

PANDEMICZNE KORONAWIRUSY CZŁOWIEKA – CHARAKTERYSTYKA ORAZ PORÓWNANIE WYBRANYCH WŁAŚCIWOŚCI HCoV-SARS I HCoV-MERS

Katarzyna W. Pancer*

Zakład Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH w Warszawie

Wpłynęło w lipcu, zaakceptowano w grudniu 2017 r.

Streszczenie: W XX w. opisano 2 koronawirusy wywołujące na ogół łagodne zakażenia dróg oddechowych u ludzi (HCoV-229E, HCoV-OC43). Koronawirusy szerzące się pandemicznie wykryto dopiero w XXI w. – w 2002 r. w Chinach SARS-HCoV – był przyczyną ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych (SARS), oraz w 2012 r. MERS-HCoV – krążący głównie na Półwyspie Arabskim. Epidemia SARS zakończyła się w 2004 r. powodując zachorowanie >8000 osób i 774 zgony, natomiast epidemia MERS trwa nadal (>2000 chorych, >700 zgonów) choć jej intensywność zmalała. Aby doszło do zakażenia człowieka tymi wirusami konieczne było dwukrotnie przełamanie bariery międzygatunkowej: dla wirusa HCoV-SARS – przeskok z nietoperzy na cywetę palmową a następnie na człowieka; dla wirusa HCoV-MERS – przeskok z nietoperzy na wielbłądy i na człowieka. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową w przypadku bliskiego kontaktu (<1 m), ale oba wirusy nie tracą aktywności w postaci aerozolu powietrznego (do 24 godz.) i dlatego mogą się szerzyć także drogą powietrzną (wentylacja). Zdolność przekazywania zakażenia na drodze człowiek-człowiek znacznie mocniej utrwaliła się dla HCoV-SARS niż dla HCoV-MERS (odpowiednio: 8 generacji vs. 4). Wirusy te różnią się także: strukturą genomu i mechanizmami chorobotwórczości: inny receptor, mechanizm wnikania do komórki, inny sposób modulowania odpowiedzi gospodarza (np. hamowanie kaskady IFN β). Prawdopodobnie różnice te wpływają na odmienny obraz zachorowania człowieka. W zakażeniu HCoV-MERS obserwuje się przypadki ARDS, zachorowania o łagodnym przebiegu oraz zakażenia bezobjawowe. Natomiast HCoV-SARS wykrywano tylko w przebiegu ciężkich zakażeń (SARS). W pracy porównano dane nt. struktury tych wirusów, mechanizmu „przeskoku międzygatunkowego” oraz zdolności do namnażania w organizmie człowieka, modulacji kaskady IFN typu I, wywoływanych objawów i szerzenia się zakażeń.

1. Wstęp. 2. Porównanie struktury. 3. Transmisja zakażenia. 3.1. Pochodzenie wirusów. 3.2. Bariera międzygatunkowa. 4. Występowanie zakażeń u ludzi. 5. Namnażanie wirusów w organizmie ludzkim. 5.1. Hamowanie kaskady interferonu. 6. Zachorowania wywołane przez koronawirusy SARS i MERS. 7. Ogniska zakażeń szpitalnych. 8. Podsumowanie

Pandemic Human Coronavirus – characterization and comparison of selected properties of HCoV-SARS and HCoV-MERS

Abstract: Two *Coronaviruses*, HCoV-229E and HCoV-OC43, causing generally mild respiratory tract infections in humans, were described in the XX c. Pandemic *Coronaviruses* were first discovered as late as in the XXI c.: SARS-HCoV in 2002 – causing severe respiratory tract infections (SARS) in China; MERS-HCoV in 2012 – circulating mostly on the Arabian Peninsula. The SARS epidemic ended in 2004 resulting in morbidity of >8000 and >770 deaths, while the MERS epidemic is still ongoing (>2000 ill, >700 deaths) although its intensity decreased. Both viruses are zoonotic and require at least two “host jumps” for the transmission of the infection to humans: for HCoV-SARS – from bat to palm civet and then to human; for HCoV-MERS – from bats to camels and subsequently to humans. Primary mode of transmission is droplet in close contact (<1 m), but both viruses remain active in aerosol (up to 24 h), so infection can be also spread by air (ventilation). The ability for human-to-human transmission is higher for HCoV-SARS than for HCoV-MERS (8 generations vs. 4, respectively). Moreover, there are differences in genome structure and pathogenic mechanisms: different receptor, cell entry mechanism, different way of host response modulation (e.g. inhibition of IFN β cascade), etc. Probably, these differences influence the overall manifestation of the disease in humans. Infection caused by HCoV-MERS might manifest itself as ARDS, a mild-mannered and asymptomatic disease. HCoV-SARS infections seem to be associated with severe disease only. In this paper, a comparison of the structure of these viruses, the mechanisms underlying their ability to cross the interspecies barrier and to multiply in the human body, including modulation of IFN β cascade, as well as routes of infection transmission and symptoms caused, were presented.

1. Background. 2. Comparison of structure. 3. Transmission of infections. 3.1. Origin of the viruses. 3.2. Interspecies transmission. 4. Infections in humans. 5. Growth of the viruses in the human body. 5.1. Inhibition of interferon cascade. 6. Infections due to MERS-HCoV and SARS-HCoV. 7. Hospital outbreaks. 8. Summary

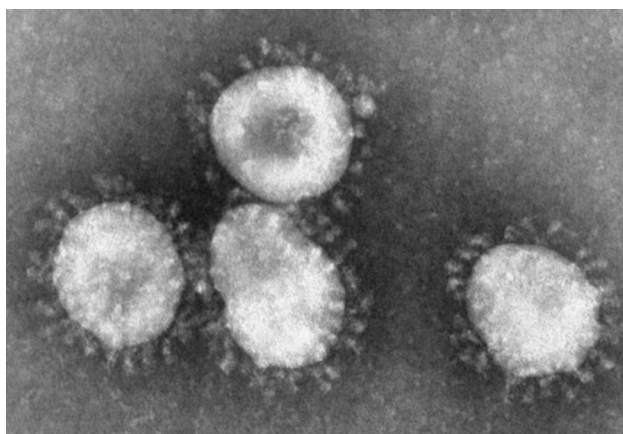
Słowa kluczowe: inhibicja kaskady interferonu, objawy zachorowania, międzygatunkowa bariera, struktura genomu, transmisja zakażeń
Key words: inhibition of interferon cascade, symptoms, interspecies transmission, structure of genome, transmission of infection

1. Wstęp

Koronawirusy są to osłonkowe wirusy, których genom stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności (+ssRNA). Nazwa pochodzi od korony słonecznej, którą przypominają dzięki obecności wypustek w obrazie mikroskopu elektronowego (ryc. 1).

Pierwsze znane koronawirusy wywołujące zakażenia dróg oddechowych u ludzi opisano w latach 60. XX wieku i były to HCoV-229E oraz HCoV-OC43. Zachorowania te mają na ogół łagodny przebieg i dlatego do 2002 r. uznawane były jako stanowiące niezbyt istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego. Na początku 2002 r. w Chinach stwierdzono

* Autor korespondencyjny: Dr Katarzyna W. Pancer, Zakład Wirusologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH w Warszawie, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa; tel. 22 542 13 08; e-mail: kpancer@pzh.gov.pl



Ryc. 1. Obraz HCoV-SARS w mikroskopie elektronowym
Autor: Fred Murphy, materiały the Centers for Disease Control
and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), numer #4814.

występowanie licznych, ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych, o nieznanej etiologii, szerzących się drogą kropelkową, których czynnikiem etiologicznym był koronawirus. Został on nazwany od jednostki chorobowej jaką wywoływał: koronawirus *Severe Acute Respiratory Syndrom* człowieka (SARS-HCoV). Ogółem, w okresie od 1 listopada 2002 r. do 31 lipca 2003 r. zgłoszono do WHO 8096 zachorowań na SARS oraz 774 zgony [27]. Dane sprzed 1 listopada 2012 r. nie są dostępne. W wyniku dalszych badań, wykryto kolejne koronawirusy wywołujące zakażenia człowieka: HCoV-NL63 (2004 r.) oraz HCoV-HKU1 (2005 r.). Oba te wirusy wywołują zakażenia dróg oddechowych, ale przeważnie o lżejszym lub asymptomatycznym przebiegu [1]. Jednak w 2012 r. ponownie stwierdzono epidemię ciężkiego zakażenia dróg oddechowych wywołaną przez koronawirusa, nazwanego MERS-HCoV (*Middle East Respiratory Syndrom Virus*). Nazwa pochodzi od regionu Bliskiego Wschodu, w którym stwierdzono epidemię. Zakażenie koronawirusem MERS może manifestować się w różny sposób, począwszy od ciężkich, przypominających SARS, objawów ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), poprzez zachorowania o lżejszym przebiegu, aż do zakażeń bezobjawowych. Do chwili obecnej epidemia MERS objęła 2030 osób w 27 krajach, w tym 748 osób zmarło [11]. Liczba nowych przypadków MERS pozostaje obecnie na stałym, niewielkim poziomie. Wydaje się, że jest to odpowiedni moment na podsumowanie i porównanie zarówno właściwości obu pandemicznych koronawirusów, jak i wywoływanych przez nie zachorowań.

2. Porównanie struktury

Oba wirusy, MERS-HCoV i SARS-HCoV, należą do rzędu *Nidovirus*, rodziny *Coronaviridae* oraz rodzaju *Betacoronavirus*, ale do dwóch linii: B (SARS-CoV) i C

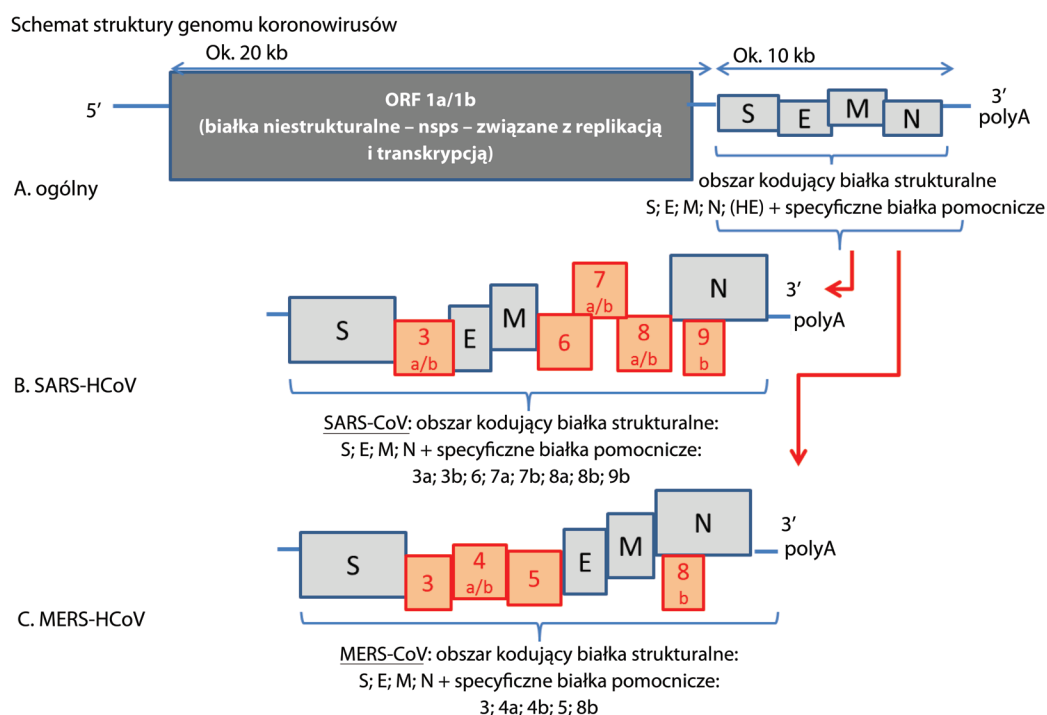
(MERS-CoV). Posiadają bardzo duży genom: ok. 31 kb, który stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności. Ponieważ koronawirusy posiadają na początku strukturę CAP to genom ten może być wykorzystywany w komórce gospodarza zarówno w procesie powielania genomowego RNA, jak i jako mRNA w procesie translacji i tworzenia białek itp. Część genomu odpowiadająca za procesy replikacji stanowi ok. 60% (ORF1a/1b), natomiast geny kodujące białka strukturalne zgromadzone są w części 3' razem z genami kodującymi białka pomocnicze (tzw. accessory proteins) (ryc. 2). Białka niestrukturalne biorą udział w procesie replikacji, niektóre z nich wykazują wpływ na odpowiedź gospodarza, a nsp1 i nsp2 uznawane są za czynniki zjadliwości niektórych koronawirusów. Podobnie jak u innych koronawirusów, białka strukturalne to: białko S (glikoproteina powierzchniowa), E (białko osłonkowe), M (membranowe), N (białko nukleocapsydu) [1, 26, 28]. Stwierdzono występowanie różnic w strukturze genomu pomiędzy wirusami SARS i MERS, szczególnie w części kodującej białka pomocnicze: w genomie MERS-CoV wyróżniono 5 genów kodujących białka pomocnicze, natomiast SARS-CoV – 8. Niektóre z białek pomocniczych odgrywają rolę w modyfikowaniu odpowiedzi gospodarza [26, 28].

3. Transmisja zakażenia koronawirusami SARS i MERS

3.1. Pochodzenie wirusów

Zarówno SARS-HCoV, jak i MERS-HCoV są zoonotycznymi wirusami, powodującymi zakażenia człowieka oraz zwierząt. Uważa się, że naturalnym rezerwuarem tych wirusów są nietoperze. Aby doszło do zakażenia człowieka wirusami SARS i MERS musiało najpierw dojść do przełamania bariery gatunkowej pomiędzy nietoperzami oraz innymi ssakami. Następnie konieczne było utrwalenie przekazywania zakażenia tymi wirusami wśród tych zwierząt, które w ten sposób stały się ogniwem pośrednim. Dopiero od nich zakażenie zostało przeniesione na ludzi. Tak więc konieczne było co najmniej 2-krotne przełamanie bariery międzygatunkowej, aby wirusy MERS i SARS stały się patogenne dla człowieka.

W łańcuchu transmisji zakażenia wirusem SARS istotną rolę odegrał łuskun palmowy (cyweta palmowa), niewielkie łaszowate zwierzę, które stanowi przysmak kuchni chińskiej. Uważa się, że pierwotnym miejscem zakażenia się ludzi od cywety palmowej były targowiska. Innym pośrednim gospodarzem koronawirusa SARS był jenot azjatycki. Do zakażenia najprawdopodobniej dochodzi na drodze kropelkowej. Dość szybko utrwaliła się zdolność transmisji zakażenia wirusem SARS na drodze człowiek-człowiek [8,18].



Ryc. 2. Porównanie struktury genomu koronawirusów: SARS-CoV i MERS-CoV

Objaśnienia: A – ogólny schemat struktury koronawirusów; B – fragment genomu SARS-HCoV; C – fragment genomu MERS-HCoV. Białka strukturalne: S – glikoproteina S (białko Spike); E – osłonkowe, N – białko nukleokapsydu, M – białko membranowe, białka pomocnicze: białko 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9. Na podstawie [1, 26, 28].

W przypadku koronawirusa MERS pośrednim gospodarzem są wielbłądy. Badania seroepidemiczne wykazały, że wirus podobny do MERS-HCoV od lat powoduje zakażenia i zachorowania wielbłądów, szczególnie na Półwyspie Arabskim i w Afryce. W badaniach prowadzonych w latach 2014–2015 w Arabii Saudyjskiej wykazano jednoczesną cyrkulację co najmniej 3 różnych koronawirusów wśród wielbłądów. Spośród zbadanych 1309 wielbłądów u 25,3% wykryto zakażenie koronawirusem i były to wirusy: MERS-CoV (zaliczany do betakoronawirusów, grupy C), betakoronawirus 1 (zaliczany do betakoronawirusów, grupy A), koronawirus człowieka HCoV-229E (zaliczany do alfa-koronawirusów), koronawirus wielbłąda β1-HKU23-CoV oraz czapli α-CoV. Najczęściej stwierdzano zakażenia wirusem MERS (12,1%) oraz wykrywano wirusa czapli α-CoV (19,8%), często jako współzakażenia, ale nie wykazano zjawiska rekombinacji pomiędzy tymi wirusami [24]. Niektóre badania sugerują, że tzw. „przeskok wirusa” pomiędzy nietoperzami a wielbłądami nastąpił ok. 20 lat temu. Ponieważ w wyniku zakażenia wytwarzana jest trwała odporność to chorują głównie młode zwierzęta. RNA wirusa stwierdzono także w niepasteryzowanych produktach, takich jak sery, mleko wielbłądzie itp., co sugeruje możliwość wystąpienia zakażenia na drodze pokarmowej [18]. W procesie pasteryzacji produktów mlecznych dochodzi do całkowitej inaktywacji wirusa. Do zakażenia człowieka może także dojść w wyniku kontaktu z wydaliniami zakażonego wielbłąda

(z dróg oddechowych, mocz, kał itp.), a także podczas obróbki mięsa i wyrobów z wielbłąda [18, 21].

Koronawirus MERS wykazuje dość znaczną odporność na warunki środowiska: w mleku przechowywanym w temperaturze +4°C zachowywał zakaźność do 72 godzin, natomiast w temperaturze 22°C – 48 godzin. W postaci aerozolu w warunkach niskiej wilgotności względnej (20–30%) oraz temperatury 30°C wirus zachowywał zakaźność przez 24 godziny. Dla porównania wirus grypy typu A przeżywa w takich warunkach 6-krotnie krócej (maksymalnie 4 godziny) [9, 21]. Zdolność do przeżycia wirusa SARS w postaci aerozolu jest jeszcze wyższa niż wirusa MERS, ale ze względu na wysokie zagrożenie dla ludzi, możliwość prowadzenia takich badań jest znacznie ograniczona [28].

Ze względu na wysoką odporność koronawirusów na warunki środowiska i zdolność do zachowywania zakaźności w postaci aerozolu, uważa się, że istotną drogą szerzenia się zakażeń między ludźmi jest także droga powietrzna. W analizie ryzyka należy więc uwzględnić procesy powodujące powstanie skażonego wirusami aerozolu nawet takie jak kaszel, oddawanie moczu, dojenie wielbłądów itp.

3.2. Bariera międzygatunkowa

Zjawisko przełamania bariery międzygatunkowej wiąże się przede wszystkim ze zmianami w obrębie glikoproteiny S (Spike Glycoprotein), znajdującej się

na powierzchni koronawirusa. Glikoproteina S składa się z podjednostki N-terminalnej – S1 oraz S2-na końcu C – zakotwiczonej w błonie. Podjednostka S1 odpowiada za rozpoznanie receptorów gospodarza i charakteryzuje się znaczną zmiennością. Podjednostka S1 składa się z 2 domen (N i C) i to domena C-terminalna stanowi najczęściej domenę wiążącą receptor (Receptor-Binding Domain, RBD). W przypadku gdy domena C-terminalna wiąże się z receptorem komórki, wówczas domena N-terminalna (NTD) bierze udział w początkowym wiązaniu, dzięki rozpoznawaniu specyficznych cukrowych cząsteczek. Podsumowując, podjednostka S1 odpowiada w znacznej mierze za tropizm gatunkowy i tkankowy koronawirusów. Opisana struktura i funkcja podjednostki S1 jest charakterystyczna dla większości koronawirusów, wyjątkiem jest np. wirus MHV (*Murine Hepatitis Virus*) [18].

Innym czynnikiem mającym istotny wpływ na gatunkowe ograniczenie zakażenia koronawirusami jest zdolność do uwolnienia podjednostki S2 od związanej z receptorami podjednostki S1. Podjednostka S2 oraz powstające peptydy fuzyjne odpowiadają za fuzję międzybłonową wirusa i komórki. Ich uwolnienie możliwe jest jedynie dzięki aktywności enzymów komórkowych, tak więc czynnikiem odpowiadającym za tropizm gatunkowy i tkankowy, jest w tym wypadku, profil enzymów występujących w komórce gospodarza [13, 18].

SARS-CoV

Glikoproteina S wirusa SARS składa się z 1255 aminokwasów. Uważa się, że cięcie enzymatyczne i podział na 2 podjednostki S1 i S2 możliwe jest dzięki aktywności trypsyny pomiędzy R667 a S668 lub aktywności katepsyny L – między T678 a M679. Podobnie jak u większości koronawirusów, domeną wiążącą receptor (Receptor-Binding Domain, RBD) jest domena C-terminalna S1. Wiaże się ona z receptorem błonowym typu I – ACE2 (konwertaza angiotensyny 2). Następnie dochodzi do fuzji między błonami wirusa i komórki dzięki aktywności S2 oraz powstającymi cząsteczkami nazywanymi peptydami fuzyjnymi: fusion peptide (FP), internal fusion peptide (IFP), transmembrane domain (PTM). Stwierdzono niewielką zmienność aminokwasową FP, IFP i PTM co sugeruje ich istotną rolę w procesie fuzji i wnikania wirusa do komórki. Niestety do tej pory ich funkcja nie została w pełni poznana. Proces „enzymatycznej obróbki” glikoproteiny S wirusa SARS rozpoczyna się od działania komórkowych proteaz takich jak: katepsyna L (proces endocytozy) oraz trypsyna, termolizyna i elastaza, które biorą udział w tworzeniu syncytii komórkowych. Ponadto stwierdzono, że w procesie wnikania SARS do komórek człowieka prawdopodobnie mogą brać udział proteazy TMPRSS2, TMPRSS11a i HAT znajdujące się w błonach komórek w drogach oddechowych człowieka.

Należy zaznaczyć, że białko Spike (glikoproteina S) wirusa SARS nie posiada miejsca cięcia dla furyny i dlatego nie podlega obróbce zaraz po procesie biosyntezy. Białko S wirusa SARS różni się od glikoproteiny S koronawirusa zakażającego nietoperze (SL-CoV) przede wszystkim delecją aminokwasów w regionie rozpoznającym receptor (RBD). Delecja ta powoduje niezdolność do oddziaływania wirusa SL-CoV z receptorem ACE2 człowieka i zakażenia go. Porównanie sekwencji aminokwasowej białka S wirusów HCoV-SARS oraz koronawirusa cywety palmowej wykazuje obecność 6 podstawień. Uważa się, że kluczowymi dla adaptacji do ludzkiego ACE2 są zmiany K479N oraz S487T. W wyniku porównania zdolności interakcji glikoproteiny S wirusa SARS z receptorami ACE2 różnych gatunków ssaków, stwierdzono zbliżony poziom oddziaływania wirusa SARS z ACE2 człowieka oraz cywety palmowej i jenota. Natomiast znacznie niższą zdolnością do wiązania wirusa SARS charakteryzuje się ACE2 myszy oraz szczura. Związane jest to z innymi, kolejnymi różnicami w strukturze aminokwasowej ACE2 pomiędzy człowiekiem a myszą, szczurem i innymi gatunkami ssaków. Jednak liczba mutacji nie zawsze dokładnie odpowiada stopniowi zdolności do wywołania zakażenia wirusem SARS. U cywety palmowej oraz jenota liczba mutacji wynosi ≥ 7 , natomiast u rezusa, pazurczatki, chomika, kota – ≤ 4 . Plastyczność rozpoznawania receptora przez białko S ograniczona jest raczej przez rodzaj zmian (zmiany przestrzenne) niż przez ich liczbę [18].

W wyniku porównawczych analiz stwierdzono, że struktura ACE2 umożliwia rozpoznanie przez wirusa SARS i wywołanie zakażenia w komórkach następujących gatunków zwierząt: kotawca zielonosiwego (African Green monkey), rezusów, pazurczatki, chomika, kota, cywety palmowej, jenota, fretki i myszy [13, 18].

MERS-CoV

Białko S koronawirusa MERS składa się z 1353 aminokwasów. W domenie C-terminalnej, odpowiadającej, podobnie jak u SARS, za wiązanie receptora, wyróżniono fragment ok. 240 aminokwasów (tzw. domena wiążąca receptor, RBD), który jednak rozpoznaje inny receptor typu I: CD26 (dipeptydylopeptydaza 4, DPP4). W procesie wiązania bierze także udział szereg powierzchniowych grup funkcyjnych oddziaływujących z rozpuszczalnikami w domenie wiążącej receptor (RBD). Podobne zjawisko obserwowano u niektórych *Alphacoronavirus*. Ponadto zaobserwowano interakcję między CD26 a ADA (deaminaza adenozyne), co może mieć istotne znaczenie przy stymulacji aktywacji układu immunologicznego [13, 18, 21].

Uważa się, że mechanizm wnikania wirusa MERS do komórki różni się od mechanizmu wnikania wirusa SARS i jest procesem dwustopniowym. W pierwszym etapie dochodzi do podziału białka S MERS-CoV na

podjednostki S1 i S2 w wyniku aktywności furyny – jeszcze w komórkach na etapie sekrecji białka S w retikulum endoplazmatycznym. Zidentyfikowano 2 miejsca cięcia furyny: R751/S752 oraz w podjednostce S2 – R887/S888. Uważa się, że cięcie podjednostki S2 jest warunkiem II etapu czyli stanowi miejsce wewnątrzkomórkowej fuzji. Stwierdzono także, że w tzw. „obróbce” białka S mogą brać udział takie proteazy komórkowe jak TMPRSS2, TMPRSS4, katepsyna B lub L i trypsyna. Podobnie jak u koronawirusa SARS, konieczne jest działanie enzymów komórkowych, ale możliwych jest wiele dróg ich aktywacji [18].

Stwierdzono, że zakażeniu wirusem MERS mogą ulegać komórki rezusa, pazurczatki, kozy, królika, konia, świni, cywety, wielbłąda – ale nie myszy, szczura, chomika i fretki. Kluczowym okazał się fragment 13 aminokwasów w receptorze, który musi być identyczny lub z prawie identyczny (dopuszczalne są 1 lub 2 zmiany). Większa liczba (≥ 5) zmian powodowała brak permissywności dla wirusa MERS. Proces obróbki przez komórkowe enzymy także odgrywa kluczową rolę w procesie wnikania wirusa MERS do komórki. Zmiany w sekwencji kluczowego fragmentu receptora są takie same u kozy, jak u owcy i krowy, ale komórki tych 2 ostatnich nie są podatne na zakażenie wirusem MERS [18].

Obecnie niewiele wiadomo na temat zmian adaptacyjnych w białku S wirusa MERS umożliwiających przeskok międzygatunkowy. Stwierdzono wysoki stopień konserwatywności fragmentu RBD. Najistotniejszym miejscem zmiany wydaje się L506F, choć może to być bardziej wynikiem presji układu immunologicznego gospodarza niż zmian w celu zwiększonej zdolności wiązania ludzkiego CD26 [18].

4. Występowanie zakażeń u ludzi

SARS

Epidemia zachorowań SARS występowała ogółem w 29 krajach/terytoriach (w tym w 2 autonomicznych obszarach Hong Kong i Makao) w latach 2002–2003 r. W okresie od 1 listopada 2002 r. do 31 lipca 2003 r. zgłoszono do WHO ogółem 8096 przypadków. Liczba ta nie odzwierciedla w pełni wielkości epidemii SARS. Jedną z przyczyn jest brak dostępu do informacji nt. zachorowań w pierwszym okresie epidemii, które występowały w Chinach na początku 2002 r. Wówczas, w związku ze spodziewanym (przewidywanym przez wielu badaczy) pojawieniem się nowego epidemicznego szczepu wirusa grypy, zachorowania rozpoznawano jako „prawdopodobnie” grypę. Dopiero identyfikacja czynnika zakaźnego jako koronawirusa oraz ujednolicenie definicji przypadku SARS umożliwiło rejestrację tych zakażeń przez WHO [27]. Jednak niedostateczne dane kliniczne lub laboratoryjne spowodowały wykluczenie wielu, pierw-

wotnie uznanych za SARS, przypadków, szczególnie tych które miały miejsce w 2002 r. Przykładem może być wykluczenie 325 spośród 671 zgłoszonych ogółem na Tajwanie zachorowań. Należy podkreślić, że zakażenia SARS szybko szerzyły się wśród ludzi i były przyczyną licznych zgonów [25]. Wirus SARS, wg danych WHO, spowodował śmierć 774 osób, co stanowi 9,6% zakażonych. Mimo, że zachorowania SARS wykryto na terenie 29 krajów/terytoriach to większość spośród zgłoszonych do WHO obserwowana była w Chinach – 87,7% (w tym w Hong Kongu 21,7%). W innych krajach zachorowania zgłoszone były w znacznie niższej liczbie: Tajwan – 346 przypadków (4,3%), Kanada – 251 (3%), Singapur – 238 (3%), Wietnam – 63 (0,8%) i USA – 27 (0,3%). W Europie zgłoszono ogółem 34 zachorowania SARS w tym: w Niemczech (9), Francji (7), Szwecji (5), Włoszech (4), Wielkiej Brytanii (4) oraz po jednym przypadku w Hiszpanii, Irlandii, Rumunii, Rosji i Szwajcarii [11, 27].

Na podstawie analiz szerzenia się zakażeń wraz z podróżującymi osobami po całym świecie uznano, że ryzyko zawleczenia i rozprzestrzeniania zakażeń SARS jest wysokie. Przykładem może być Kanada, w której wystąpiło, najliczniejsze poza Azją, ognisko SARS – zachorowanie potwierdzono łącznie u 251 osób, w tym tylko 5 stanowiły przypadki importowane. W kraju tym 43 osoby zmarły w wyniku zakażenia SARS-CoV. Jedną z przyczyn wystąpienia tego ogniska SARS było zlekceważenie przez pacjenta zaleceń kwarantanny i konieczności zgłoszenia się do lekarza [14, 23, 25].

MERS

Pierwsze zakażenia koronawirusem MERS wykryto we wrześniu 2012 r. u 9 pacjentów pochodzących z Arabii Saudyjskiej, Kataru i Jordanii, u których stwierdzono ciężkie zapalenie dolnych dróg oddechowych. Retrospektywne badania zachowanych próbek materiału klinicznego wykazały, że pierwsze takie zakażenia wystąpiły w marcu 2012 r. W okresie 5 lat (od III.2012 r. do III.2017 r.) zidentyfikowano zakażenia wirusem MERS u 1956 osób, z tego 748 zmarło (38,2%) [11]. Zachorowania obserwowane są w 27 krajach na całym świecie, ale w ponad 80% występują na Bliskim Wschodzie, szczególnie w Arabii Saudyjskiej, Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Jordanii, Katarze, Omanie. Drugie duże ognisko MERS wystąpiło w maju 2015 r. w Korei Południowej i spowodowane było zawleczeniem zakażenia z Bliskiego Wschodu. W wyniku pojedynczego zawleczenia MERS do Korei Południowej zachorowało 185 osób i było to największe do tej pory opisane szpitalne ognisko MERS [11, 20].

W Europie zakażenia wirusem MERS wykryto w Wielkiej Brytanii (4, importowane i lokalne), Niemczech (3 import.), Holandii (2 import.), Francji (2, import. i lokalne), we Włoszech (1 import.) oraz w Grecji (1 import.). Ogółem do tej pory w Europie zgłoszono

13 przypadków MERS i ryzyko zawleczenia tego zakażenia na nasz kontynent określane jest jako niskie. Poza Europą i Bliskim Wschodem zakażenia koronawirusem MERS zostały zawleczone do USA (2), Turcji (1), Tunezji (3, import. i lokalne), Tajlandii (3), Filipin (3) oraz Algierii, Egiptu, Chin i Malezji (po 1 importowanym przypadku) [11].

5. Namnażanie wirusów w organizmie ludzkim

Do transmisji zakażenia wirusem MERS i SARS między ludźmi dochodzi w wyniku bliskiego kontaktu (< 1 m): drogą kropelkową i kontaktu bezpośredniego. Istotne znaczenie ma także transmisja poprzez kontakt pośredni czyli poprzez skażone przedmioty. Stwierdzono dość znaczny udział drogi fekalno-oralnej w szerzeniu się zakażeń, szczególnie wirusem SARS. Ze względu na przeżywanie obu wirusów w warunkach niskiej wilgotności (co najmniej 24 godziny) zakażenia tymi wirusami mogą szerzyć się poprzez skażony aerozol powietrzny np. poprzez system wentylacji. Za czynnik ryzyka zakażenia wirusem SARS przyjmuje się m.in. podróż samolotem z osobą zakażoną tym koronawirusem [25]. Nie należy zapominać także o możliwości zakażenia wirusem MERS poprzez skażone niepasteryzowane produkty żywnościowe oraz kontakt z chorym zwierzęciem [18].

Pierwotnie, w związku z ograniczonym, w porównaniu do SARS, szerzeniem się zakażeń wirusem MERS, wysunięto hipotezę, że chory z SARS wydala więcej aktywnych cząstek wirusowych np. z kałem niż chory z MERS [7, 16]. Hipoteza ta nie znalazła potwierdzenia ani nie została odrzucona – nadal trwają badania. Jednak wykazano, że wirus MERS namnaża się w tkankach oskrzeli i płuc szybciej i w większym stopniu niż wirus SARS. Znamienny przyrost miana wirusa MERS obserwowany jest już po 24 godzinach, natomiast SARS – po 48 godzinach od zakażenia. Oba te wirusy namnażają się także w komórkach śródbłona nerki, jelita i innych zawierających odpowiednie receptory [5, 16, 21].

Zdolność do namnażania się wirusa SARS i MERS w płucach, nerkach, jelitach itp. w istotny sposób wpływa na szerzenie się tych zakażeń oraz dobór materiałów do badań diagnostycznych. Należy jednak pamiętać, że namnażanie i wydalenie wirusa zależy od wielu czynników, w tym od indywidualnych właściwości chorego.

W wyniku prowadzonych analiz przypadków zakażeń wirusem MERS [3, 7, 8, 10, 21] można stwierdzić, że: najwyższy odsetek próbek dodatnich stwierdzano gdy poszukiwano wirusa MERS w próbkach pobranych z dolnych dróg oddechowych (ok. 90%). Badania Corman i wsp. [7] wskazują, że także w tych próbkach wykrywano najwyższe miano wirusa (średnio $5 \times 10^6/\text{ml}$, maksymalnie $6 \times 10^{10}/\text{ml}$), szczególnie

w okresie 4–8 dni od rozpoznania zakażenia MERS/ wystąpienia objawów¹. Wirus MERS długo utrzymuje się w dolnych drogach oddechowych, wykrywano go nawet 30 dni od momentu rozpoznania zakażenia.

Znacznie niższy odsetek wyników dodatnich w zakażeniach wirusem MERS stwierdzano, gdy badano próbki z górnych dróg oddechowych (ok. 40–47%). Wirusa wykrywano najczęściej do 10 dnia od rozpoznania zakażenia wirusem MERS, ale u niektórych pacjentów – nawet 22 dnia. Stężenie wirusa w próbkach z górnych dróg oddechowych było dość wysokie – średnio $2 \times 10^4/\text{ml}$, maks. $4 \times 10^6/\text{ml}$;

Jedynie ok. 30% próbek surowicy krwi pacjentów zawierało genom wirusa MERS na wykrywalnym poziomie. Najwyższe prawdopodobieństwo wykrycia wirusa MERS we krwi było do 10 dnia od rozpoznania, natomiast u niektórych pacjentów dodatni wynik testu rt-PCR uzyskiwano jeszcze 15–22 dnia. Stężenie wirusa MERS w surowicy wynosiło: średnio $2,5 \times 10^3/\text{ml}$, maks. $2,5 \times 10^5/\text{ml}$;

Wirusa MERS wykryto w nielicznych próbkach kału (ok. 14%) i to najczęściej pobranych w pierwszych dniach od rozpoznania (do 10 dnia), jednak wówczas stężenie wirusa było wysokie (średnio $1,5 \times 10^4/\text{ml}$, maks. $1,2 \times 10^5/\text{ml}$). W niektórych przypadkach wykrywano genom wirusa także 15–22 dnia od wystąpienia pierwszych objawów;

W moczu genom wirusa MERS wykrywano stosunkowo rzadko (ok. 2–4%) i najczęściej w pierwszym okresie od momentu rozpoznania zakażenia. Opisano także przypadek, w którym dodatni wynik moczu uzyskano 30 dnia od zachorowania. Poziom wirusa nie był zbyt wysoki i wynosił średnio $1,2 \times 10^2/\text{ml}$, maks. $5 \times 10^2/\text{ml}$.

Wirusa MERS wykrywano także w wymazach z oka choć były to sporadyczne badania. Stężenie wirusa było bardzo różne i wynosiło średnio $1,5 \times 10^2/\text{ml}$, maks. $1,5 \times 10^5/\text{ml}$;

Mniej jest wiadomo na temat namnażania w organizmie człowieka i wydalanania wirusa SARS. Ze względu na wysoki potencjał pandemiczny wirusa SARS został on zaklasyfikowany jako patogen III kategorii bezpieczeństwa biologicznego (tzw. BSL3) i wszystkie badania z żywym wirusem muszą być prowadzone w warunkach BSL3 lub BSL4. Ze względów bezpieczeństwa nie zaleca się pobierania próbek z dolnych dróg oddechowych. Dla celów diagnostycznych wystarcza badanie próbek krwi pobranych we wczesnym etapie choroby lub próbek kału – także w późniejszym etapie choroby. Stwierdzono, że genom wirusa SARS wykrywano w 79% próbek krwi pobranych w pierwszym tygodniu od wystąpienia pierwszych objawów oraz w 50% próbek pobranych w drugim tygodniu. Wykazano, że

¹ Ze względu na brak specyficznych objawów nie zawsze możliwe jest ustalenie daty wystąpienia pierwszych objawów

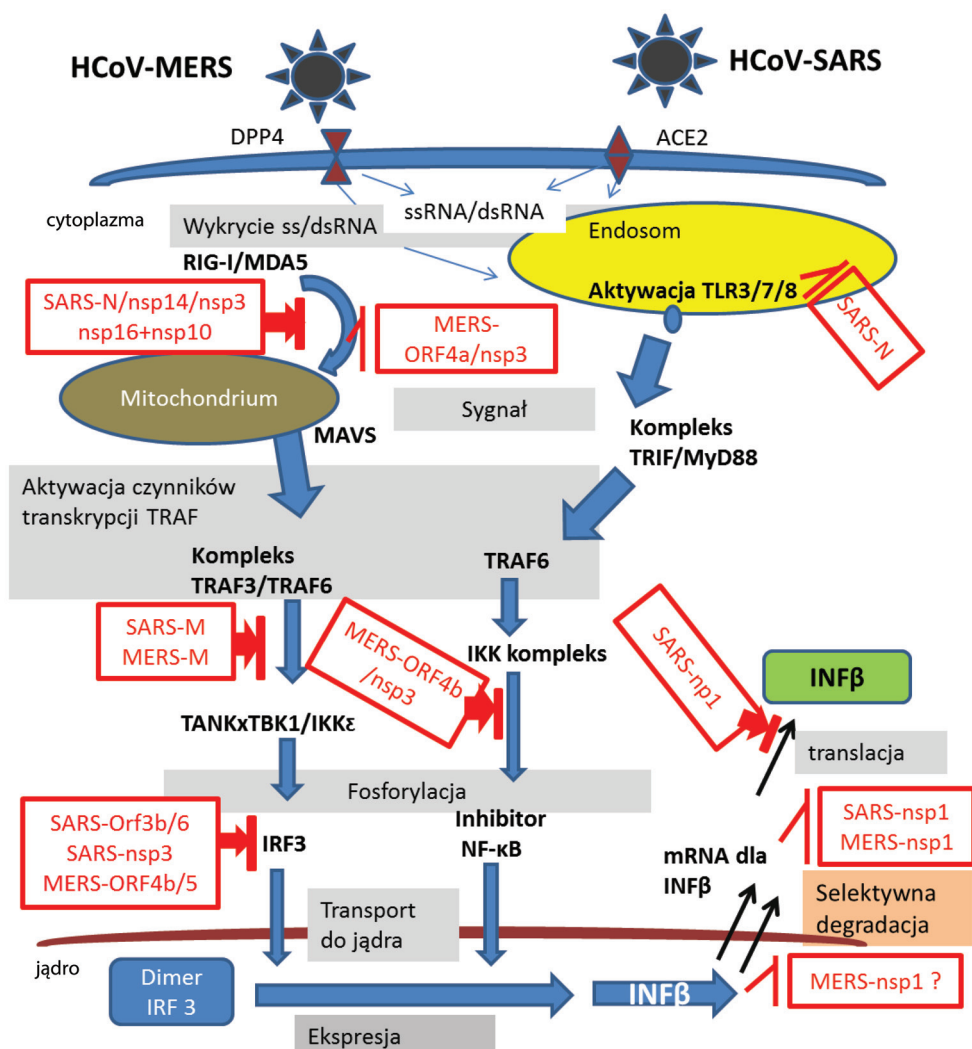
wirus SARS namnaża się także (w niewielkim stopniu) w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, makrofagach oraz komórkach dendrytycznych. Innym materiałem klinicznym polecanym do badania w podejściu SARS jest próbka kału (lub wymaz z odbytu), ponieważ poziom wirusa SARS w próbkach kału jest na tyle wysoki, że uznano to badanie za wystarczająco czułe i wiarygodne [8, 12, 14, 15].

5.1. Hamowanie kaskady interferonu

Jednym z podstawowych mechanizmów obrony organizmu ludzkiego przed namnażaniem się wirusa jest wykrycie jego obecności i aktywacja systemu odpornościowego, włączając w to wytwarzanie IFN typu I oraz cytokin. Do tej pory zidentyfikowano lub prawdopodobnie rozpoznano szereg białek/glikoprotein wirusa MERS i SARS wykazujących aktywność hamowania wobec poszczególnych elementów aktywacji kaskady interferonu, w tym IFN β (ryc. 3), zarówno na drodze szlaku TLR, jak i RIG-/MDA5. Dotychczas-

owe badania wskazują na występowanie wielu różnic między mechanizmami hamowania procesu aktywacji kaskady IFN β przez białka wirusów MERS i SARS. Stwierdzono, że białko M obu wirusów hamuje wytwarzanie IFN poprzez utrudnianie tworzenia kompleksu TRAF3xTANKxTBK1/IKK ϵ , choć nie hamuje jego aktywności katalitycznej. Prawdopodobnie mechanizm działania jest podobny w przypadku białka M wirusa SARS i MERS, choć efekt działania białka M wirusa MERS jest słabszy niż wirusa SARS [13, 19, 26].

W procesie hamowania kaskady interferonu I typu biorą udział także białka pomocnicze. Ich działanie polega zarówno na modyfikacji sygnałów kaskady IFN, jak i hamowania wytwarzania IFN. Białka ORF3b i ORF6 wirusa SARS hamują wytwarzanie IFN β poprzez zakłócenie aktywacji IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3), a także poprzez supresję aktywacji przez IFN β czynników odpowiedzi (ISRE, Interferon Stimulated Response Element) w obszarze promotora genów stymulowanych przez interferon (Interferon Stimulated Genes, ISG). Ponadto ORF6 wirusa SARS hamuje



Ryc. 3. Schemat oddziaływania koronawirusów SARS i MERS na aktywację kaskady interferonu β (INF- β) Według [26], zmodyfikowany. Opisy w tekście.

translokację STAT1 niezbędną w procesie aktywacji ISRE [26]. Dotychczasowe badania wskazują, że 3 białka pomocnicze wirusa MERS, ORF4a, ORF4b i ORF5, wykazują aktywność hamującą kaskadę IFN. Stwierdzono, że blokują translokację IRF3 do jądra, która jest niezbędna do aktywacji promotora IFN. Ponadto ORF4a wpływa ujemnie na aktywację NF- κ B, oraz prawdopodobnie uniemożliwia wiązanie RNA wirusowego z RIG-I/MDA5 [26]. Badania nad poznaniem mechanizmu działania ORF4a i innych białek pomocniczych nadal trwają.

Białka niestrukturalne koronawirusów wykazują niski poziom zmian co wskazuje na ich funkcjonalne znaczenie dla namnażania wirusów. Białko niestrukturalne nsp1 wirusa SARS oraz MERS powoduje selektywną degradację mRNA gospodarza, ale z wykorzystaniem innego mechanizmu. Białko nsp1 obu wirusów wykazuje podwójną aktywność: aktywacji procesu cięcia mRNA oraz hamowania procesu translacji mRNA gospodarza. Jednak białko nsp1 wirusa SARS hamuje translację mRNA gospodarza w cytoplazmie – poprzez wiązanie się z podjednostką 40S rybosomu. Natomiast białko nsp1 wirusa MERS wykazuje aktywność zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie i nie wiąże się (lub tylko czasowo) z podjednostką 40S rybosomu. To wskazuje na inny mechanizm działania białka nsp1 wirusa MERS niż SARS-CoV [17, 26].

6. Zachorowania wywołane przez koronawirusy SARS i MERS

Okres inkubacji zakażenia tymi pandemicznymi koronawirusami jest podobny, choć nieco dłuższy w przypadku HCoV-MERS i wynosi 2–15 dni, najczęściej 5,2 dnia. Natomiast okres inkubacji SARS mieści się w zakresie 2–14 dni, najczęściej 4,6 dnia [3, 21, 28]. Objawy zachorowania wywołanego przez wirusy SARS i MERS są zbliżone i są to najczęściej: gorączka powyżej 38°C, nieproduktywny kaszel, ból gardła, dreszcze, krótki oddech, ból mięśni, duszność, niekiedy także palpacje, biegunka, wymioty. Mimo, że kaszel jest częstym objawem w zakażeniu zarówno SARS-HCoV jak i MERS-HCoV, to krwioplucie znacznie częściej obserwowane jest u chorych zakażonych wirusem MERS. Ponadto u około połowy pacjentów z ciężkim przebiegiem MERS dochodzi do uszkodzenia nerek (tab. I). Należy jednak zwrócić uwagę, że u ok. połowy pacjentów z SARS stwierdzano podwyższone wartości kreatyniny, co może wskazywać na toczące się procesy chorobowe. Nie można także wykluczyć, że uszkodzenia nerek w przebiegu MERS związane są z innymi obciążeniami chorego. W zakażeniu SARS obserwuje się zapalenie płuc prowadzące do niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrom, ARDS)

o typowym dla zakażeń wirusowych – dwufazowym przebiegu. U ok. 20% pacjentów konieczne jest zastosowanie sztucznej wentylacji. Nie obserwowano bezobjawowych zakażeń wirusem SARS, natomiast zakażenia wirusem MERS mogą przebiegać w różny sposób: od bezobjawowego, poprzez zakażenie dolnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu, aż do ARDS. Stwierdzono znacznie częściej konieczność dodatkowego wentylowania chorych zakażonych MERS-HCoV z objawami zajęcia dolnych dróg oddechowych niż w wyniku zakażenia SARS-HCoV [2, 3, 12, 15, 20, 23].

Śmiertelność w przebiegu zakażenia wirusem SARS jest niższa niż w zakażeniu wirusem MERS (9,6% vs. 38%) [11, 27]. Może to być związane z częściej obserwowanymi zakażeniami MERS niż SARS u osób z innymi obciążeniami np. z chorobami serca, w podeszłym wieku, z chorobami metabolicznymi itp. Okres jaki upływał od wystąpienia pierwszych objawów do śmierci chorego także jest znacznie krótszy w zakażeniach MERS niż SARS (12 dni vs. 21 dni), co może być związane z dodatkowymi obciążeniami chorego, ale także z odmiennym mechanizmem patogenności. Czynnikiem ryzyka są w obu przypadkach: wiek powyżej 65 r.ż., choroby metaboliczne (cukrzyca i in.), choroby serca i płuc, immunosupresja [2, 3, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28]. Analiza przypadków zakażeń koronawirusem MERS wykazała także, że częściej obserwowano zgon u osób, u których okres inkubacji choroby wynosił < 5 dni ($CFR^2 = 70$), stwierdzano podwyższoną temperaturę ciała (pow. 38°C) ($CFR = 55$), duszność ($CFR = 80$) i kaszel z odkrztuszaniem ($CFR = 100$) [22]. Ponadto uważa się, zakażenia wirusem MERS częściej występują u mężczyzn, ale może to wynikać z miejscowych zwyczajów, bowiem w krajach arabskich to mężczyźni zajmują się hodowlą wielbłądów. Najczęściej na MERS chorują mężczyźni w wieku powyżej 65 r.ż. oraz młode kobiety (20–40 lat). Są to najczęściej pielęgniarki zajmujące się chorymi [11]. W tabeli I przedstawiono charakterystykę pacjentów, u których stwierdzono zachorowanie wywołane przez wirusy SARS lub MERS.

7. Ogniska zakażeń szpitalnych

Analiza danych dotyczących zakażeń wtórnych (tzw. secondary case) w ogniskach MERS i SARS wskazuje na istotne różnice w szerzeniu się tych zakażeń. Analiza ognisk zakażeń szpitalnych wywołanych przez wirusy SARS i MERS wskazuje, że zakażenia wtórne wirusem SARS występują znacznie częściej i szerzej – w dalszych generacjach. W tych dobrze epidemicznie opracowanych ogniskach nie stwierdzono szerzenia się zakażeń

² CFR = współczynnik umieralności, case fatality rate (%) = $(n/N) \times 100$.

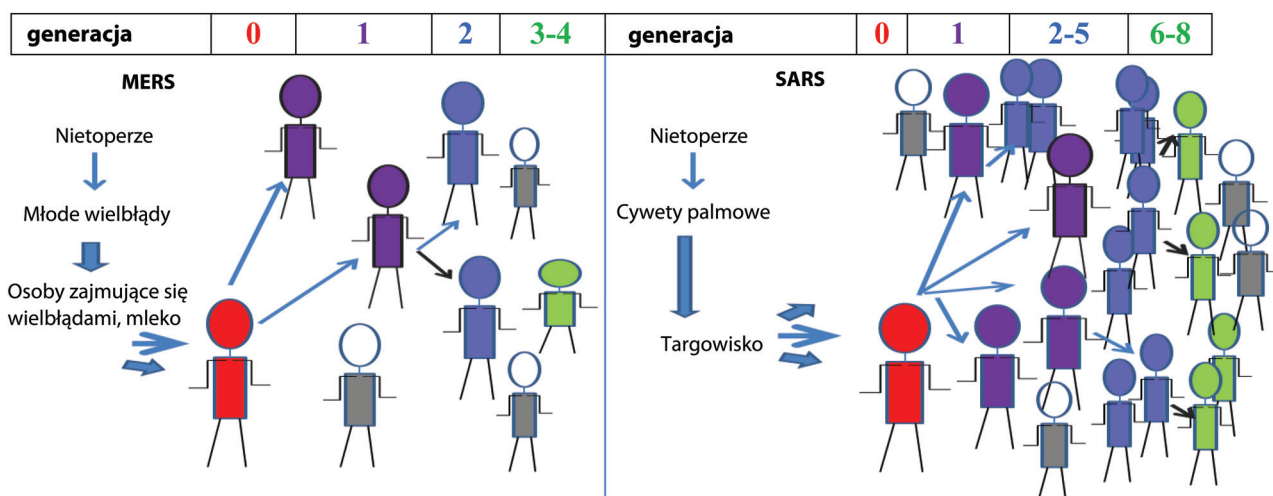
Tabela I
Porównanie epidemiologii oraz objawów w zakażeniach koronawirusami SARS i MERS

Cecha	SARS	MERS
Po raz pierwszy opisany	XI.2002	IX.2012
Występowanie zachorowań	> 80% Chiny; ogółem 29 krajów na całym świecie	> 80% Płw. Arabski, głównie Arabia Saudyjska; ogółem 27 krajów
Wiek pacjentów (lata)	93% dorośli zakres 1–91, mediana = 40	98% dorośli zakres 1–99; mediana = 48
Płeć chorych M:K	43 : 57	64,5 : 35,5
Okres inkubacji	zakres 2–14 dni; śr. 4,6 dnia;	zakres 2–15 dni; śr. 5,2 dnia;
Umieralność ogółem	9,6%	39%
Czas od objawów do zgonu – mediana (dni)	21,0–23,7	12,0
Czas od objawów do hospitalizacji (dni)	2–8	0–16
Częstość zakażeń chorych z innymi obciążeniami	10–30%	60–80%
Częstość zakażeń wtórnych wśród pracowników opieki medycznej	21%	13%
Objawy (%) – odsetek osób zakażonych zgłaszających objawy		
Gorączka > 38°C	55–100	98
Dreszcze	15–73	55–87
Kaszel nieproduktywny	62–100	63–83
Krwiotłucie	0–1	0–17
Ból głowy	2–56	0–11
Ból mięśni	5–61	14–32
Krótki oddech	1–40	48–74
Ból gardła	3–30	14–17
Katar	2–24	0–10
Biegunka	12–50	2–26
Wymioty	1–35	0–21
Mdłości	20–35	0–21
Uszkodzenie nerek	brak danych	55
ARDS	u ok. 20%	u ok. 80%
Leczenie respiratorem	14–30%	80%
Średni czas do wentylacji (dni)	11	7
Przebieg	typowy dwufazowy	od asymptomatycznych do ARDS
Towarzyszące obciążenia (%)	Ogółem u ok. 10–30%	Ogółem u ok. 60–75%
Cukrzyca	24	10
Choroby nerek	2–6	13
Choroby serca	10	7,5
Nowotwór	3	2
Nadciśnienie	19	34
Otyłość	brak danych	17
Nikotyzm	17	23
Wirusowe zapalenie wątroby	27	brak danych

Na podstawie: [2, 3, 10, 12, 15, 20, 23]

wirusem MERS dalej niż do 4 generacji (pacjent z pierwotnym zakażeniem traktowany jest jako generacja 0). W większości przypadków zakażenia MERS obserwowano do 2 generacji. Natomiast zakażenia SARS szerzyły się znacznie dalej – aż do 8 generacji, zaś najczęściej do 5 generacji (ryc. 4).

Ponadto w ogniskach zakażeń szpitalnych wywołanych przez MERS-HCoV w Południowej Korei (186 przypadków) oraz w Al-Hasa (24 chorych) dominowały zakażenia innych pacjentów przebywających w tym samym szpitalu/oddziale, odpowiednio 62,3% i 83,3%. Tak wysoki udział osób hospitalizowanych



Ryc. 4. Schemat transmisji zakażenia koronawirusem SARS i MERS – porównanie

Objaśnienia: czerwona sylwetka człowieka – pierwotne zakażenie (pacjent 0); sylwetka fioletowa – zakażenie wtórne (generacja 1); sylwetka niebieska – generacja 2 i kolejne generacje na ogół obserwowane; sylwetka zielona – zakażenie kolejnych osób – generacje rzadko obserwowane; sylwetka szara – osoby niezakażone.

z powodu innych schorzeń, jest prawdopodobnie przyczyną wysokiej śmiertelności w tych ogniskach: w Południowej Korei – 20,0 %, a w Al-Hasa – aż 65,0%. Pracownicy opieki medycznej stanowili w tych szpitalnych ogniskach MERS od 8,3 do 13,5%. Natomiast w ogniskach SARS w szpitalach w Singapurze (74 osób), Toronto (216 chorych) i Wietnamie (63) zakażeniom ulegali przede wszystkim pracownicy opieki medycznej oraz osoby odwiedzające chorych. Szczególnie wysoki odsetek wtórnych przypadków SARS w tych ogniskach obserwowano wśród pracowników, odpowiednio: 41,0%; 42,6% oraz 59,0% [4, 6, 25].

Tak szerokie szerzenie się zakażenia związane jest prawdopodobnie ze zjawiskiem tzw. super-spreading. W ten sposób określa się zdolność szerzenia się zakażenia bezpośrednio od jednego pacjenta (tzw.0) na wiele osób. Jako miarę podaje się często Indeks R_0 – czyli średnią liczbę osób zakażonych przez jedną osobę (index reproduction number). W ognisku szpitalnym MERS w Płd. Korei wyniósł on 30, natomiast w ognisku SARS w Singapurze – 22 [6].

W ognisku MERS w szpitalu w Korei Płd. stwierdzono zjawisko „super-spreading” u 2 pacjentów. Pierwszy pacjent (pacjent 0) zakażył 30 osób, a kolejny pacjent spośród tych 30-tu (pacjent generacji 1) – przekazał zakażenie wirusem MERS aż 80 osobom. Zjawisko to obserwowane było w zakażeniach MERS jedynie w ogniskach w szpitalu. Natomiast w zakażeniach wirusem SARS „super-spreading” obserwowano zarówno w środowisku szpitalnym, jak i poza nim [20, 22, 25]. Być może różnice te związane są z charakterystyką osób zakażonych tymi wirusami.

Szerzenie się zakażeń w szpitalu zależy od wielu czynników: właściwości danego wirusa, indywidualnych właściwości pacjentów takich jak wydalanie wirusa,

a także zastosowanych procedur medycznych, typu kontaktu, zagęszczenia pacjentów, zwyczajów itp. Istotne znaczenie mają procedury obowiązujące w szpitalu i opracowane w celu zapobiegania szerzenia się zakażeń, włączając w to: dostępność środków dezynfekcyjnych i środków ochrony osobistej, filtry w systemie wentylacji, podciśnienie w izolacie, reżim odwiedzin itp.

Dane z ognisk szpitalnych wskazują na wysoki potencjał epidemiczny obu tych koronawirusów, szczególnie w środowisku szpitalnym, mimo różnych dominujących grup wśród tzw. wtórnych zakażeń. Konieczne jest więc stosowanie rygorystycznych zasad higieny w celu przecięcia dróg szerzenia się tych zakażeń.

8. Podsumowanie

Pandemiczne koronawirusy człowieka: MERS-CoV i SARS-CoV zostały opisane dopiero w XXI wieku. Mimo, że wirusy te oraz zachorowania przez nie wywołane wykazują szereg podobieństw, to wykazano szereg różnic w strukturze genomu, mechanizmach zjadliwości i chorobotwórczości, obserwowanych objawów, a także dróg szerzenia się zakażeń itp. Najważniejszą, z punktu widzenia człowieka, jest różnica dotycząca stopnia utrwalenia przekazywania zakażeń na drodze człowiek-człowiek. Wirus MERS wykazuje znacznie niższą niż wirus SARS zdolność do wywoływania zakażeń powyżej 3 generacji w łańcuchu zakażeń. Jednak epidemia wywołana przez HCoV-SARS wygasła po ok. 2 latach, natomiast zachorowania wywołane przez koronawirusa MERS nadal występują – począwszy od 2012 r. W czasie 5 lat występowania zakażeń wirusem MERS obserwowano istotne zmiany w liczbie i kategorii zgłaszanych zachorowań. Związane jest to

z rozwojem naszej wiedzy nt. biologii wirusa HCoV-MERS, metod rozpoznawania i zapobiegania zakażeniom, możliwości terapeutycznych itp. Ponadto, występowanie zakażeń bezobjawowych lub skąpo-objawowych, krążenie wirusa MERS w bliskim otoczeniu człowieka (wielbłądy) oraz aktywność różnych koronawirusów wśród tych zwierząt powoduje, że prawdopodobieństwo całkowitego wygaśnięcia epidemii MERS jest obecnie niewielkie. Należy także monitorować sytuację epidemiczną w celu wykrycia ewentualnego nowego wariantu wirusa HCoV-MERS (np. o utrwalonej zdolności transmisji zakażenia na drodze człowiek-człowiek) lub nowego pandemicznego koronawirusa.

Piśmiennictwo

1. Abramczuk E., Pancer K., Gut W., Litwińska B.: Niepandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka i diagnostyka. *Post. Mikrobiol.* **56**, 205–213 (2017)
2. Alsahafi A.J., Cheng A.C.: The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015. *Int. J. Infect. Dis.* **45**, 1–4 (2016)
3. Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Al-Rabeeh A.A., Al-Rabiah F.A., Al-Hajjar S., Al-Barrak A., Flemman H., Al-Nassir W.N.: Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 752–61 (2013)
4. Assiri A., Memish Z.A. i wsp.: Hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N. Engl. J. Med.* **369**, 407–416 (2013)
5. Chan R.W.Y., Peiris J.S.M. i wsp.: Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human *ex vivo* respiratory organ cultures. *J. Virol.* **87**, 6604–6614 (2013)
6. Chowell G., Abdirizak F., Lee S., Lee J., Jung E., Nishiura H., Viboud C.: Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med.* **13**, 210–222 (2015)
7. Corman V.M., Memish Z.A. i wsp.: Viral shedding and antibody response in 37 patients with MERS-coronavirus infection. *Clin. Infect. Dis.* **62**, 477–483 (2016)
8. Ding Y., Jiang S. i wsp.: Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* **203**, 622–630 (2004)
9. van Doremalen N., Bushmaker T., Munster V.J.: Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *EuroSurveill.* **18**(38): pii=20590 (2013)
10. Drosten C., Wendtner C.M.: Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 745–51 (2013)
10. European Centre for Disease Prevention and Control: ECDC Communicable Disease Threats Report, 26 week, 25 June–1 July 2017, <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable-disease-threats-report-01-jul-2017.pdf> (5.07.2017)
11. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallet D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, Stewart A. Critically ill patients with SARS. *JAMA*, **290**, 367–373 (2003)
12. Gralinski L.E., Baric R.S.: Molecular pathology of emerging coronavirus infections *J. Pathol.* **235**, 185–195 (2015)
13. Horby P.: New data on clinical features, incubation period, and case fatality rate of SARS in Hong Kong and Canada. *Euro Surveill.* **7**(19):pii=2223. (2003)
14. Hui D.S., Memish Z.A., Zumla A.: Severe acute respiratory syndrome vs. the Middle East respiratory syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **20**, 233–241 (2014)
15. Lau S.K.P., Lau C.C.Y., Chan K.H., Li C.P.Y., Chen H., Jin D.Y., Chan J.F.W., Woo P.C.Y., Yuen K.Y.: Delayed induction of pro-inflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol.* **94**, 2679–2690 (2013)
16. Lokugamage K.G., Narayanan K., Nakagawa K., Terasaki K., Ramirez S.I., Tseng C.K., Makino S.: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp1 inhibits host gene expression by selectively targeting mRNAs transcribed in the nucleus while sparing mRNAs of cytoplasmic origin. *J. Virol.* **89**, 10970–10981 (2015)
17. Lu G., Wang Q., Gao G.F.: Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.* **23**, 468–478 (2015)
18. Lui P.Y., Wong L.Y.R., Fung C.L., Siu K.L., Yeung M.L., Yuen K.S., Chan C.P., Woo P.C.Y., Yuen K.Y., Jin D.Y.: Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerg. Microbes. Infect.* **5**, e39 (2016)
19. Liu S., Chan T.C., Chu Y.T., Wu J.T.S., Geng X., Zhao N., Cheng W., Chen E., King C.C.: Comparative epidemiology of human infections with Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses among healthcare personnel. *Plos One*, **11**: e0149988 (2016)
20. Mackay I.M., Arden K.E.: MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol. J.* **12**, 222 DOI 10.1186/s12985-015-0439-5 (2015)
21. Nam H.S., Park J.W., Ki M., Yeon M.Y., Kim J., Kim S.W.: High fatality rates and associated factors in two hospital outbreaks of MERS in Daejeon, the Republic of Korea. *Int. J. Infect. Dis.* **58**, 37–42 (2017)
22. Poutanen S.M., McGeer A.J. i wsp.: Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1995–2005 (2003)
23. Sabir J.S.M., Guan Y. i wsp.: Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science*, **351**, 81–84 (2016)
24. Svoboda T., Glazier R.H.: Public health measures to control the spread of the Severe Acute Respiratory Syndrome during the outbreak in Toronto. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2352–2361 (2004)
25. Wong L.Y., Lui P.Y., Jin D.Y.: A molecular arms race between host innate antiviral response and emerging human coronaviruses. *Virol. Sin.* **31**, 12–23 (2016)
26. World Health Organization: Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (28.06.2017)
27. Vijay R., Perlma S.: Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Curr. Opin. Virol.* **16**, 70–76 (2016)