, pl. a tobzoska (*Manis javanica*) közvetítésével történt-e (50, 98). Lényegi különbség, hogy a SARS-CoV-2 a SARS-CoV-hoz, de főként a MERS-CoV-hoz képest jóval nagyobb ragályozó képességű kórokozó (lásd később), aminek köszönhetően rendkívül gyorsan elterjedt, és terjed ma is a Föld számos pontján.

A SARS-CoV-2 valószínűleg denevérből került át emberbe, a tobzoska közvetítésével

2020. április 29-én 13.00-kor a Földön 3 127 519 SARS-CoV-2-fertőzés volt jelentve, amelyből 217 569 ember halt meg a Johns Hopkins Egyetem adatai szerint (https://coronavirus.jhu.edu/map.html).

A CORONAVÍRUSOK GENOMJÁNAK ÉS FEHÉRJÉINEK JELLEGZETESSÉGEI

A coronavírusok jelenleg a legnagyobb ismert, burkos RNS-vírusok, genomjuk szimplaszálú, pozitív irányultságú

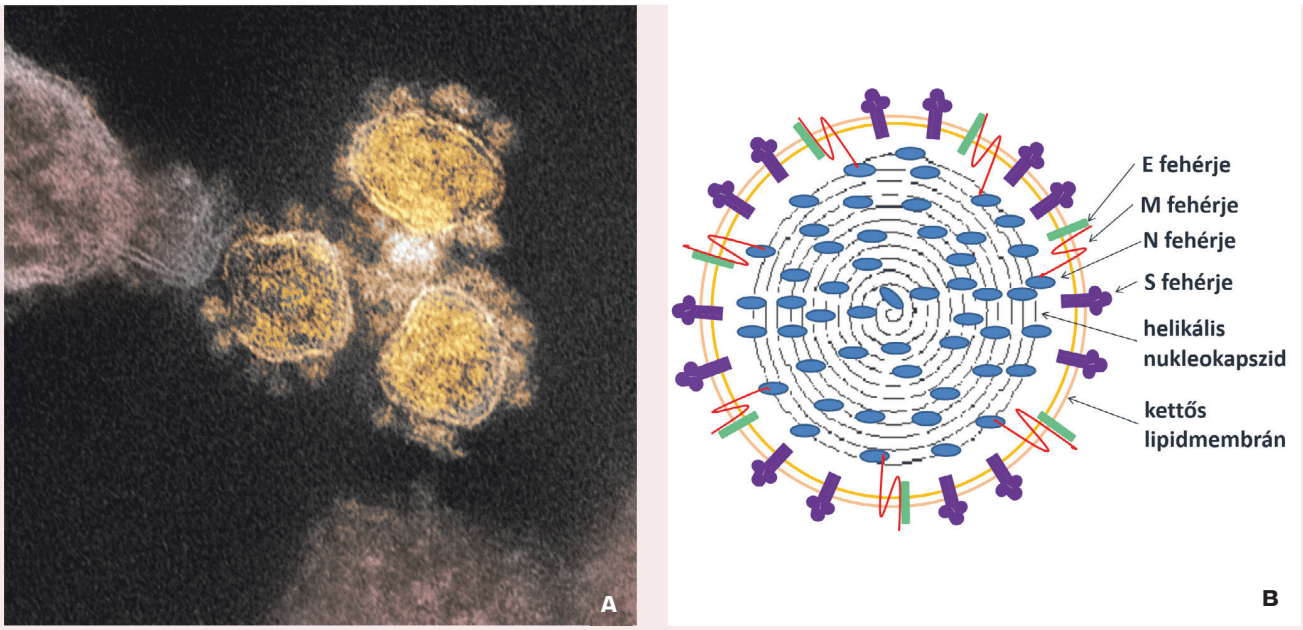
A coronavírusok jelenleg a legnagyobb ismert, burkos RNS-vírusok: a virion 120–160 nm átmérőjű, pleomorf, de általában gömb vagy vese alakú *(2. ábra)*.

Genomjuk szimplaszálú, pozitív irányultságú RNS (Baltimore IV. osztály), mérete 26,4–31,7 kb körüli (89). A genom 5' végénél található a nem szerkezeti fehérjéket (non structural proteins, nsp) kódoló és a teljes genom kb. kétharmadát kitevő ORF1ab (Open Reading Frame), amelyről a vírus replikációjához szükséges fehérjék képződnek. Ezek két hosszú poliproteinként íródnak le, és a vírus saját proteázai által 16 különböző fragmentre hasadnak, amelyek közül számos a virális RNS-ek éréséhez és replikációjához szükséges enzimaktivitással rendelkezik (77) *(Táblázat)*.

A Nidovirales rendbe tartozó vírusokra jellemzően a szerkezeti fehérjéket kódoló ORF-ekről nem folytonos átíródással, eltérő méretű negatív szálú RNS-ek halmaza képződik, amelyeket szubgenomiális RNS-szettnek nevezünk. A szerkezeti fehérjéket kódoló gének, sorrendben a tüske (spike, S), membrán (M), burok (envelope, E) és nukleokapszid (N) fehérjéket kódoló gének. Egyes betacoronavirusok esetében az ORF1ab és S fehérjéket kódoló gének között egy hemagglutinin-észteráz (HE) szerkezeti fehérjét kódoló gén is található *(3. ábra)*.

A coronavírusok az S fehérje segítségével kapcsolódnak a sejtek receptoraihoz és jutnak be a azokba

Az S protein egy membrán-glükoprotein, a vírus felszínén trimerként jelenik meg (17). A coronavírusok az S fehérje segítségével kapcsolódnak a sejtek receptoraihoz és jutnak be a sejtekbe (14). Az S protein az influenzavírusok hemagglutininjához hasonlóan az egyes osztályú fúziós fehérjék közzé tartozik. Ahhoz, hogy az S protein a vírus és a sejt membránjait képes legyen fuzionáltatni, először a gazdasejt egyik proteázának az S fehérjét el kell hasítania *(2. ábra)*. A SARS COVID-19 esetében az influenzavírusok hemagglutinin fehérjéjének hasításában és bejutásában is főszerepet játszó TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) tűnik a kulcs proteáznak (79).



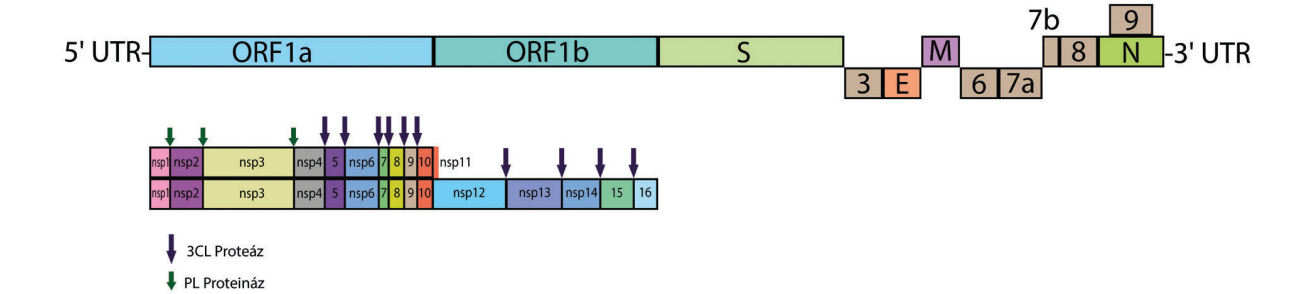
2. ÁBRA. *A SARS-CoV-2 virionjai elektronmikroszkópos felvételen (A) (National Institute of Health) és a vírus szerkezete (B)*

FIGURE 2. *Virions of SARS-CoV-2 (National Institute of Health) by electron microscopy (A) and the structure of the virus (B)*

TÁBLÁZAT. *A coronavírusok nem szerkezeti fehérjéi (zölddel jelölve az enzimatikus aktivitású fehérjék)*

TABLE. *Non-structural proteins of the coronaviruses (green lines indicate proteins with enzymatic activity)*

Fehérje	Funkció
NSP1	gazda és vírus génexpresszió szabályozása, I. típusú IFN-válasz antagonista
NSP2	ismeretlen
NSP3	papainszerű proteázdomén, ADP-ribóz-1-foszfatáz domén, IFN antagonista
NSP4	komplexet képez NSP3-mal és NSP6-tal, dupla membránú vezikulum képzése
NSP5	3C-szerű proteináz domén
NSP6	komplex NSP3-mal és NSP4-gyel, dupla membránú vezikulum képzés
NSP7	komplexet képez NSP8-cal és az NSP12-vel, primázaktivitás, I. típusú IFN-válasz antagonista
NSP8	komplexet képez NSP7-tel és az NSP12-vel, primázaktivitás
NSP9	RNS/DNS-kötő aktivitás
NSP10	komplexet képez NSP14-gyel, replikációs hűség
NSP11	rövid peptid az orf1a végén
NSP12	RNS-függő RNS-polimeráz
NSP13	helikáz
NSP14	3'-5' exonukleáz, replikácós hűség
NSP15	poly(U)-specifikus endoribonukleáz,
NSP16	2'-O-ribóz metiltranszferáz, mRNS cap, I. típusú IFN-válasz antagonista



3. ÁBRA. *A SARS-CoV-2 genomszerveződése*
A függőleges nyilak a proteináz enzimek hasítási helyeit jelölik az ORF1a-ról (pp1a) és az ORF1ab-ről (pp1ab) leíródó poliproteineken
PLpro: papainszerű proteáz, 3CL: 3CL-szerű proteáz

FIGURE 3. *Genomic structure of SARS-CoV-2*
Vertical arrows indicate proteinase cleavage sites on the polyproteins transcribed from ORF1a (pp1a) and ORF1b (pp1b)
PLpro: papain-like protease, 3CL: 3CL-like protease

Az S fehérje a vakcinafejlesztések fő célpontja, de egyben a coronavírusok legváltozékonyabb fehérjéje

A vírus egy polibázikus furin-hasítóhelyet is hordoz az S fehérjében, amelyről ismert, hogy jelenléte mind madárinfluenza-vírusban mind IBV-ben növeli patogenitást (16). Az S fehérje a vakcinafejlesztések fő célpontja, erős IL-6-, IL-8-, és TNFα-aktivátor. Mivel a megfelelő szerkezetű és mennyiségű trimerizált S fehérje előállítása jelenleg nem könnyű és meglehetősen drága, az S fehérje alapú alegységvakcinák fejlesztése komoly kihívást jelent. A hatékony vakcina előállítását az is megnehezíti, hogy az S protein a coronavírusok legváltozékonyabb fehérjéje (20). Immunogenitása és specificitása miatt számos új szerológiai próba az S fehérje, vagy annak valamelyik alegysége ellen termelődött ellenanyag kimutatásán alapszik önállóan, vagy az N fehérjével (lásd később) kombinációban (63).

Az M protein a burokban dimereket képez és viszonylag nagy mennyiségben van jelen, emellett IFN-β gátló szerepe is van. Ez a fehérje stabilizálja a vírus alakját (77) és rögzíti az N fehérjéket a virion belsejében.

Az E protein szintén a burokban található transzmembrán fehérje, de mennyisége jóval kisebb, mint az M és S fehérjéké. Kis mennyisége ellenére jelentős szerepe van a virion összeépülésében és a sejtből való kijutásban. Kalciumioncsatornaként működik, és inflammaszóma-aktivátorként jelentősen befolyásolja egyes coronavírusok kórokozó képességét (28, 62).

A vírus számos fehérjéje gátolja az I-es típusú interferonválaszt

Az N fehérjének erős RNS-affinitása van, szerepe a vírusgenom megkötése, és az M protein segítségével az RNS-genom rögzítése a virionban (12, 34). A vírus szerkezetének felépítésében betöltött szerepe mellett I-es típusú IFN-antagonistaként is funkcionál. Az N protein erősen immunogén, valamint mind nukleinsav-, mind fehérjeszinten meglehetősen konzervatív, emiatt a különböző diagnosztikai módszerek egy része az N fehérje ellen termelt ellenanyagok (pl. ELISA), vagy az N fehérjét kódoló gén kimutatásán alapulnak *(2. ábra)*.

A SARS-CoV-2-ben található többi ORF-ről leíródó járulékos fehérjék funkciójáról kevés ismerettel rendelkezünk: az ORF3 és ORF8 teljesen különbözik SARS-CoV ORF3a és ORF8b-től amelyekről tudjuk, hogy inflammaszóma-aktiváló, gyulladáskeltő tulajdonságúak. Az ORF3 különbözik az interferon-antagonista SARS-CoV ORF3b-től is (94). Ezen génszakaszok által kódolt fehérjéknek a betegség kórfejlődésében és a lefolyásának súlyosságában betöltött szerepéről még kevés adat áll rendelkezésre.

A CORONAVÍRUSOK FAJSPECIFITÁSA, JÁRVÁNYTANA

Amíg az *Alpha-* és *Betacoronavirus* nemzetség tagjai emlősöket fertőznek, beleértve a denevéreket, addig a *Gammacoronavirus* nemzetség tagjai a madarakban, a *Deltacoronavirus*-ok pedig madarakban és emlősökben is megtalálhatóak (30).

Az állatorvostudomány az említett vírusok nagy részét (baromfi és emlős) haszonállatok gazdasági károkozójaként, ill. húsevők bélgyulladást okozó vírusaiként tartja számon. Ezalól kivétel a kutyák légzőszervi, valamint az ún. pantropikus coronavírusai, továbbá az idült lefolyású, szisztémás jellegű, immunpatológiai kórképet okozó FIP-vírus (lásd korábban).

Ritkán ugyan, de az állati coronavírusok is képesek az embert megfertőzni, és a továbbiakban emberről emberre terjedni. Az eddig ismert, már említett ártalmatlan emberi légzőszervi coronavírusok is ebbe a csoportba tartoznak: az OC43 nagy valószínűséggel szarvasmarhából terjedt át emberre, míg a HKU1 egéreredetű (2). A SARS-CoV-2 esetében a többi, erősen patogén humán coronavírushoz hasonlóan ugyancsak a denevéreredet merült fel, ugyanakkor a köztes gazda, ha volt is ilyen, egyelőre kérdéses, de a vírus genomiális szerkezete alapján valószínűleg tobzoska lehetett. Abban azonban teljesen egyetért a tudományos közösség, hogy a SARS-CoV-2 egy ún. zoonotikus patogén, amely a fajhatárokat áttörve újonnan jelent meg az emberben (4). A friss gazdaváltáson átesett vírusok pedig gyakran fokozott patogenzással rendelkeznek (37).

Jelenleg csak nagyon korlátozott mennyiségű információ érhető el arról, hogy a SARS-CoV-2 vajon képes-e az ún. reverz zoonózis jelenségére, azaz, képes-e emberről a háziállatokra terjedve fertőzni azokat. Tekintve a szoros kontaktust, ami a gazda-társállat viszonyt jellemzi, a SARS-CoV-2-fertőzés a társállatokban elsősorban annak járványügyi vonatkozásai miatt fontos: azaz szerepet játszhatnak-e a kedvencállatok (kutya, macska) a SARS-CoV-2 terjesztésében?

Macskák esetében a Liège-i egyetem végzett előzetes vizsgálatokat, amelyek szerint klinikailag tünetmentes macskákból RT-PCR-rel kimutatható volt a vírus RNS-e, azonban mindenképpen további vizsgálatok szükségesek a kérdés eldöntéséhez (2). Hongkongi vizsgálatokban kutyák esetében is figyeltek meg PCR-pozitivitást, sőt egy állatban neutralizáló ellenanyagokat is találtak. A SARS-CoV-2 a járványkitörést követő időszakban vizsgált wuhani macskák

14,7%-ában okozott szerológiai áthangolódást, míg az azelőtti időszakból származó mintákban nem találtak ellenanyagokat (97). Egy másik vizsgálatban háziállatokat SARS-CoV-2-vel fertőzve azt találták, hogy a vírus nem szaporodott sertésekben, libákban, csirkékben, igen kismértékben volt képes szaporodni kutyákban, míg vadászgörények és macskák jelentős fogékonyságot mutattak. A macskák ráadásul képesek voltak megfertőzni társaikat (76). A napokban két, enyhe légzőszervi tüneteket mutató macskában igazolták a fertőzést New York államban. Az egyik állat esetében nem volt igazolt fertőzött a tulajdonosok között, míg a másik macska egyik tulajdonosa ismert fertőzött volt (https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0422-covid-19-cats-NYC.html).

Kísérletesen fertőzve vadászgörények és macskák fogékonynak mutatkoztak SARS-CoV-2-fertőzésre

Mivel terveink közt szerepel a járványtani adatok, matematikai és epidemiológiai modelleken keresztül való részletesebb bemutatása egy következő közleményben, ezt a részt csak érintőlegesen ismertetjük a rendelkezésre álló adatok alapján.

Valós járványtani adatokat majd a szisztematikusan elvégzett, átfogó mintavételezések fognak adni

A jelenleg fertőzött és a fertőzésen már átesett emberek számát meglehetősen nehéz megbecsülni a megbízható szerológiai próbák, és a szisztematikusan elvégzett, átfogó mintavételezések kis száma miatt. Tudomásunk szerint az eddigi legnagyobb mintán (3200 ember, Santa Clara County, California, USA), tudományos alapokon végzett szerológiai felmérés a különböző modellek szerint 2,49–4,16%-os fertőzöttséget igazolt. Ez alapján 50–85-ször több vírusfertőzött lehet a populációban, mint akiket a célzott, PCR-alapú vizsgálatok azonosítottak (7).

Egy önkéntes mintaküldésen alapuló, 1101 belga állatorvoson végzett szerológiai felmérés a szerzők által a vártnál jóval kisebb, 5%-os szeropozitivitást mutatott ki (Prof. Hans Nauwynck, Genti Egyetem, személyes közlés). Tudományos lapokban még nem közölt, de a sajtóban már közzétett holland felmérés is 4% köré teszi a fertőzésen átesett emberek számát Hollandiában. Ha ezeket az adatokat elfogadjuk (amivel jobb óvatosan bánni), az általuk mutatott teljes mortalitás 1% alatt marad (kb. 0,3–0,5% körüli), ami így is többszöröse a szezonális influenza esetén megfigyelt halálozási aránynak (kb 0,1%) ezekben az országokban (https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html). Sajnos azonban még az is nagyban különbözik országonként, hogy mit tekintenek COVID-19 okozta halálozásnak.

Április 23-án az Igazságügyi és Technológiai Minisztérium által rendezett „A járványmatematikai és egyéb kutatások szerepe a coronavírussal szembeni védekezésben" című online konferencián elhangzott, hogy egy szűrőprogram indul hazánkban, amelynek keretében 30 000 vizsgálat elvégzését tervezik, hogy pontosabb képet kapjunk a járvány menetéről. (A konferencia teljes videóanyaga a Digitális Jólét Program Youtube-csatornán végignézhető.)

KVÁZISPECIES JELLEG, VÁLTOZÉKONYSÁG

Az RNS-vírusok *kvázispecies* létezési formájáról már jelent meg a Magyar Állatorvosok Lapja hasábjain irodalmi összefoglaló (40), ezért itt röviden elevenítjük fel a témával kapcsolatos ismereteket. Az elsősorban RNS-vírusok genomjának sokszorozását szolgáló polimeráz enzimek kevéssé pontos működése, sorozatos „tévesztése", tulajdonképpen egy evolúciós előnyt biztosít a vírusoknak, mivel egymástól nukleinsavsorrendjüket tekintve (genetikailag), és kisebb-nagyobb mértékben akár aminosavszinten (fenotípusukban) is különböző vírusváltozatok kialakulását eredményezi. Ezek közül aztán a gazdaszervezetben található „környezeti" feltételekhez legjobban alkalmazkodó változatok fennmaradási előnyhöz juthatnak a többivel szemben. Ezeknek az egymástól eltérő variánsoknak halmazát kvázispeciesnek nevezik, az adott feltételek között legnagyobb mennyiségben előforduló variánst „master szekvenciának", míg az ettől eltérőket „mutáns spektrumnak" nevezik.

A mutációk által fenntartott kvázispecies jelleg segíti a coronavírusok alkalmazkodó képességét

Általánosságban elmondható, hogy a legnagyobb változatosság a vírus szerkezeti, antigenitás szempontjából a gazda immunrendszerének jobban „kitett", neutralizáló ellenanyagokat indukáló, a vírus célsejtekhez tapadásában szerepet játszó fehérjéi esetében tapasztalható (lásd S fehérje, korábban), míg a funkcionális fehérjék (pl. RNS-polimeráz) kevéssé érintettek ebből a szempontból (41). Vagyis: a mutációk által fenntartott kvázispecies jelleg megfelelő rugalmasságot biztosít a vírusoknak a változó környezeti feltételekhez való alkalmazkodáshoz, a hatékony szaporodás fenntartása mellett (74, 75). Egérhepatitisz-vírus esetében ugyanakkor bizonyítást nyert, hogy coronavírusok nsp14 fehérjéje kölcsönöz bizonyos mértékű javító funkciót a vírusoknak, ahogy azt a szerzők a SARS-CoV esetében is feltételezték (19).

A SARS-CoV-2 esetében a következőket érdemes megfontolni a kvázispecies létezési formával kapcsolatban: ugyanabban a fertőzött egyénben többféle víruspopuláció szaporodhat, az adott szervre/sejttípusra jellemző master szekvenciával (90). Ezek a variánsok befolyásolják az adott vírustörzs fenotípusos tulajdonságait, a betegség kórlefolyását, az antivirális céllal alkalmazott kémiai anyagok hatékonyságát, és nem utolsó sorban a vírusok kimutatására alkalmazott diagnosztikai tesztek érzékenységét is (38). Amennyiben ez antigénszerkezeti variabilitást is jelent, az értelemszerűen kihívások elé állítja a vakcinafejlesztési törekvéseket is. Ez a jelenség is hozzájárulhat ahhoz, hogy a mai napig nincsen széleskörű alkalmazásra engedélyezett vakcina sem a SARS-CoV, sem a MERS vírusok okozta fertőzések ellen.

A fertőzött egyedekből származó egyedi szekvenciák alapján egyelőre SARS-CoV-2 genomja viszonylag stabilnak mondható. A megfigyelt mutációk nagy része az aminosavak 3. kodonját érinti, amik nem járnak aminosavváltozással (szinoním/csendes mutációk). Több mint 360 teljes genom összehasonlítása csak az nsp6-ban és az ORF 10 fehérjében mutatott ki aminosav-változásokat, amelyek hatása a vírus életciklusára egyelőre nem tisztázott, habár az nsp6-ban történő változás elvileg autophagiával kapcsolatos funkciókat érinthet (8). Egy másik, 669 teljes genomon alapuló hazai vizsgálat, a nukleinsav-mutációk elemzése alapján az E, ORF1a, ORF7a, ORF7b, és az ORF10a géneket találta legstabilabbnak a genomban (80).

A rekombináció is hozzájárul a coronavírusok változékonyságához

A mutációk által fenntartott kvázisepcies jelleg mellett a coronavírusok egy fontos evolúciós „alakító" tényezője a rekombináció lehetősége a különböző, egymással közeli rokonságban lévő, és az adott gazdasejtet egyidőben fertőző vírusok között, amit a coronavírusok replikációjának sajátosságai (szubgenomiális mRNS-képzés) nagyban elősegítenek. A coronavírusok genomjának akár 25%-a is kicserélődet rekombinációs események következtében (6).

A VÍRUS RECEPTORHASZNÁLATA ÉS CÉLSEJTJEI

A vírus az S fehérjével a célsejtek felületén lévő ACE2 enzimhez kapcsolódik

A szervezetbe kerülő SARS-CoV-2 S felszíni fehérjéje az angiotenzin-konvertáló enzim 2-n (ACE2) keresztül kötődik az azt kifejező célsejtekhez (51). Ezen kívül nemrégiben azonosítottak egy transzmembrán szerinproteáz enzimet (TMPRSS2) is, amely az S fehérje hasítása révén lehetővé teszi a vírus fúzióját a gazdasejthez (lásd korábban), így szintén kulcsfontosságú a fertőzéshez (32).

Az ACE2 egy transzmembrán fehérje, amely a renin–angiotenzin-rendszerben az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) hatását hivatott ellensúlyozni. Az ACE az Angiotenzin I-ből, érösszehúzó, vérnyomásnövelő angiotenzin II-t képez, amelyet az ACE2 értágító, vérnyomáscsökkentő hatású Angiotenzin (1–7)-té alakít (35). A SARS-CoV is ugyanezt a fehérjét célozza meg a sejtekhez való kapcsolódáshoz (42, 48), de a SARS-CoV-2-nek tízszeres az affinitása hozzá, ami a nagyobb ragályozóképesség egyik magyarázata lehet (91).

Mivel részletes állatmodell-kísérletes adatok az új vírussal kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre, a részben virológiai, de méginkább az előidézett

tüdőelváltozások jellegzetességeiben hasonló SARS-CoV-vel kapcsolatos kutatások eredményeire kell támaszkodnunk. Kimutatták, hogy a vírus sejtbe jutását követően az ACE2 mRNS transzlációja, a fehérje kifejeződése és enzimatikus aktivitása is lecsökken a sejteken, ami súlyosbítja az elváltozásokat, mivel ez az enzim bizonyítottan védő hatású a tüdőszövet sérülése ellen (35, 36).

Az ACE2 fehérjének jelentős védő hatása van heveny tüdőkárosodással szemben

Az ACE2-nek jelentős védő hatása is van egérmodellben mind légcsőbe fecskendezett savas oldattal, mind lipopliszachariddal, mind pedig vakbél-perforáció révén kiváltott, szeptikus jellegű heveny tüdőkárosodással szemben (35). Feltehetőleg a fokozott ACE2-expresszió jótékony hatását támasztja alá az a meta-analízis, amelyben az ACE-gátló vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szedő csoportokban a tüdőgyulladásos megbetegedések, ill. kisebb mértékben az azzal kapcsolatos elhalálozás mértéke is csökkent a gyógyszert nem szedőkhöz képest (10). A magas vérnyomás esetén rutinszerűen alkalmazott ACE-gátlók és ACE-receptorblokkolók ugyanis bizonyítottan fokozzák a SARS-CoV-2 receptoraként szolgáló ACE2-kifejeződését a cardiopulmonalis rendszerben (23). Ráadásul több tanulmány, és hazai adatok is arra utalnak, hogy egyéb társbetegségek mellett a magas vérnyomás is fokozza COVID-19 súlyos/halálos formájának a kialakulási kockázatát (65, 101). Felmerült emiatt, hogy ezek a gyógyszerek vajon nem hajlamosítanak-e a megbetegedés súlyosabb formájának kialakulására, lévén hogy leginkább az ACE2-kifejeződés mértéke határozza meg a SARS-CoV-2 sejt- és szervtropizmusát? Ezen okfejtés miatt – leginkább a jelenlegi világjárvány kezdetén – olyan állásfoglalások is megjelentek, amelyek az ACE-gátló, ill. -receptorblokkoló gyógyszerek szedésének felfüggesztését javasolták (65). A legújabb, immár hivatalos ajánlások azonban – mind európai, mind amerikai szakmai szervezetek részéről – már nem javasolják ezen gyógyszerek alkalmazásának leállítását az érintett betegekben (3, 21). Az enzim kettős szerepének pontos feltárása, ill. a TMPRSS2-koexpresszió pontos szerepe a fertőzés lefolyásában még tisztázásra vár.

A humán, rekombináns, oldható ACE2 ígéretes gyógyszer lehet a vírus receptorainak lekötése révén

Humán, rekombináns, oldható (tehát nem membránhoz kötött) ACE2-vel (hrsACE2) végzett friss kutatások során azt találták, hogy Vero sejtekez adva a hrsACE2 dózisfüggően, 1000–5000×-es mértékben gátolta az alkalmazott SARS-CoV-2-inokulum fertőző képességét, azaz megakadályozta a sejtekhez való kapcsolódást. Ezt a hatást pluripotens humán őssejtekből mesterségesen előállított, SARS-CoV-2-fertőzésre érzékeny, természetes módon ACE2-t expresszáló, 3 dimenziós vérér- és veseszervecskéken (organoid) is megvizsgálták. A hrsACE2 sikeresen csökkentette a szervecskék fertőződésének mértékét, ráadásul egyik esetben sem mutatkoztak toxikus hatások (60).

Az egyik ígéretes hazai gyógyszerfejlesztés a hrsACE2 és az ellenanyagok Fc-régiójának fúziójából készített fehérje előállítását tűzte ki célul. A fúziós molekula ACE2-része a szervezetbe kerülő vírus S fehérjéjének csaliként való lekötését célozza (lásd 60), míg az Fc-rész révén a vérben vagy a sejtek közötti extracelluláris térben keringő fúziós fehérjék hosszú ideig lesznek képesek megtalálni a semlegesítendő vírusokat. A gyógyszerfejlesztést Prof. Kacskovics Imre állatorvos, Egyetemünk korábbi oktatója vezeti.

Célsejtnek tekinthető tehát minden olyan sejt, amely ACE2 (és TMPRSS2) fehérjét fejez ki a felszínén. Az ACE2-receptor megoszlása és mennyisége határozza meg leginkább, hogy mely szervek károsodnak a fertőzés nyomán, ill. mik lesznek a klinikai tünetek. A tüdőben döntően a leginkább surfactant-termelésükről ismert 2-es típusú alveolaris hámsejtek expresszálják a fehérjét, így ebben a szervben ezek a sejtek a SARS-CoV-2 legfőbb célpontjai. Ugyanezen sejtek felszínén megtalálható továbbá a vírusfertőzés másik fontos „kelléke”, a TMPRSS2 is (96). A légzőszervi tünetek mellett heveny szívizom- és vesekárosodást is leírtak COVID-19-ben szenvedő betegekben, ami párhuzamba állítható ezen szervek jelentős ACE2-expressziójával (51). A fehérje kifejeződését és az általa szabályo-

A tüdőben a 2-es típusú alveolaris hámsejtek a vírus legfőbb célpontjai

zott folyamatot befolyásoló tényezők szinte teljesen megegyeznek a COVID-19 súlyos formájának kockázatát fokozó faktorokkal, úgymint az életkor, a férfiak gyakoribb súlyos megbetegedése, meglévő tüdő- és vesebetegségek, továbbá a cukorbetegség (51). Egy, a napokban megjelent tanulmány jelentős mennyiségben találta meg mindkét, bejutáshoz szükséges fehérje mRNS-ét a korábbiakban azonosított célsejteken túl az orrnyálkahártya csillós és kehelysejtjeiben, a szaruhártyában és a bélrendszer sejtjeiben egyaránt (79).

Nagy mennyiségű receptor található meg az emésztőrendszerben is

Mindkét, bejutásban fontos fehérje fokozott kifejeződését igazolták a nyelőcső felszíni és mirigyhámsejtjeiben, továbbá az ileum és a vastagbél hámsejtjeiben is (96). Ezzel összhangban egy több, mint 2000 beteg adatait összesítő tanulmány pedig a gyomor-bélrendszeri tünetek gyakoriságára hívja fel a figyelmet: a Wuhanban kezelt betegek 79%-ának volt valamilyen emésztőszervi tünete, leginkább hasmenés, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi fájdalom. A széklet SARS-CoV-2 PCR-vizsgálata gyakran 2–5 nappal tovább mutatott pozitív eredményt, mint a légzőszervi minták, és a betegek 23–82%-a negatív légzőszervi minták után is pozitív székletvizsgálati PCR-eredményeket adott (81), a vírus ráadásul ki is tenyészthető székletből, azaz nem csak a genomja, hanem fertőzőképes virionjai is ürülnek (99). Ezek az eredmények a légzőszervi terjedési úthoz képest a széklet kissé talán alulértékelt fertőzésközvetítő szerepére hívják fel a figyelmet.

Meg kell említeni a sejtbe való bejutást segítő, más vírusok esetében már bizonyított folyamatot, amit antibody dependent enhancement-nek (ADE), azaz *ellenanyagfüggő fertőződésfokozódás*nak hívnak. Ennek során a virionok felületére nem neutralizáló jellegű IgG-ellenanyagok kötődnek, amelyek az immunrendszer sejtjeinek felszínén lévő Fc-receptorokhoz kötődve megkönnyítik és fokozzák a vírus sejtbejutását fagocitózis révén. A legjobban tanulmányozott vírus ebből a szempontból egy flavivírus, az ember Dengue-vírusa által okozott Dengue-láz, amelyben különböző szerotípusokkal való korábbi fertőződés, majd újrafertőződés az ADE következtében gyakran sokkal súlyosabb, akár halálos kimenetelű Dengue sokk szindróma kialakulásához vezet (39). Ezt a jelenséget ráadásul vakcinázásokat követően is megfigyelték, főként 9 év alatti gyerekekben. Számos más vírus (HIV, influenzavírusok, egyéb flavivírusok) mellet coronavírusok kapcsán is megfigyelték ezt a jelenséget: macskák fertőző hashártyagyulladása ellen a korai vakcinafejlesztéses kísérletek gyakran a betegség súlyosabb lefolyásához vezettek (83). A SARS-CoV-2-höz nagyon hasonló SARS-CoV és a MERS-CoV esetében is leírtak ADE-jelenséget (84), aminek kapcsán meglehetősen bátornak tűnnek azok a vakcinafejlesztési próbálozások, amelyek a vírus felbukkanását követő 3–4 hónappal a klinikai kipróbálás szakaszába értek.

Az ellenanyagfüggő fertőződésfokozódás a vakcinafejlesztések egyik nagy kihívása lehet

A FERTŐZÉSRE ADOTT IMMUNVÁLASZ

A legtöbb, kritikus állapotba kerülő, ill. később elhunyt beteg kezdetben csak enyhe lázra, köhögésre, izomfájdalmakra panaszkodott. Ez aztán később hirtelen, esetenként már a gyógyulási szakaszban csapott át a betegség nagyon súlyos, tüdőgyulladással, heveny légúti distressz szindrómával (acute respiratory distress, ARDS), sokszervi elégtelenséggel járó, gyakran gyors elhalálozáshoz vezető állapotba (93). A súlyos tünetek kialakulásának hátterében gyakran az immunsejtek, leginkább macrophagok által termelt, vérben megjelenő, nagy mennyiségű, gyulladásos mediátorok és citokinek által okozott ún. citokinvihar (cytokine release syndrome, CRS) tehető felelőssé.

A COVID-19 súlyos eseteiben gyakran ún. citokinvihar áll a háttérben

Ennek megértéséhez a vírus által kiváltott immunválasz főbb elemeit kell áttekinteni. Abban az esetben, ha a szervezet elsőként találkozik egy kórokozóval (ami különösen igaz egy újonnan felbukkanó vírusra), a veleszületett (innate) immunválasz kell, hogy reagáljon. Ez egy kevésbé specifikus védekező

rendszer, amelybe a gyulladás folyamata és a komplement-rendszer is beletartozik. Feladata a gyors/azonnali válasz, az immunsejtek „toborzása" a fertőzés helyére és az adaptív, specifikus immunrendszer aktiválása a későbbi, hatékonyabb immunválasz és memória kialakítása céljából. Ez a rendszer – az adaptív immunrendszerrel ellentétben – nem antigéneket, hanem kórokozócsoportokra jellemző molekuláris mintázatokat ismer fel mintázatfelismerő receptorok segítségével. Ilyen pl. az RNS-vírusok genomja, ill. a replikációjuk során keletkező duplaszálú RNS-molekula. Ezeket felismerve a sejtek bonyolult jelátviteli rendszerek útján vírusellenes hatású interferonokat fognak felszabadítani az ún. I. típusú interferonválasz részeként (70). Számos vírus esetében leírták már ennek az elsődleges interferonválasznak a gátlódását, amelynek következtében a vírusok lépéselőnybe kerülhetnek, és lehetővé válik gyors, nagy tömegben való replikálódásuk. A SARS- és a MERS-coronavírusok esetében ezt már bebizonyították (13), és jó okunk van feltételezni, hogy az ebben érintett szerkezeti és nem szerkezeti fehérjék jelentős hasonlósága miatt az új vírus esetében sincs ez máshogy (lásd korábban *Táblázat* és a fehérjék jellegzetességei).

A SARS-CoV-2 a fertőzés kezdetén nagy valószínűséggel gátolni képes a veleszületett immunitást

A SARS- és a MERS-betegségekkel kapcsolatos tapasztalatok alapján tehát az elsődleges vírusellenes védelmi vonal hatékony működése – nagy valószínűséggel – a SARS-CoV-2 hatására zavart szenved, amit következményesen, jellemzően a súlyos esetekben, a jelentős vírusreplikáció következtében bekövetkező gyors és fokozott citokin- és kemokinfelszabadulás követ. Ez lesz felelős egyrészt a néha drámai klinikai tünetekért, másrészt a tüdőbe áramló nagy mennyiségű neutrophil granulocyta és macrophag révén a tüdőben megfigyelhető gyulladásos folyamatokért. Több vizsgálat is megerősítette, hogy a vérben mérhető gyulladásos citokinek szintje (IL-1B, IFN-γ, IP-10, monocyta kemoattraktáns protein 1) megemelkedik COVID-19 során, sőt a legtöbb ilyen citokin mennyisége nagyobb az intenzív ellátásra szoruló betegek vérében, mint az enyhe lefolyású esetekben (33). Ez a citokinvihar/CRS tehető a felelőssé a súlyos betegekben megfigyelt jelentős lymphopeniáért, a tüdőben látható ARDS-ért és a sokszervi elégtelenségért egyaránt. SARS esetén azt is megfigyelték, hogy ez az állapot nemritkán már a vírustiterek csökkenésének szakaszában lép fel, ami bizonyítja, hogy a legsúlyosabb elváltozások inkább az immunrendszer kóros aktiválódásának következtében, mintsem a direkt vírushatás nyomán lépnek fel (68).

Ezután a jelentős vírusreplikáció következtében túlzott citokin- és kemokinfelszabadulás történik

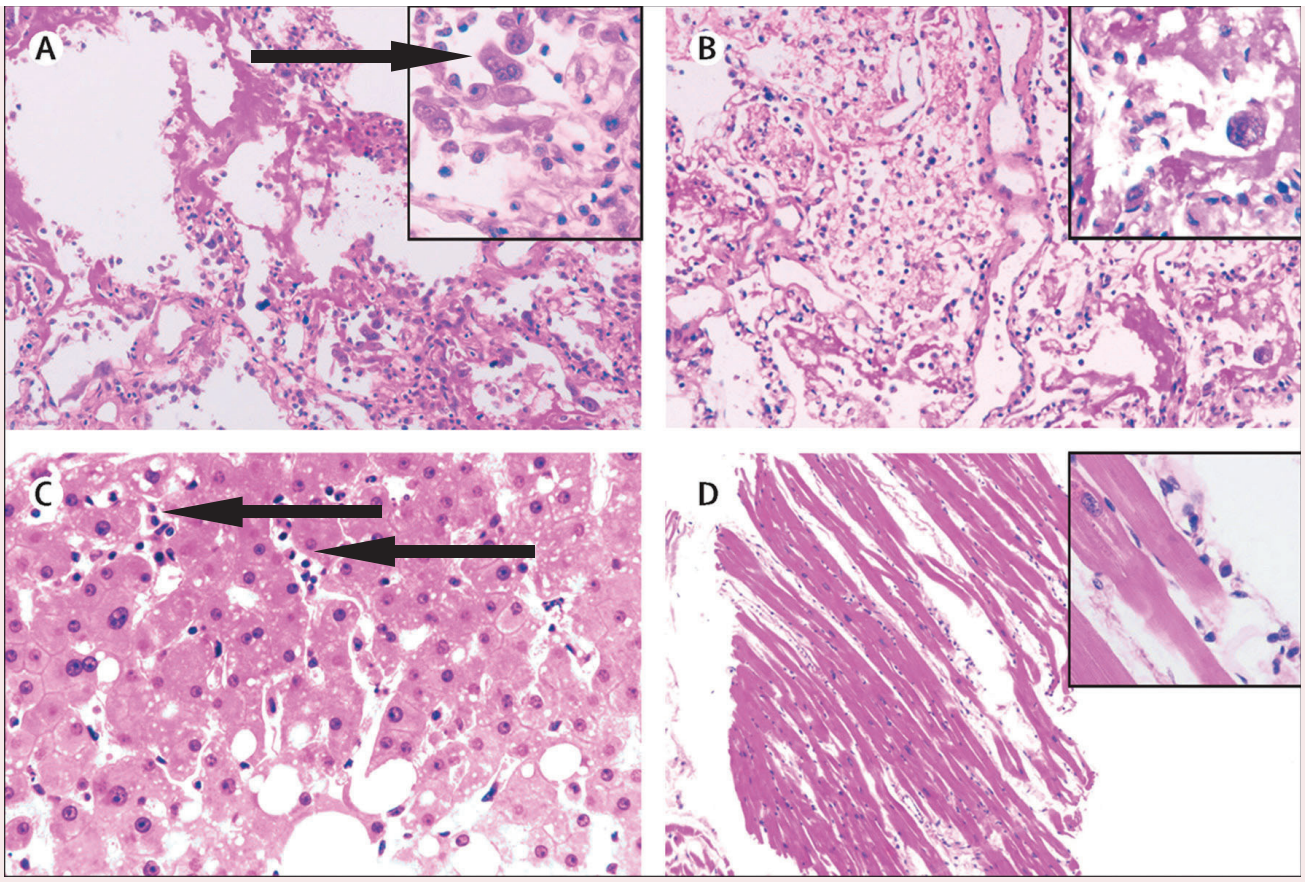
A legsúlyosabb elváltozások inkább az immunrendszer kóros aktiválódásának következtében lépnek fel

Külön említést érdemel az IL-6 szerepe a betegség lefolyása során, amelyről SARS kapcsán bebizonyították, hogy vérszintje korrelált a megbetegedés súlyosságával (100). Számos közlemény hasonlóról számol be COVID-19 kapcsán is, és egyesek prediktív markerként azonosították a betegség lefolyása szempontjából (25, 52). Az IL-6 számos egyéb biológiai hatása mellett kulcsszerepet játszik a CRS során megfigyelt szervkárosodási folyamatokban érpermeabilitás-fokozó és szívizom-összehúzódást csökkentő hatása révén (52). Biztató klinikai kísérletek folynak egy tocilizumab nevű, rekombináns humanizált anti-IL-6 ellenanyaggal, amelyet egyes, specifikus T-sejtes terápiák során mellékhatásként jelentkező súlyos CRS kezelésére engedélyezett az FDA (61). A gyógyszert súlyos COVID-19-megbetegedésekben is tesztelik, de egyértelmű következtetéseket a korlátozott betegszám miatt még nem lehet megfogalmazni (25, 55).

Az elhunytakban megfigyelt elváltozások leginkább a légzőrendszert érintik

Az elhunytakban megfigyelt elváltozások leginkább a légzőrendszert érintik, és megfelelnek a korábban leírtak nyomán bekövetkező súlyos ARDS nyomán kialakuló alveolaris károsodásnak, és nagyban hasonlítanak a SARS és a MERS során megfigyeltekhez (92). A károsodott alveolusokban gyakran fehérjedús folyadék, esetenként fibrin, valamint a vírus hatására károsodott és levált hámsejtek láthatók. Jelentős lehet a hyalinmembrán-képződés. Az intralobularis sövényekben és a bronchiolusok körül CD4+ és CD8+ lymphocytás beszűrődést, elszórtan többmagvú óriássejteket, a kapillárisokban pedig fibrinthrombusokat lehet megfigyelni. A májban enyhe microvesicularis steatosist,

valamint lobularis és portális aktivitás jeleit, a szívizomzatban multifocalis izomsejtelhalást, és ettől függetlenül elszórtan lymphocytás beszűrődést is találtak (24). Ezek a tanulmányok azonban csak nagyon kisszámú esetet dolgoznak fel, érthető okokból ugyanis a COVID-19 nyomán elhunytak kórboncolásának lehetősége az ismert járványügyi helyzetben rendkívül korlátozott *(4. ábra)*.



4. ÁBRA. *COVID-19 nyomán elhunyt betegben megfigyelt elváltozások*
A, B. Tüdő: az alveolusokban levált hámsejtek, fibrindús tartalom felhalmozódása, hyalinmembrán-képződés, ill. többmagvú óriássejtek láthatók (nyíl); C. Máj: a májsejtek megnagyobbodtak, és cytoplasmájukban microvesicularis steatosis, a másjestsorok között pedig gyulladásos sejtek láthatók (nyilak); D. Szívizomzat: multifocalis mononuclearis sejtes beszűrődés (inzert).
(92, az Elsevier™ engedélyével)

FIGURE 4. *Pathologic lesions observed in a patient died of COVID-19*
A, B. Lungs: detached epithelial cells, fibrin rich exudation, hyaline membrane formation and multinucleated giant cells are visible in the alveoli; C. Liver: the liver cells are enlarged, microvesicular steatosis is visible in their cytoplasm and mild lobular and portal activity can be seen; D. Heart: multifocal mononuclear inflammatory infiltration (insert).
(92, with the permission of Elsevier™)

A COVID-19-BETEGSÉG

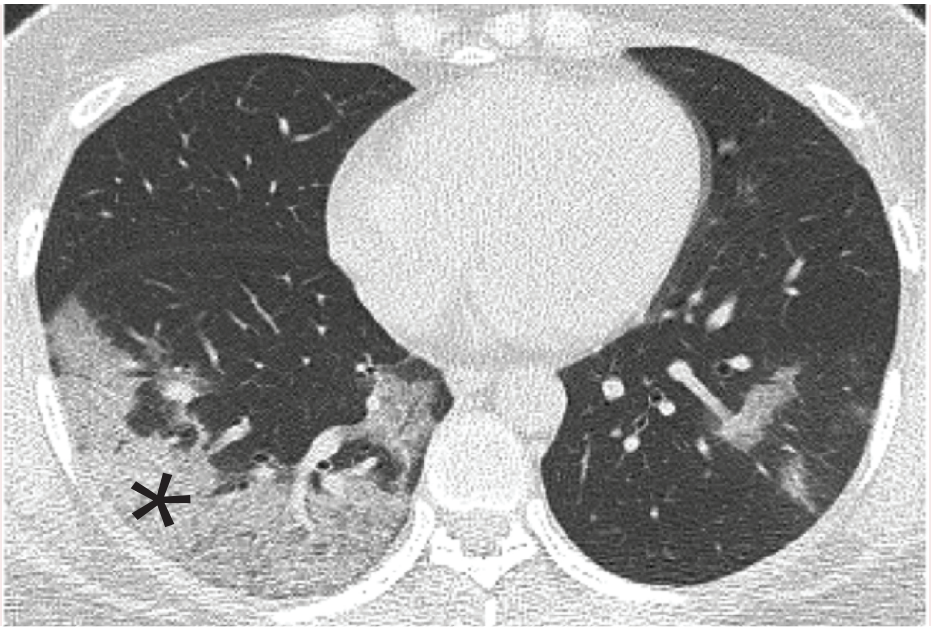
A fertőzés lappangási ideje átlagosan 5,2 nap

A betegség pontos kórfejlődéséről illetően egyelőre korlátozott a tudásunk. Az eddigi kutatások szerint a fertőzés lappangási ideje átlagosan 5,2 nap (31, 47), és a tünetek megjelenésétől adott esetben a fertőzött személy haláláig 6 és 41 nap közötti idő telik el (átlagosan 14 nap) (87). A tünetek a teljes tünetmentességtől

az enyhe tüneteken át a súlyos, fatális kétoldali tüdőgyulladásig terjednek. A halálos esetekben a már említett tüdőgyulladás mellett, a halál oka jellemzően ún. több szervre kiterjedő súlyos működési zavar volt. A lappangási idő és a tünetek súlyossága nagyban függ a fertőzött személy korától és immunstátuszától, jellemzően a 70 év alattiaknál enyhébb tünetek és rövidebb lappangási idő, míg a 70 év felettieknél súlyosabb tünetek és hosszabb lappangási idő várható. A fertőzés jellemző tünetei a láz, köhögés és a fáradékonyság, amelyek torokváladékképződéssel, fejfájással, véres köpettel és kórosan lecsökkent lymphocyta-szinttel párosulhatnak (11, 33, 72, 87). A szaglás és az ízérzékelés elvesztése önállóan is, vagy más tünetekkel együtt értékelve meglehetősen pontosan jelezte a vírusfertőzöttséget (58).

A CT-vizsgálattal látható ún. tejüveghomályosság kifejezetten specifikus lelet

Műszeres diagnosztika alapján a tüdőgyulladás mellett anaemia, heveny légúti distressz, mindkét tüdőre kiterjedően, jellemzően subpleuralis ún. tejüveghomályosság *(5. ábra)* (46, 88) látható CT-vizsgálattal, ill. heveny szívizom-elváltozásokat is tapasztaltak. Ez utóbbinál egyelőre nem világos, hogy a SARS-CoV-2-nek közvetlen szívkárosító hatása van, vagy a vírus azon másodlagos hatásával állunk szemben, hogy a gyulladásos folyamatok okozta megnövekedett metabolizmus és szívfrekvencia, ill. a tüdő károsodása miatt alakul ki oxigénhiány a szívizomszövetben, ami esetleg hirtelen szívhalálhoz vezet.



5. ÁBRA. *Jellegzetes, CT-vizsgálattal látható tejüvegszerű foltok a mellhártya alatti területen (csillag) COVID-19 nyomán kialakul tüdőgyulladásban*
(88, Radiological Society of North America engedélyével)

FIGURE 5. *Characteristic subleural ground glass opacity (asterisk) in the CT scan in a case of a COVID-19 pneumonia*
(88, with the permission of the Radiological Society of North America)

Számos esetben emésztőszervi tünetek megjelenéséről, leginkább hasmenésről, étvágytalanságról, hányingerről, hányásról, hasi fájdalomról számoltak be (lásd korábban). Ezek a tünetek gyermekekben nagyobb arányban fordulnak elő (81).

Azokban a betegekben, akik kifejezett légzőszervi tüneteket mutattak, a vizsgálatok szerint a vérben megemelkedett ún. gyulladásos citokinszintet mértek (IL1-β, IL1RA, IL-2, IL7, IL-8, IL-9, IL-10, basic FGF2, GCSF, GMCSF, IFNγ, IP10, MCP1, MIP1α, MIP1β, PDGFB, TNFα, és VEGFA). Néhány súlyos, intenzív osztályon ápolt betegnél a megemelkedett IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1α, és TNFα szintek, valamint a betegség lefolyásának súlyossága és progresszió közötti összefüggést találtak. Emellett a heveny gyulladást jelző C-reaktív protein szintje kismértékben megemelkedett (16,16 mg/L, míg a normális érték 0–10 mg/L között van), a vörösvérsejt-süllyedés és a D-dimer értéke szintén magas volt (33).

A vírusürítés a tünetek megjelenése előtt kb. 2–3 nappal indul

A vírus RNS-e megtalálható a torokváladékban, a bronchoalveoláris folyadékban, ill. a székletben. A vírusürítés a tünetek megjelenése előtt kb. 2–3 nappal indul, majd a tünetek megjelenésével jellemzően csökken. A vírusürítés teljes időtartamát kínai kutatók átlagosan a tünetek megjelenésétől számítva 37 napnak találták, a medián érték 20, ugyanakkor a fertőzőképesség tekintetében a tünetek megjelentétől számított 8. naptól csökkenést tapasztaltak (31).

KÓRJELZÉS

A SARS-CoV-2 okozta fertőzés diagnosztizálásához számos eszközt engedélyeztek sürgősségi eljárásban. Mindezt azzal a feltétellel, hogy a tesztek használhatóságát az egy év múlva esedékes felülvizsgálat – amelyhez az adatokat számos forrásból gyűjtik össze – megfelelőnek találja (1).

A molekuláris technikák jelentik a leghatékonyabb eszközt a heveny fertőzés kimutatására

Mint számos egyéb fertőző betegség esetében, a COVID-19 esetében is a molekuláris technikák jelentik a leghatékonyabb eszközt a heveny fertőzésre gyanús helyzetek tisztázására. Annak ellenére, hogy a valós idejű RT-PCR-t (reverz transzkripciós polimeráz láncreakció) tekintjük a SARS-CoV-2-kimutatás „gold standard"-jának, a kereskedelmi forgalomban kapható PCR-kit-ek nagy száma, és bennük megtalálható primerek és próbák nagy változatossága miatt a nukleinsav-alapú víruskimutatás érzékenységében jelentős különbségek lehetnek. A CT-vizsgálat során már említett és részben bemutatott elváltozások egy vizsgálatban nagyobb érzékenységgel ismerték fel a COVID-19-et, mint a valós idejű PCR (22).

A vírus egy reprezentatív törzsének teljes hosszúságú nukleotidsorrendje 2020. január 10-én került be a Génbankba, MN908947 azonosító számmal. Az jelen kézirat elkészítéséig (2020. április 29.) több mint 270, nukleinsav-kimutatáson alapuló diagnosztikai protokoll látott napvilágot. Ezek többsége valós idejű RT-PCR-t, mások ún. újgenerációs szekvenciameghatározást (Next Generation Sequencing, NGS) alkalmaznak a vírusgenom kimutatására. Néhány ilyen protokollt meg is osztott a WHO a nyilvánosság számára hozzáférhető adatbázisában (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoin-houseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2.)

Leggyakrabban valós idejű RT-PCR-t alkalmaznak víruskimutatásra

Az immunológiai próbák száma is közelíti a 300-at, amelyek közül van, amelyik a vírusantigént mutatja ki (pl. nukleokapszid, vagy spike fehérjét), vannak, ameyek SARS-CoV-2-re specifikus vagy egyszerre több kórokozót (jellemzően influenzavírusokat) is kimutató ún. multiplex rendszerek, más eszközök pedig a vírusfertőzésre adott immunválasz természetéről, így közvetve a fertőzöttség szakaszáról adnak információt (IgM- és IgG-kimutató próbák, gyorstesztek). Több gyors antigénteszt került kifejlesztésre és piacra az elmúlt hetekben, a vírusantigén korai, egyszerű, gyors, olcsó, és megbízható kimutatásának ígéretével, de ezek érzékenysége és fajlagossága a tapasztalatok alapján megkérdőjelezhető. Értelemszerűen a mintavétel jól/szerencsésen megválasztott időpontja is nagyban befolyásolja a vírusantigén kimutathatóságának sikerét.

A szerológiai próbák az ellenanyagok kimutatásán alapulnak

Mivel mind az IgM-, mind az IgG-osztályokba tartozó ellenanyagok korai megjelenését tapasztalták a SARS-CoV-2-re jellemző tünetek megjelenése után, javasolt a szerológia igénybevétele, mint kiegészítő eszköz a diagnózis felállításához. A szerológiai tesztek elsősorban a nagy mennyiségben termelődő Nukleokapszid és/vagy a specifikus Spike fehérje egészével, vagy annak egy részével szemben termelődött ellenanyagok kimutatásán alapulnak (69)

A kereskedelmi forgalomban kapható PCR-rendszerek specificitását a vírusgenom több pontját, úgymint a Spike, Nukleokapszid, és a víruspolimerázt célzó ún. multiplex megközelítéssel igyekeznek biztosítani (lásd a releváns kitek technikai leírását). A mintagyűjtés szabályaira a WHO ajánlásai a mérvadók, de általánosságban is igaz, hogy a diagnózis helyes felállításához a megfelelő időpontban gyűjtött megfelelő minta nélkülözhetetlen. A SARS-CoV-2

RNS-ének kimutatása hatékonyabb az orr-garat tamponokból, mint a szájgarat tamponból, de ha mindkettőt gyűjtik, célszerű azokat egy közös csőben a vizsgáló laboratóriumba juttatni. Az egyéb minták lehetnek még a köpet, hörgőváladék, a megfelelő transzport folyadékban (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html.). Ugyanezek a minták természetesen megfelelnek az endémiás humán coronavírusok kimutatására is. A SARS-CoV, MERS és SARS-CoV-2 legérzékenyebb kimutatását a felső- és alsó légúti minták egyidejű vizsgálata biztosítja. Ezek egy része, pl. a bronchoalveoláris lavage (BAL) gyűjtése bronchoscop által nagy kontaminációs veszélyt jelent az egészségügyi dolgozók számára, ami fokozott elővigyázatosságot és a megfelelő védőeszközök alkalmazását igényli a mintavétel során. Ugyan kevéssé megbízható kimutatást tesznek lehetővé, de széklet, vizelet, vérminta is alkalmas a SARS-CoV és MERS kimutatására. Figyelemreméltó ugyanakkor, hogy a SARS-CoV-2 tovább kimutatható a székletből, mint légzőszervi mintákból (lásd korábban). Jellemzően az alsó légúti minták hosszabb ideig (akár 2–3 hétig is) maradnak pozitívak a vírus-RNS-re, mint a felső légútiak (kb. 1 hétig) a tünetek jelentkezése után. Hasonlóan a sertésegészségügyben már bevált gyakorlathoz, a nyálminták is hasznosnak bizonyultak a SARS-CoV-2 esetében is a vírus kimutatására: 12, egyéb mintából pozitívnak bizonyult beteg közül 11 nyálmintája volt víruspozitív. Ugyanakkor a kórházi ellátásra szoruló betegek szérummintái csak 15%-ban bizonyultak PCR-pozitívnak. Rektális tamponok pozitivitását is gyakran megfigyelték a SARS-CoV-2-vel kapcsolatban.

Az orr- és szájgarattamponminták mellett a nyál- és a székletminták is alkalmasak a fertőzés kimutatására

Szemben a SARS-CoV-ra és MERS-CoV-ra gyanús mintákkal, amelyeket csak BSL-3 biztonsági fokozatú körülmények között lehet vizsgálni, a SARS-CoV-2 gyanús minták diagnosztikai vizsgálata BSL-2-szintnek megfelelő laboratóriumi körülmények között is elvégezhető. A leginkább majomeredetű sejteken (Vero, LLC-MK2) sikeres vírusizolálás nem rutin eljárás a SARS-CoV-2 esetében, elsősorban biológiai biztonsági megfontolásokból, másrészt az izolálás körülményessége, szakértelemigénye miatt. A vírusizolálással kapcsolatos műveletekhez viszont már ezen vírus esetében is BSL-3 biztonsági szint szükséges.

Az egyelőre leginkább csak a sajtóban megjelenő, széles körű szerológiai mintavételek eredményeinek bemutatása, ill. az abból levonható következtetések, a vírusfertőzés terjedési dinamikája, annak matematikai modellezése, a hálózatkutatás alkalmazása cikksorozatunk egyik következő részének tárgyát fogja képezni. Részletesen bemutatjuk még a gyógyszer- és vakcinafejlesztési törekvések aktuális helyzetét is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők szeretnék megköszönni Boros Ákosnak (Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet) és Kaján Győzőnek (Agrártudományi Kutatóközpont, Állatorvostudományi Kutatóintézet) a kézirat soron kívüli, gyors és alapos lektorálását, hasznos javaslataikat. Köszönjük Schichnik Krisztiánnak (coincolors.hu) a nyelvi lektorálásban, Horváth Dávid Gézának a szövegszerkesztésben, Szala Richárdnak és Tamás Viviennek az ábrák megrajzolásában, továbbá Piros Annának a soron kívüli tördelésben nyújtott segítséget. Balka Gyula munkáját a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

IRODALOM

1. Ahn, D. G. – Shin, H. J. et al.: Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2020. 30. 313–324.

2. Alendros A.: Can Companion Animals Become Infected With Covid-19? *Vet., Rec.*, 2020. 186. 388–389.

3. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020. Márc. 20.

4. Andersen, K. G. – Rambaut, A. et al.: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.,* 2020. Április

5. Assiri, A. – Al-Tawfiq, J. A. et al.: Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.,* 2013. 13. 752–761.

6. Baric, R. S. – Fu, K. et al.: Establishing a genetic recombination map for murine coronavirus strain A59 complementation groups. *Virology*, 177. 2. 646–656.

7. Bendavid, E. – Mulaney, B. et al.: COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv,* 2020 preprint

8. Benvenuto, D. – Angeletti, S. et al.: Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy. *J. Infect.*, 2020. Április

9. Boniotti, M. B. – Papetti, A. et al.: Porcine Epidemic Diarrhea Virus and Discovery of a Recombinant Swine Enteric Coronavirus, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016. 22. 83–87.

10. Caldiera, D. – Alarcao, J. et al.: Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.,* 2012. 345. e4260.

11. Carlos, W. G. – Dela Cruz, C. S. et al.: Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.,* 2020. 201. 7–8.

12. Chang, C. K. – Sue, S. C. et al.: Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.,* 2006. 13. 59–72.

13. Channappanavar, R. – Perlman, S.: Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017. 39. 529–539.

14. Collins, A. R. – Knobler, R. L. et al.: Monoclonal antibodies to murine hepatitis virus-4 (strain JHM) define the viral glycoprotein responsible for attachment and cell-cell fusion. *Virology*, 1982. 119. 358–371.

15. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.,* 2020. 5. 536–544.

16. Coutard, B. – Valle, C. et al.: Thespike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral. Res.,* 2020. 176. 104742

17. Delmas, B. – Laude, H.: Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J. Virol.*, 1990. 64. 5367–5375.

18. Doyle, L. P. – Hutchings, L. M.: A transmissible gastroenteritis in pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1946. 108. 257–259.

19. Eckerle, L. D. – Lu, X. et al.: High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in nsp14 exoribonuclease mutants. J. Virol., 2007. 81. 12135–12144.

20. Enjuanes, L. – Zuñiga, S. et al.: Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv. Virus Res.*, 2016. 96. 245–286.

21. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020. Márc. 13.

22. Fang, L. – Zhang, et al.: Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology, 2020. Február

23. Ferrario, C. M. – Jessup, J. et al.: Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. Circulation, 2005. 111. 2605–2610.

24. Fox, S. – Akmatbekov, A. et al.: Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv,* 2020 preprint

25. Gao, Y. – Li, T. et al.: Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2020. Március

26. Gaunt, E. R. – Hardie, A. et al.: Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin. Microbiol.*, 2010. 48. 2940–2947.

27. Ge, X. Y. – Li, J. L. et al.: Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature,*2013. 503. 535–538.

28. Godet, M. – L'Haridon, R. et al.: TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. *Virology,* 1992. 188. 666–675.

29. Gong, L. – Li, J. et al.: A New Bat-HKU2-like Coronavirus in Swine, China, 2017. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017. 23.

30. Gonzalez, J. M. – Gomez-Puertas, P.: A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch. Virol.*, 2003. 148. 2207–2235.

31. He, X. – Lau, E. H. Y. et al.: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.,* preprint 2020

32. Hoffmann, M. – Kleine-Weber, H. et al.: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. 181. 271–280.

33. Huang, C. – Wang, Y. et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395. 497–506.

34. Hurst, K. R. – Koetzner, C. A. – Masters, P. S.: Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol.*, 2009. 83. 7221–7234.

35. Imai, Y. – Kuba, K. et al.:. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 2005. 436. 112–116.

36. Jia, H.: Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*, 2016. 46. 239–248.

37. Kaján, G. L.– Doszpoly, A. – Tarján, Z. L. – Vidovszky, M. Z. – Papp, T.: Virus-host coevolution with a focus on animal and human DNA viruses. *J. Mol. Evol.*, 2020. 88. 41–56.

38. Karamitros, T. – Papadopoulou, G. et al.: SARS-CoV-2 exhibits intra-host genomic plasticity and low-frequency polymorphic quasispecies. *bioRxiv,* 2020. Március

39. Katzelnick, L. C. – Gresh, L. et al.: Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*, 2017. 358. 929–932.

40. Kiss I. – Bálint Á. – Belák S.: Az RNS-vírusok kvázispecies jellege és önszabályozó mechanizmusa; példák ezek gyakorlati jelentőségére. *Magy. Állatorvosok Lapja,* 2010. 132. 425–438.

41. Kiss, I. – Ros, C. – Kecskeméti, S. – Tanyi, J. – Klingeborn, S. B. – Belák, S.: Observations on the quasispecies composition of three animal pathogenic RNA viruses. *Acta Vet Hung.*, 1999. 47. 471–480.

42. Kuba, K. – Imai, Y. et al.: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.*, 2005. 11. 875–879.

43. Lau, S. K. – Woo, P. C. et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2005. 102. 14040–140405.

44. Lee, N. – Hui, D. et al.: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 348. 1986–1994.

45. Lee, S. – Lee, C.: Complete Genome Characterization of Korean Porcine Deltacoronavirus Strain KOR/KNU14-04/2014. *Genome Announc.*, 2014. 2. e01191–14.

46. Lei, J. – Li, J. et al.: CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia, *Radiology.* 2020. 295. 18.

47. Li, Q. – Guan, X. et al.: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, *N. Engl. J. Med.,* 2020. 382. 1199-1207.

48. Li, W. – Moore, M. J. et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003. 426. 450–454.

49. Li, W. – Shi, Z. et al.: Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005. 310. 676-679.

50. Li, X. – Zai, J. et al.: Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.*, 2020. Február

51. Li, Y. – Zhou, W. et al.: Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol. Res.*, 2020. Április

52. Liu, B. – Li, M. et al.: Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19) -induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmunol.*, 2020. Április

53. Lomniczi, B. – Kennedy, I.: Genome of infectious bronchitis virus. *J. Virol.,* 1977. 24. 99–107.

54. Lomniczi, B.: Biological properties of avian coronavirus RNA. *J. Gen. Virol.*, 1977. 36. 531–533.

55. Luo, P. – Liu, Yi. et al.: Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.*, 2020. Április

56. Marthaler, D. – Raymond, L. et al.: Rapid detection, complete genome sequencing, and phylogenetic analysis of porcine deltacoronavirus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1347–1350.

57. Memish, Z. A. – Cotten, M. et al.: Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. Emerg. Infect. Dis., 2014. 20. 1012–1015.

58. Menni, C. – Valdes, A. et al.: Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020 preprint

59. Meyer, B. – Müller, M. A. et al.: Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 552–559.

60. Monteil, V. – Kwon, H. et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020. Április

61. Neelapu, S. S. – Tummala, S. et al.: Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018. 15. 47–62.

62. Nieto-Torres, J. L. – DeDiego, M. L. et al.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS. Pathog.*, 2014. 10. e1004077.

63. Okba, M. A. N. – Müller, M. A. et al.: SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients *medRxiv,* 2020 preprint

64. Pan, Y. – Tian, X. et al.: Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet. Microbiol.*, 2017. 211. 15–21.

65. Patel, A. B. – Verma, A.: COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *J. Am. Med. Assoc.,* 2020. Március

66. Pedersen N. C.: An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet. J.* 2014. 201. 123–32.

67. Peiris, J. S. – Yuen, K. Y. et al.:. The severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349. 2431–2441.

68. Peiris, J. S. – Chu, C. M. et al.: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*, 2003. 361. 1767–1672.

69. Petherick, A.: Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet,* 2020. 395. 1101–1102.

70. Prompetchara, E. – Ketloy, C. – Palaga, T.: Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2020. 38. 1–9.

71. Rabaan, A. A. – Al-Ahmed, S. H. et al.: SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.*, 2020. 28. 174–184.

72. Ren, L. L. – Wang, Y. M. et al.: Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Med. J.,* 2020 preprint

73. Saeng-Chuto, K. – Stott, C. J. et al.: Retrospective investigation and evolutionary analysis of a novel porcine deltacoronavirus strain detected in Thailand from 2008 to 2015. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 2103–2108.

74. Sallie, R.: Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation. *Virol. J.*, 2005. 2. 10.

75. Sallie, R.: Replicative homeostasis: a mechanism of viral persistence. *Med. Hypotheses*, 2004. 63. 515–23.

76. Shi, J. – Wen, Z. et al.: Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2, *Science*, 2020. Április

77. Snijder, E. J. – Decroly, E. – Ziebuhr, J.: The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Adv. Virus. Res.*, 2016. 96. 59–126.

78. Song, D. – Zhou, X. et al.: Newly Emerged Porcine Deltacoronavirus Associated With Diarrhoea in Swine in China: Identification, Prevalence and Full-Length Genome Sequence Analysis. *Transbound Emerg. Dis.*, 2015. 62. 575–580.

79. Sungnak, W. – Huang, N. et al.: SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.*, 2020. Április

80. Szász, A. M. – Nagy, Á. – Győrffy, B.: Conserved regions in the genome of the SARS-CoV-2: stable targets for treatment and vaccination. 2020 Közlésre beadva

81. Tian, Y. – Rong, L. et al.: Review article: gastrointestinal features in COVID–19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020. 51. 843–851.

82. van Boheemen, S. – de Graaf, M. et al.: Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio.*, 2012. 3. e00473-12.

83. Vennema, H. – de Groot, R. J. et al.: Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *J Virol.*, 1990. 64. 1407-1409.

84. Wan, Y. – Shang, J. et al.: Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J. Virol.*, 2020. 94. e02015-19.

85. Wang, L. – Byrum, B. – Zhang, Y.: Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, 2014. 20. 1227–1230.

86. Wang, L. F. – Eaton, B. T.: Bats, civets and the emergence of SARS. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.,* 2007. 315. 325–344.

87. Wang, W. – Tang, J. – Wei, F.: Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China, *J. Med. Virol.,* 2020. 92. 441–447.

88. Wang, Y. – Dong, C. et al.: Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, 2020. Március

89. Woo, P. C. – Huang, Y. et al.: Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*, 2010. 2. 1804–1820.

90. Wölfel, R. – Corman, V. M. et al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020. Április

91. Wrapp, D. – Wang, N. et al.: Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367. 1260–1263.

92. Xu, Z. – Shi, L. et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020. 8. 420–422.

93. Ye, G. – Pan, Z. et al.: Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.*, 2020. 80. e14–e17.

94. Yuen, K. S. – Ye, Z. W.: SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.*, 2020. Március

95. Zaki, A. M. – van Boheemen, S. et al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New Engl. J. Med.*, 2012. 367. 1814–1820.

96. Zhang, H. – Kang, Z. et al.: Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020. Április

97. Zhang, Q. – Zhang, H. et al.: SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv*, 2020 preprint

98. Zhang, T. – Wu, Q. – Zhang, Z.: Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.*, 2020. 30. 1346–1351.

99. Zhang, Y. – Chen, C. et al.: Notes from the Field: Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*, 2020. 2. 123–124.

100. Zhang, Y. – Li, J. et al.: Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect. Immun.*, 2004. 72. 4410–4415.

101. Zhou, F. – Yu, T. et al.: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395. 1054–1062.

102. Zhou, P. – Yang, X. L. et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020. 579. 270–273.

103. Zhu, N. – Zhang, D. et al.: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020. 382. 727–733.

Közlésre érk.: 2020. ápr. 29.