



Okužbe s koronavirusi pri živalih in človeku

Ivan Toplak

Študijsko gradivo pri predmetu Epizootiologija

Ljubljana, 2015



Klasifikacija koronavirusov

- Družina *Coronaviridae*:

Znotraj družine so virusi razvrščeni v dve poddružini:

Coronavirinae

Torovirinae



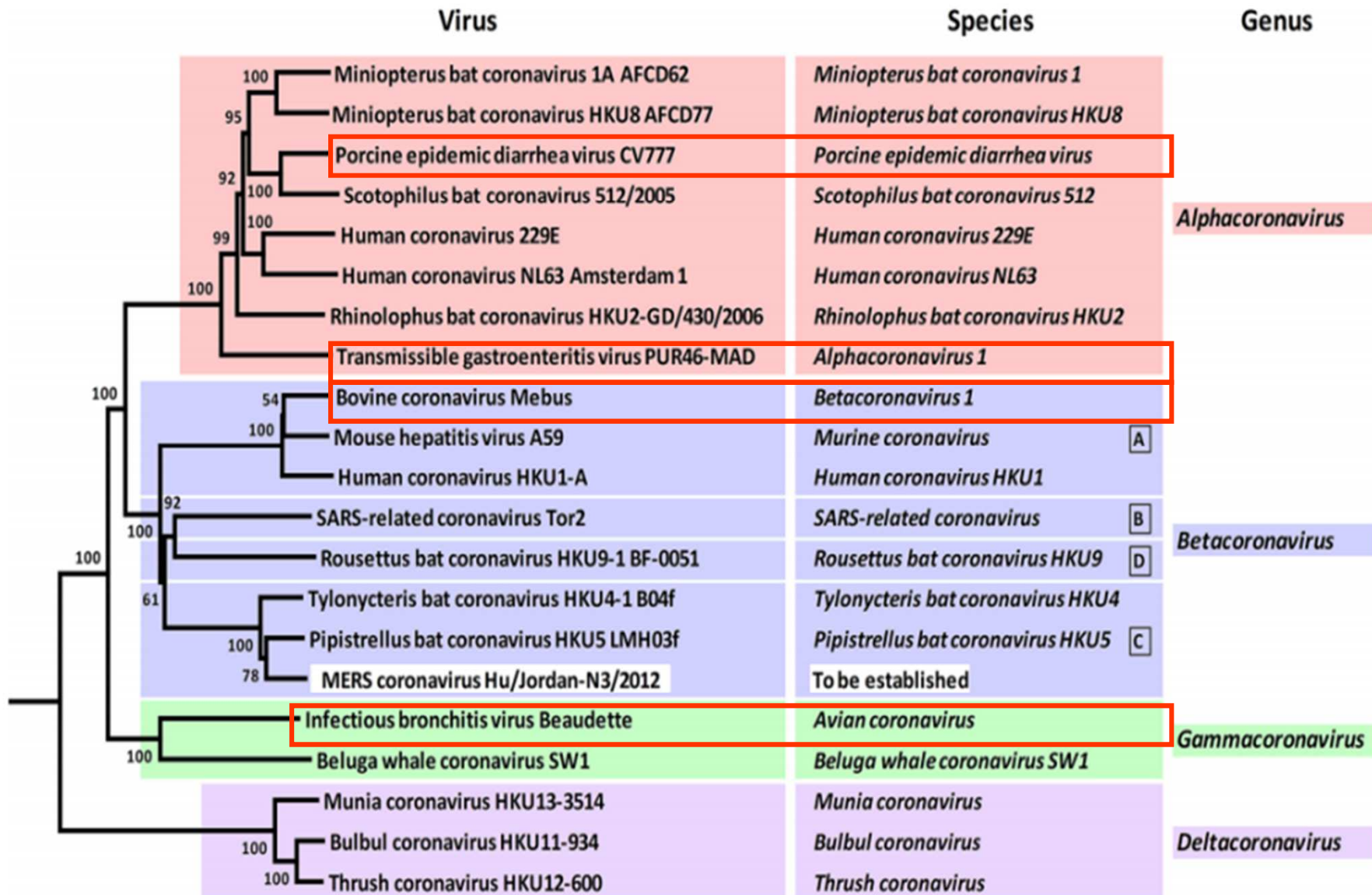
- Viruse iz poddružine *Coronavirinae* razvrščamo v štiri rodove:

alfa, beta, gama in delta.

Koronavirusi so razširjeni po celem svetu in primarno prizadenejo zgornje dihalne poti in/ali gastrointestinalni trakt sesalcev in ptičev.

- Koronaviruse so v zadnjih letih ugotovili pri številnih vrstah netopirjev in vrstah prostoživečih živali. Ni še popolnoma pojasnjeno, katere vrste živali so lahko rezervoarji koronavirusov.

Alfa, beta, gama, delta koronavirusi

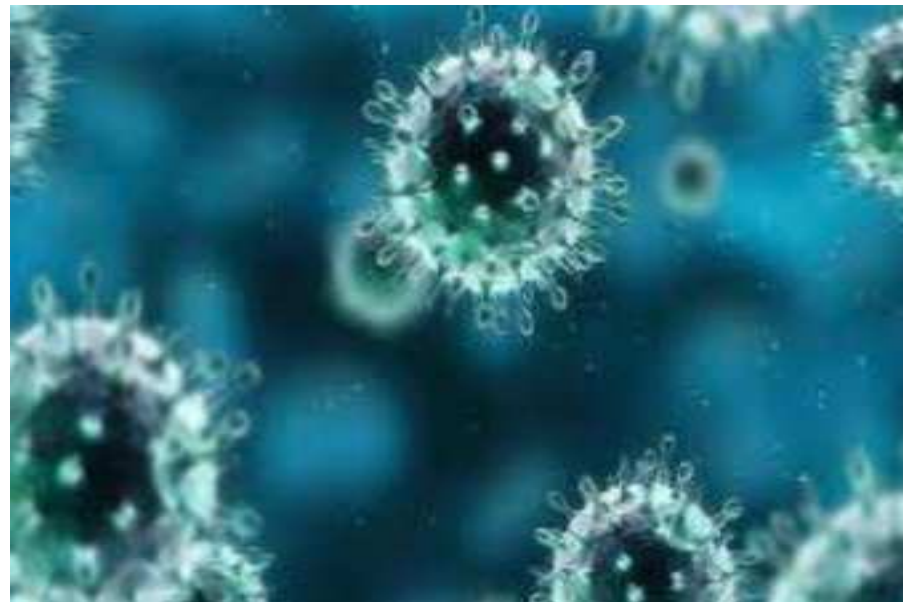
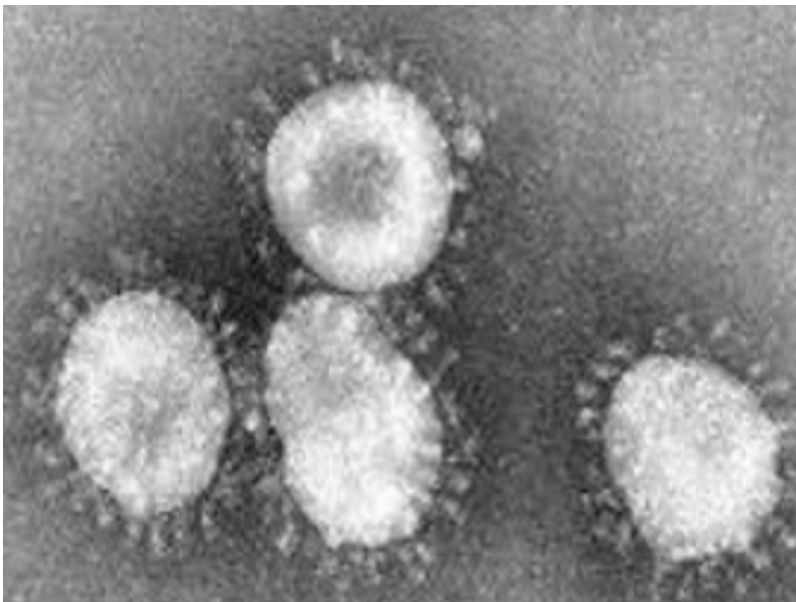


Koronavirusi, povzročitelji bolezni pri domačih živalih in *ljudeh*

Ime virusa	Kratica za virus	Gostitelj	Primarno mesto okužbe		
			Respiratorna oblika	Enterična oblika	drugo
Virus vnetja želodca in črevesja	TGE	prašič	(x)	X	
Prašičji respiratorni koronavirus	PRCV	prašič	X		
Virus prašičje epidemične diareje	PEDV	prašič		X	
Prašičji delta koronavirus	SDCV	prašič		X	
Virus kužnega peritonitisa mačk	FIPV	mačka	X	X	sistemske
Koronavirus psov	CCov			X	CŽS, sistemske
Hemaglutinacijski virus prašičjega encefalitisa	HEV	prašič			CŽS
Goveji koronavirus	BCoV	govedo	X	X	
Virus kužnega bronhitisa perutnine	IBV	piščanci	X	X	ledvice, jajcevod
Koronavirus puranov	TCoV	purani		X	
<i>Humani koronavirus 229E</i>	<i>HCoV-229E</i>	človek	X		
<i>Humani koronavirus OC43</i>	<i>HCoV-OC43</i>	človek	X	??	
<i>Sindrom akutne respiratorne stiske</i>	<i>SARS</i>	človek	X	X	
<i>Bližnjevzhodni respiratorni sindrom</i>	<i>MERS</i>	človek	X		

Značilnosti virusov iz družine *Coronaviridae*

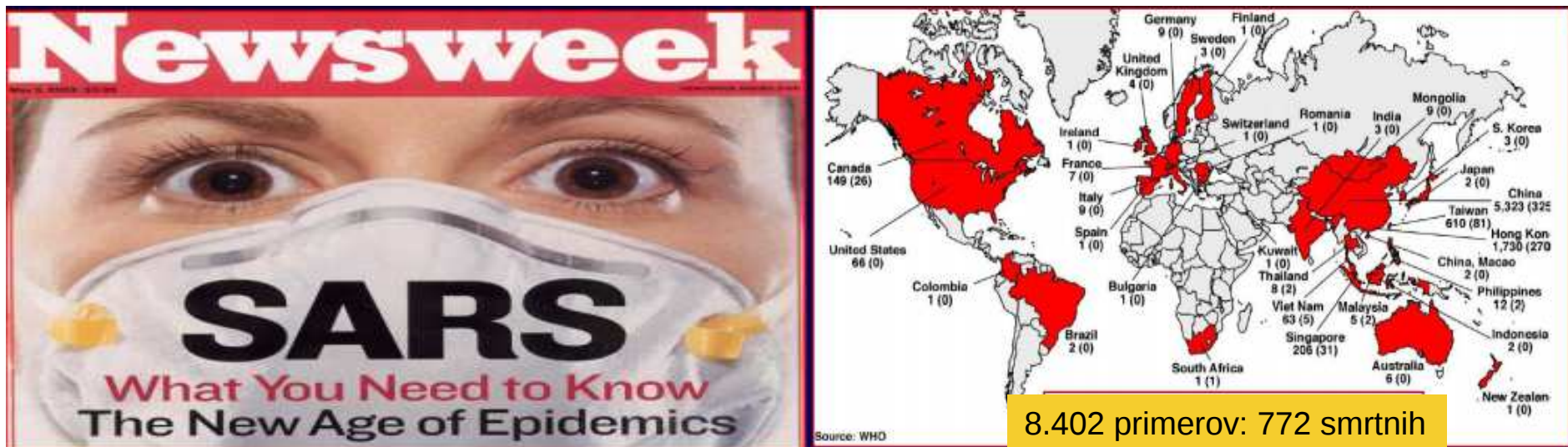
- Virus je sferične pleomorfne oblike, z značilnimi podaljški - peplomerami, ki jih tvori protein S na površini viriona.
- Koronavirusi so veliki od 120 do 200 nm.
- Virus ima pozitivno polarno enojnovijačno RNA, ki jo obdaja nukleokapsida.
- Pod elektronskim mikroskopom dajejo izrastki proteina S videz krone, zato so po tej značilnosti dobili ime - koronavirusi.
- Po prvem pojavu se koronavirusi se zelo hitro širijo.
- Za okužbo je potrebna zelo nizka doza virusa.
- Občasno, vendar ne pogosto, se lahko posamezni sevi koronavirusov iz živali prenesejo na človeka (primer betakoronavirusov: BCoV, SARS, MERS).



Okužbe s koronavirusi pri ljudeh

- Pomemben odstotek obolenj dihal pri odraslih ljudeh in otroci povzročajo tri vrste koronavirusov pri ljudeh (229E, OC43 in HKU1). Ti virusi so endemično prisotni po celem svetu in jih pogosto ugotavljajo pri prehladih, skupaj z drugimi respiratornimi patogeni.
- Najbolj poznana humana koronavirusa, ki sta povzročila pandemijo in velik preplah pri ljudeh sta SARS (prvič ugotovljen leta 2002) in MERS (prvič ugotovljen leta 2012), ki povzročata okužbe zgornjih in spodnjih dihalnih poti, SARS povzroča tudi gastroenteritise.
- Pri človeku je tako poznanih je več genetsko različnih vrst koronavirusov:
 - Humani koronavirus HKU1
 - Humani koronavirus 229E
 - Humani koronavirus OC43
 - SARS CoV (prvi pojav leta 2002)
 - MERS-CoV (prvi pojav leta 2012)

SARS – prva za pandemija v 21. stoletju



- V provinci Guangdong na Kitajskem so od novembra 2002 do februarja 2003 pri ljudeh beležili hude okužbe dihal, ki jih povzročajo koronavirusi (povzročitelji sindroma akutne respiratorne stiske, angl. Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS).
- Pozneje so okužbe zaznali še v Hongkongu, Vietnamu, Singapurju, Kanadi.
- Aprila 2003 je bil identificiran povzročitelj SARS-a, to je nov koronavirus, ki spada med beta koronaviruse.
- Julij 2003: globalno pojavljanje okužb pri ljudeh, zabeleženih 8.402 primerov okužbe, 722 se jih je končalo s smrtjo obolelega človeka.

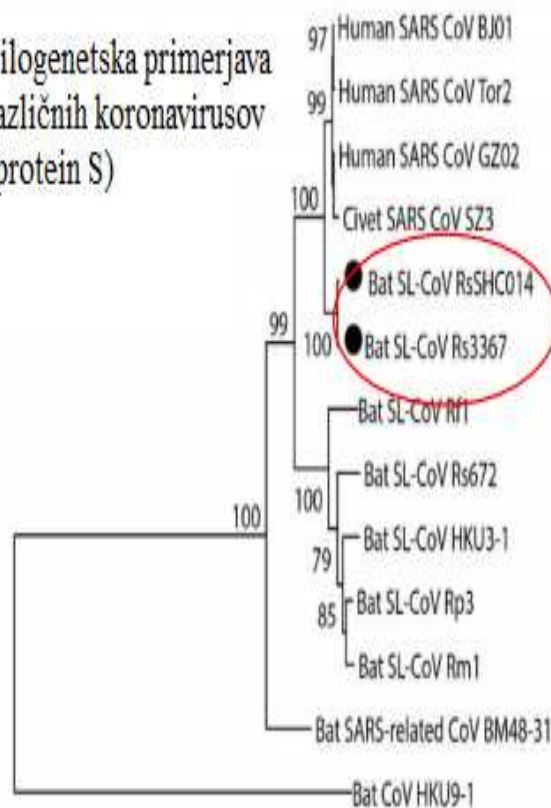
Prenosi virusa SARS

- Virus se prenaša s stikom z okuženega človeka na človeka, tudi na daljše razdalje s potniki, ki prihajajo iz okuženega območja in so bili v stiku z okuženimi.
- Inkubacijska doba traja od 2 do 7 dni.
- Znaki okužbe pri človeku: vneto žrelo, kašelj in hripavost, nenadni pojav visoke vročine, dihalna stiska, bolečine v mišicah, glavobol, vnetje pljuč. Okrog 10 % okužb se pri ljudeh konča s smrtjo.
- Cepivo proti virusu SARS ne obstaja.
- Zdravljenje obolelih je usmerjeno v lajšanje simptomov.
- Preventivni ukrepi: osamitev obolelih pacientov in omejitev stikov z okuženimi območji.
- Maja leta 2005 je Svetovna zdravstvena organizacija objavila, da je SARS pri človeku izkoreninjen.

Koronavirus SARS kot zoonoza ?

- Ni še popolnoma jasno, katera žival je rezervoar virusa SARS: Netopirji?
- Kakšen je pomen domačih mačk, glodavcev, prašičev?
- Gre za enega ali več vrst vmesnih gostiteljev, prostoživečih živali?
- Možni gostitelji virusa SARS, ki pa ne kažejo znakov okužbe: Prisotnost virusa SARS so dokazali pri vrsti mačk cibetovkah, ki jih na jugu Kitajske imajo za hišne ljubljence ali jih gojijo na farmah in uživajo kot delikateso.
- SARS-u podobne viruse so na območjih s pojavljanjem bolezni in tudi drugod ugotovili pri številnih vrstah netopirjev.

Filogenetska primerjava različnih koronavirusov (protein S)



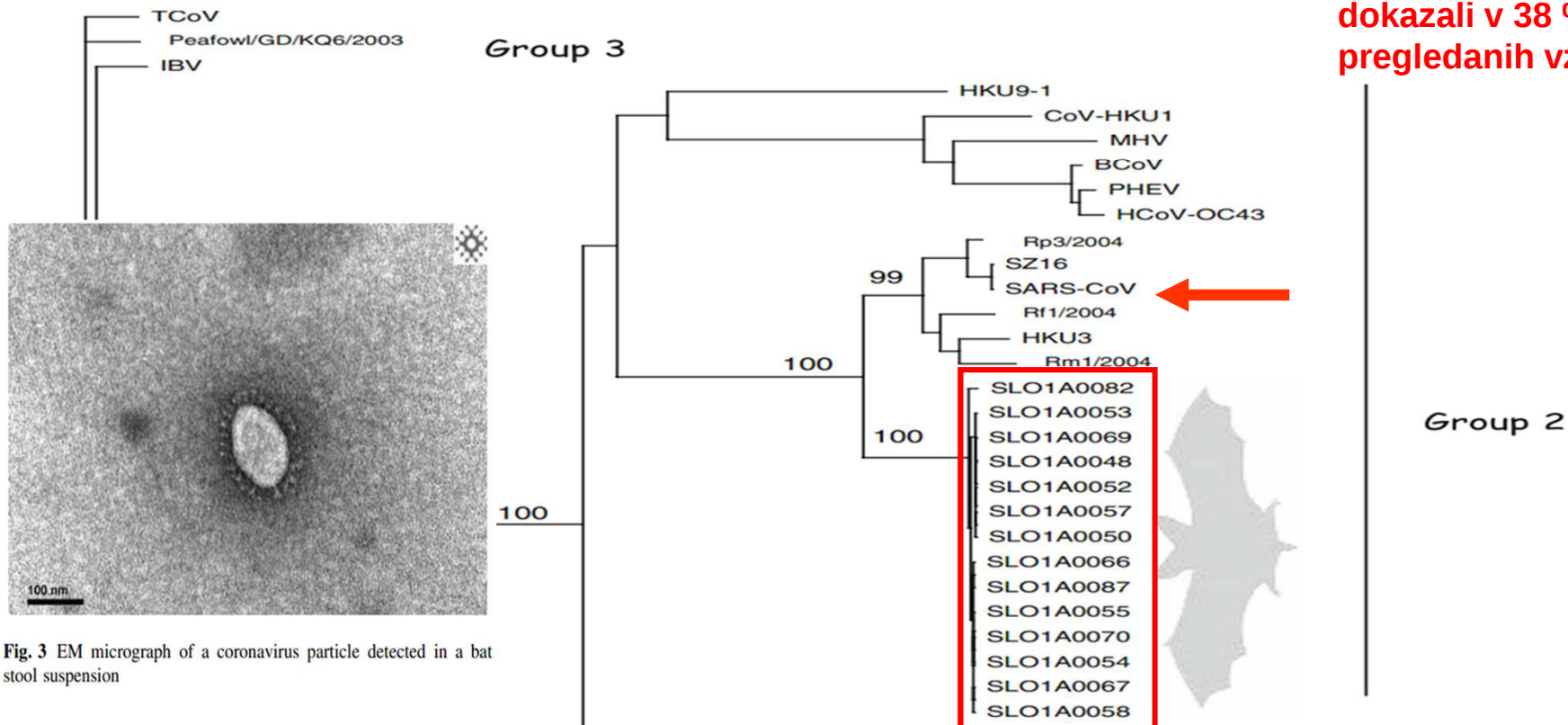
SARS-u podoben virus smo leta 2009 ugotovili pri netopirjih vrste mali podkovnjak tudi v Sloveniji

Arch Virol
DOI 10.1007/s00705-010-0612-5

ORIGINAL ARTICLE

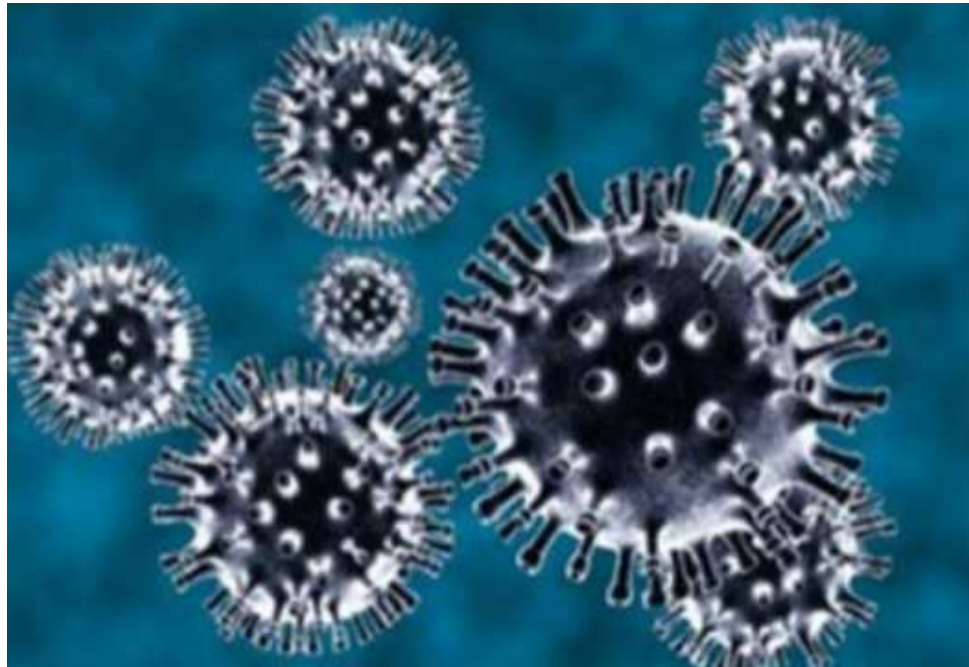
Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia

Danijela Rihtarič · Peter Hostnik · Andrej Steyer ·
Jože Grom · Ivan Toplak



SARS-u podobne
koronaviruse
smo pri vrsti netopirja
mali podkovnjak
dokazali v 38 %
pregledanih vzorcev

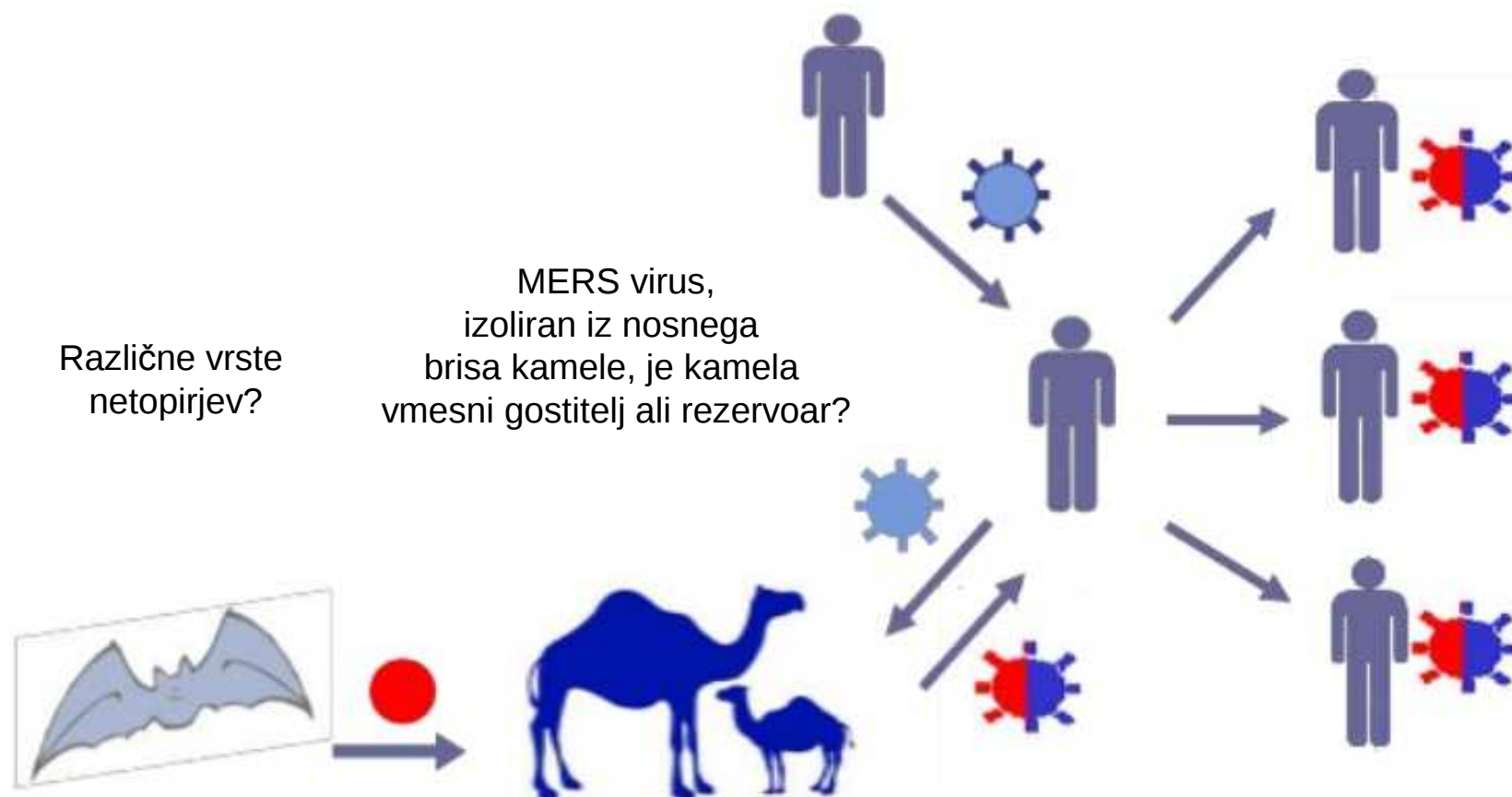
MERS - pojav novega koronavirusa leta 2012 pri ljudeh



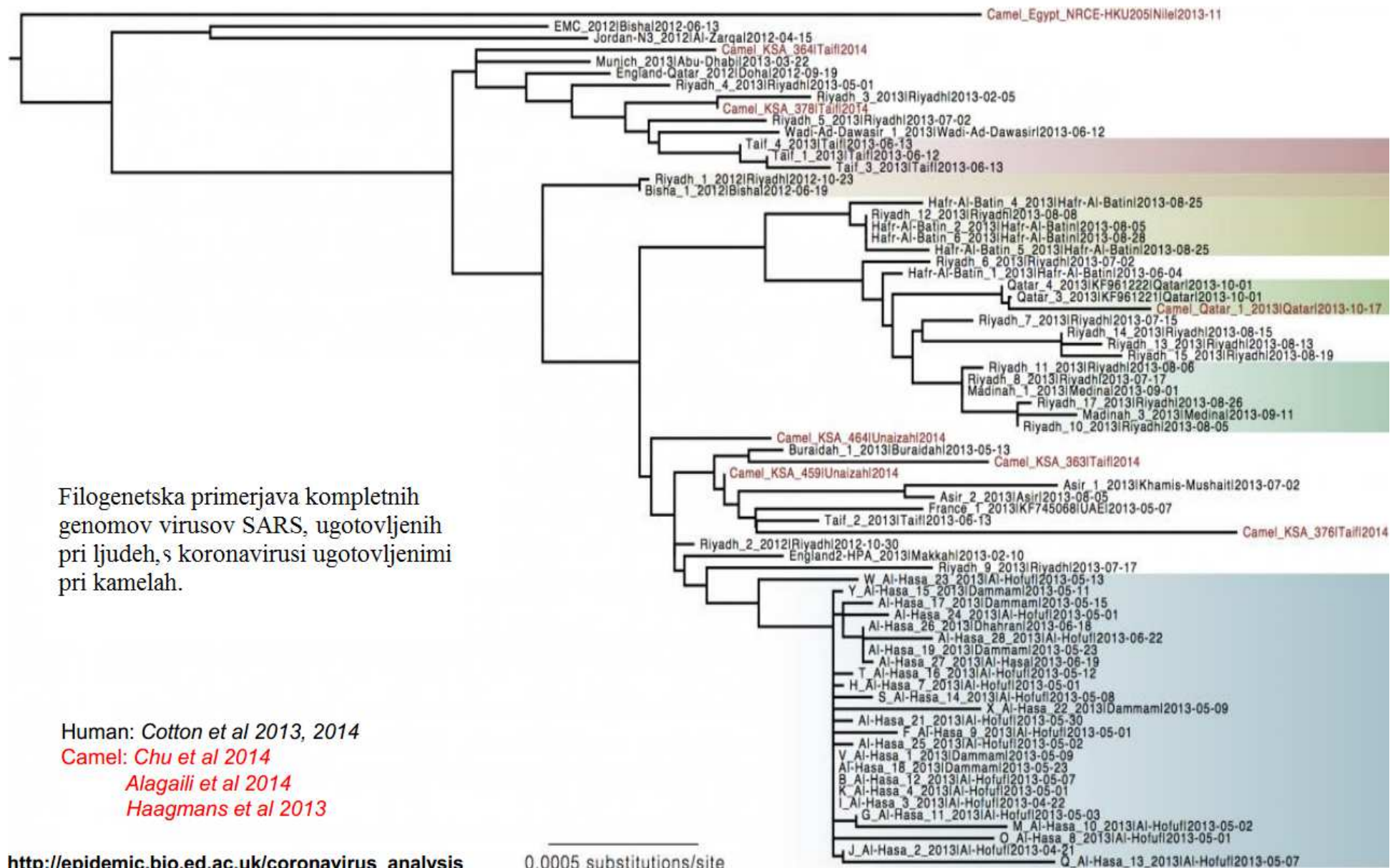
- Aprila 2012 so pri pacientu s pljučnico v Jordaniji ugotovili prisotnost novega beta koronavirusa, ki ga pri človeku še nikoli niso ugotovili. Okužba se je hitro širila po državah bližnjega vzhoda.
- Junija 2012 so z določitvijo zaporedja celotnega genoma potrdili, da nov virus MERS spada med betakoronaviruse.
- Do leta 2015 so virus MERS dokazali v več kot 10 državah pri 184 obolelih, od teh jih je skoraj polovica (80 smrtnih primerov) zaradi okužbe umrlo.
- V letu 2015 je bilo v Južni Koreji zabeleženo največje število pozitivnih primerov okužb z virusom MERS pri ljudeh izven območja držav Bližnjega vzhoda (150 okuženih, 19 smrtnih primerov, 2.300 ljudi v karanteni).

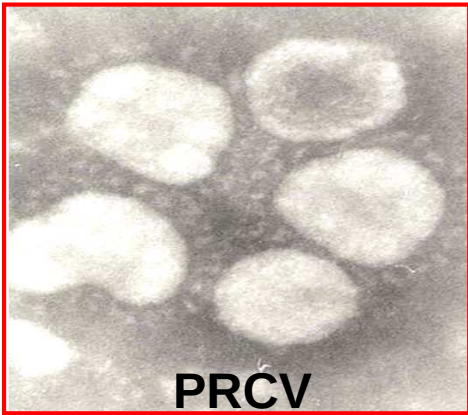
MERS – ni še popolnoma jasno, kdo so rezervoarji virusa in kateri so najpogostejši načini prenosa okužbe

Kako se virus prenaša med ljudmi?

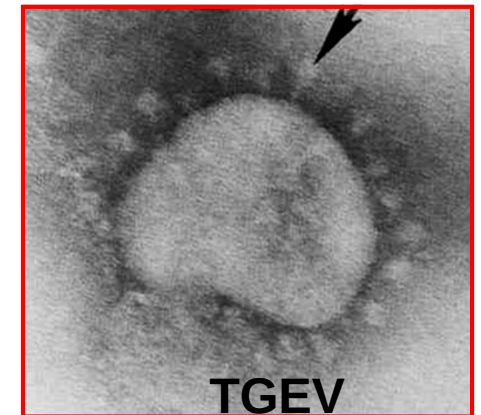


Kamele, kot vmesni člen ali gostitelj virusa MERS?





Koronavirusi pri prašičih



○ Enterične okužbe povzročata:

TGE: virus **T**ransmisibilnega **G**astro**E**nteritisa (prvič ugotovljen leta 1946)

Okužuje vse starostne skupine prašičev, najvišja smrtnost pri pujskih

PED: virus **P**rašičje **E**pidemične **D**iareje (v Evropi, prvič ugotovljen leta 1978)

Epidemija: v populaciji prašičev brez protiteles-visoka smrtnost pri pujskih

Endemično: prisotna na okuženem območju, starejši prašiči od 3 mesecev

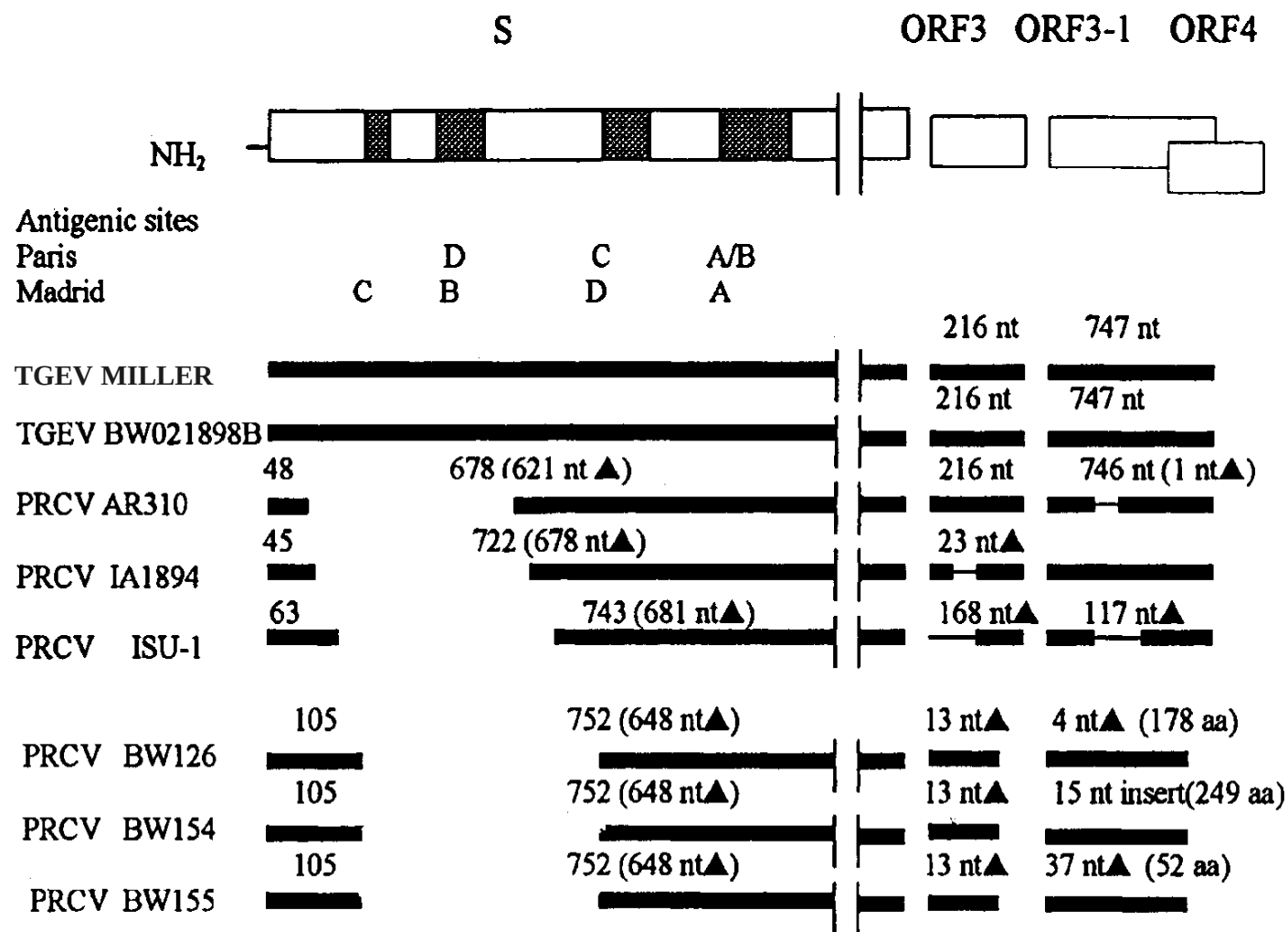
○ Respiratorno obliko okužbe povzroča:

PRCV: **P**rašičji **R**espiratorni **C**oronavirus (v Evropi prvič ugotovljen leta 1986, v ZDA leta 1989)

Mutacija virusa TGE, delecija v S genu (621 – 682 nukleotidov).

Okužuje vse starostne skupine prašičev, klinično blažja respiratorna oblika.

Ugotovljene delecije v S genu in v regiji ORF3/3a, 3-1/3b virusov TGE in pri različnih sevih PRCV



(Kim in sod., 2000)

Okužbe z virusom TGE in PRCV v Sloveniji

- V nekdanji Jugoslaviji je bil virus TGE prvič ugotovljen v Vojvodini leta 1962, v Sloveniji in na Hrvaškem pa leta 1972.
- Okužba z virusom TGE se je leta 1972 pojavila v Sloveniji na eni farmi, leta 1975 pa še na drugi farmi. Na obeh farmah so dokazali prisotnost virusa in specifičnih protiteles proti virusu TGE.
- Bolezen so izkoreninili s prekužitvijo vseh plemenskih svinj in merjascev z hlevskim cepivom, ki so ga pripravili iz suspenzije črevesja akutno bolnih pujskov okuženih z virusom TGE iz iste reje.
- Leta 1987 se je v karanteni pojavil nov koronavirus – PRCV. V nekaj letih se je populacija prašičev prekužila s tem virusom. Zaradi sorodnosti teh dveh virusov, pride do navzkrižne zaščite živali, kar je verjetno vplivalo na to, da se okužbe z virusom TGE niso več pojavljale.

Pojavljanje virusov PED

- Viruse PED so v Evropi prvič ugotovili leta 1971 (v Veliki Britaniji), potem pa le še občasno po svetu, v Nemčiji, Franciji, Belgiji (1994), na Madžarskem (1996), v Italiji (2008), na Kitajskem (2005-2008, 2011), v Južni Koreji, na Tajskem in v Vietnamu (2010).
- Svet je znova postal pozoren na virus PED leta 2013, ko so iz ZDA poročali o številnih PED pozitivnih rejah prašičev, z visoko smrtnostjo pri sesnih pujskih. Virus PED se je v kratkem časovnem obdobju raznesel na veliko število različnih rej, o bolezni pa so poročali tudi iz Južne Koreje, Tajvana, Mehike, Peruja, Kanade, Kolumbije.
- V Evropi so virus PED med 2014 in 2015 prvič dokazali v Nemčiji, potem pa še v Franciji, Avstriji in Belgiji.
- Virus PED smo prvič dokazali v Sloveniji v dveh rejah prašičev, v začetku leta 2015.

Hitro širjenje virusa PED v letu 2013 v ZDA

- Patologija: virus PED je visoko patogen predvsem za sesne pujske, povzroča skoraj 100 % smrtnost do starosti 3 tednov, pri odstavljenih je smrtnost nižja, pri pitancih in plemenskih prašičih pa se okužba kaže v ekonomskih izgubah zaradi zmanjšanega prirasta.
- Hitro širjenje okužbe, inkubacijska doba je 24 ur.
- Virus uničuje enterocite tankega črevesja, kar povzroči hudo drisko in dehidracijo.
- Po petih tednih se stanje v reji izboljša zaradi pridobljene imunosti.



Ugotovljeni najmanj trije različni virusi PED v ZDA

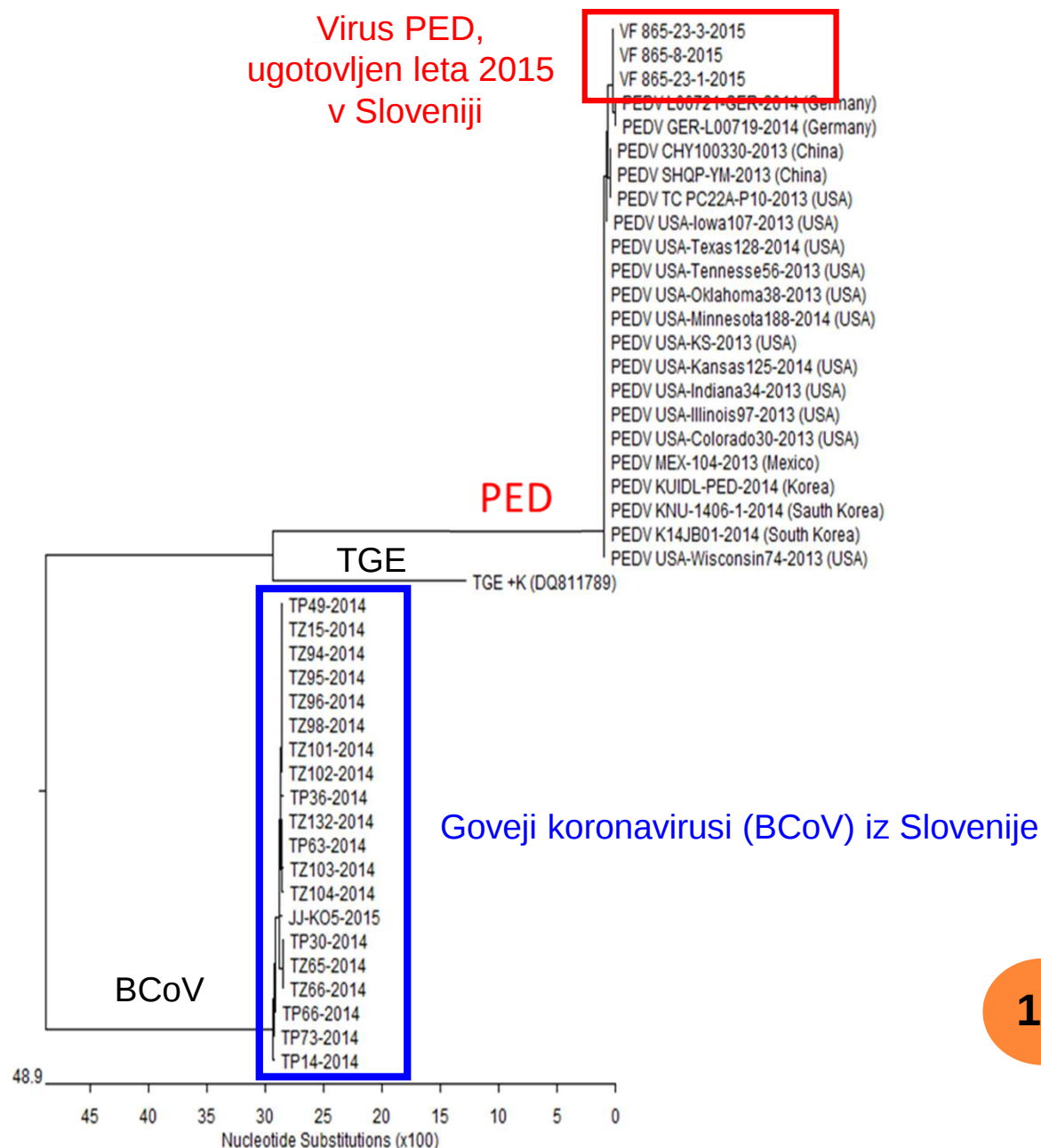
- 1. Virulentni sev PED (alfa koronavirus): se pojavlja v ZDA od aprila 2013 naprej in povzroča hudo obliko driske z visoko smrtnostjo pri pujskih.
- 2. Sev S INDEL je varianta virusa PED (alfa koronavirus), ki se v ZDA pojavlja od februarja 2014 (junija 2013), v S genu so pri njem ugotovili insercije in delecije, kaže pa se z milejšo obliko driske in nižjo smrtnostjo pri pujskih. Ni še jasno, ali je sev S INDEL nastal iz virulentnega seva PED ali se je od druge vnesel v ZDA?
- 3. V rejah prašičev z drisko so februarja 2014 ugotovili še tretji sev, nov prašičji delta korona virus (SDCV), ki povzroča podobne znake obolenja kot PEDV in TGE, vendar z manj izraženimi kliničnimi znaki in nižjo smrtnostjo pri pujskih.

Delta koronaviruse so pri prašičih že predhodno ugotovili, kot seve HKU15 v letu 2012, v glavnem pa pri pticah in leopardih.

Ni še jasno kdo so rezevoarji: za alfakoronaviruse: netopirji ?
za deltakoronaviruse: ptice ?

Prvi dokaz okužbe prašičev z virusom PED v Sloveniji

- Ugotovljen sev virusa PED v Sloveniji je najbližje sevu, ki so ga v letu 2014 ugotovili v Nemčiji (99,7-100%).
- Sev iz Slovenije kaže 99,2-99,7% identičnost s sevi iz ZDA, Kitajske Južne Koreje, Mehike, kar potrjuje, da smo isti sev virusa (S INDEL), ki od 2013 naprej kroži na več kontinentih dokazali tudi pri nas.
- Genetska sorodnost med virusom PED in TGE je le 66,4 %, med PED in BCoV pa manj kot 50 %.



Štiri različne klinične slike pri koronavirusnih okužbah goveda (BCoV)



Enterične okužbe:

Driska pri teletih

Driska, dehidracija

✱ atrofija vilov črevesja



Zimska driska

Vodena driska + okužba
zgornjega respiratornega trakta

✱ atrofija vilov črevesja



Respiratorna okužba:

Respiratorno obolenje telet

Goveji respiratorni

bolezenski kompleks (angl. shipping fever) prizadeti so pitanci

✱ kašljanje, izcedek iz nosu in oči, pljučnica

Prizadeta starostna skupina:

Od rojstva do starosti 4 tednov

Od 6 meseca starosti naprej

Od 2 tednov do 6 mesecev starosti

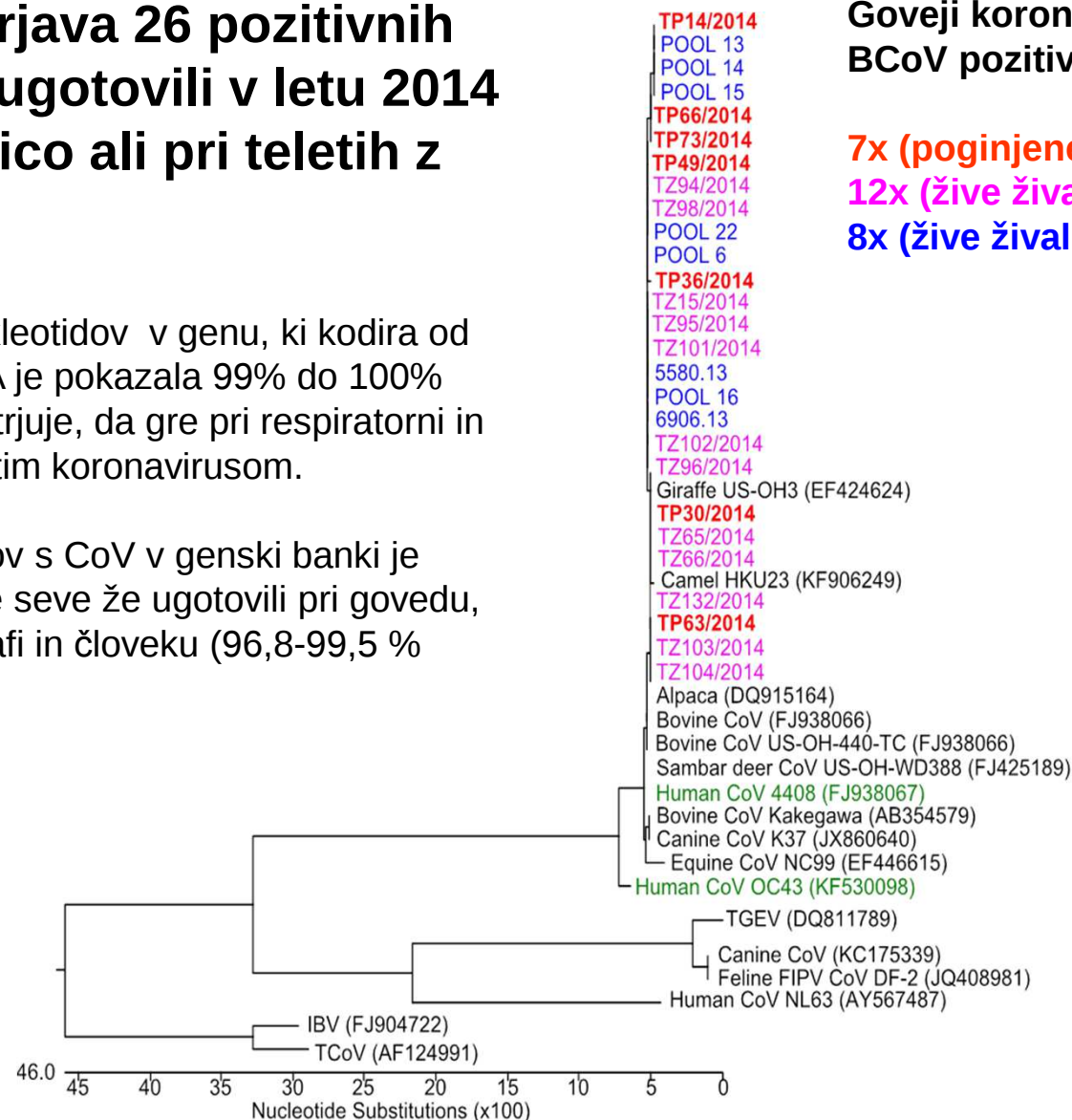
Sevi BCoV spadajo v en serotip, BCoV so respiratorno-enterični patogeni. Točkovne mutacije v S genu imajo za posledico različno klinično pojavljanje pri govedu: BCoV-Enterično ali BCoV-Respiratorno obliko bolezni.

Dokaz in prva tipizacija koronavirusov pri govedu v Sloveniji

Filogenetska primerjava 26 pozitivnih vzorcev, ki smo jih ugotovili v letu 2014 pri govedu s pljučnico ali pri teletih z drisko.

Primerjava zaporedja 411 nukleotidov v genu, ki kodira od RNA odvisno polimerazo RNA je pokazala 99% do 100% identičnost med seboj, kar potrjuje, da gre pri respiratorni in enterični obliki za okužbo z istim koronavirusom.

Primerjava ugotovljenih virusov s CoV v genski banki je pokazala, da so zelo podobne seve že ugotovili pri govedu, psu, konju, alpaki, kameli, žirafi in človeku (96,8-99,5 % identičnost nukleotidov).



Goveji koronavirusi,
BCoV pozitivni vzorci pri govedu:

7x (poginjene živali) - pljučnica
12x (žive živali) - pljučnica
8x (žive živali) - driska

Katere organske sistem okužujejo koronavirusi

Vrsta živali	Prašič				Govedo	
Virus	TGEV-V virulenten	TGEV-A (cepivo)	PRCV	PEDV	BCoV- Enterična	BCoV- Respiratorna
Zgornji respiratorni trakt	+	++	++	-	+	++
Spodnji respiratorni trakt	+/-	+	+++	-	+	+++
Črevesje	+++	+	+/-	++ (kolon)	++ (kolon)	++ (kolon)
Spremembe v genu, ki kodira protein S	ni spre- membe gena	Točkovne mutacije ^a (nt 214 in 655)	Delecije (621-682 nt)	Insercije in delecije	Točkovne mutacije ^b (spremembe 42 ak na 38 mestih)	

^aBallesteros in sod., 1997

^bHasoksuz in sod., 2002

Primerjava znakov okužbe PRCV in BCoV: respiratorna koronavirusa pri prašiču in govedu

	<u>PRCV</u>	<u>BCoV-R</u>
<u>Klinični znaki:</u>	kašelj ± izcedek iz nosu in oči + povišana temperatura ± pljučnica	kašelj izcedek iz nosu in oči + povišana temperatura ± pljučnica
<u>Okužene celice:</u>	nosnica, sapnik alveoli, brohiji alveolarni makrofagi	nosne školjke sapnik bronhiji, alveoli
<u>Lezije/ patologija:</u>	intersticijska pljučnica	intersticijski emfizem bronhiolitis, alveolitis
<u>Čas izločanja:</u>		
nosni izcedek	3-10 dni	5-10 dni (17 dni)
iztrebki	različno, od 0 do nekaj dni	4-8 dni (17 dni)

Kateri faktorji vplivajo na poslabšanje respiratorne okužbe in na širjenje virusa

○ 1. Aerosol:

- Višji titer virusa, dolgotrajnejše izločanje in hujša respiratorna oblika bolezni.

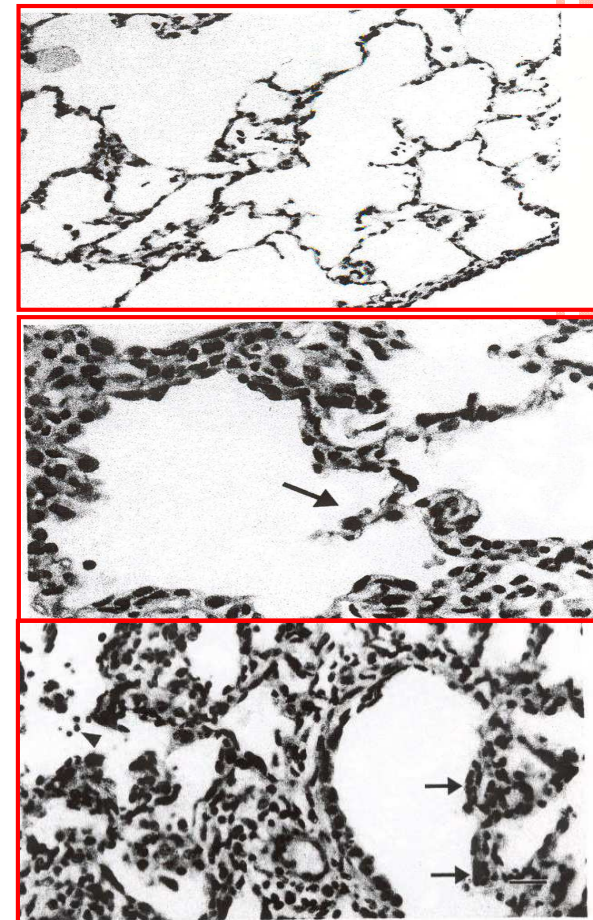
○ 2. Doza:

- Višja doza = višji titer, dolgotrajnejše izločanje.
- Eksperimentalno okužen prašič z $10^{8.5}$ TCID₅₀ dobi močnejšo pljučnico, smrtnost je višja, kot pri prašičih, ki so z njim v stiku.

○ 3. Sočasna okužba z drugimi respiratornimi patogeni:

- Najprej okužba z virusom prašičjega reprodukcijskega in respiratornega sindroma), potem po 5 dneh s PRCV: dolgotrajnejše izločanje PRCV po dvojni okužbi
- Izločanje PRCV z blatom, v glavnem po dvojni okužbi.
- Dalj časa povišana temperatura, respiratorna obolenja in zmanjšan prirast pri dvojni okužbi.
- Najprej okužba z PRCV, po dveh dneh z virusom prašičje influence: večja prizadetost respiratornega trakta pri dvojni okužbi.

Pljučno tkivo prašiča



Kateri faktorji vplivajo na poslabšanje respiratorne okužbe in na širjenje virusa

- 4. Prašiči okuženi z virusom PRRS ali PRCV, ki ji sledi bakterijska okužba v 5 dneh razvijejo hujšo obliko bolezni dihal in imajo višjo temperaturo v primerjavi z prašiči, okuženih samo z enim patogenom.
- 5. Zdravljenje z zdravili, ki povzročajo imunosupresijo, sintetični kortikosteroidi - deksametazon:
 - Okrepijo klinično sliko pri TGE.
 - Pri enem enem od štirih okuženih govedih z BCoV-E, zdravljenje z deksametazonom sproži ponovno izločanje virusa z blatom.

Kateri faktorji poslabšajo respiratorno okužbo z BCoV



1. Pri teletih z nižjim titrom protiteles (VN titer < 400) proti BCoV je večja verjetnost, da se bodo okužila in zbolela.
2. Stres pri transportu pitancev.
3. Združevanje goveda iz različnih rej.
4. Prisotni drugi patogeni, virusi in bakterije.

Virus kužnega bronhitisa perutnine (IBV)

- Poznanih je več genotipov virusa, ki se med seboj razlikujejo glede na patogenost.
- Na okužbo z virusom IB so najbolj občutljivi piščanci, do 4. tedna starosti.
- Inkubacija je zelo kratka in traja od 18 do 24 ur.
- Okužba se v okuženi jati širi z aerosolom in z stikom z okuženimi piščanci.
- Virus se najprej namnoži v epitelni celici zgornjih dihalnih poti.
- Okužba najbolj prizadene ledvica, jajčnike, jajcevodne in črevesje.
- Pri nesnicah zaradi poškodb na jajčnikih in jajcevodih pride do jajc z vodenim beljakom.
- Virulentni sevi povzročijo oteženo dihanje, pojavi se nosni izcedek in driska.
- Smrtnost je pri piščancih lahko tudi do 75 %.
- Virus lahko dokažemo v ledvicah, burzi fabriciji, nosnem izcedku, iztrebkih in epitelni celici sapnika.
- Obolenje lahko preprečimo s cepljenjem 1 dan starih piščancev.
- Uporablja se atenuirano cepivo, cepljenje piščancev pa se izvaja z dodajanjem cepiva v pitno vodo.

Koronavirusne okužbe mačk

- Pri mačkah se okužba s koronavirusom kaže v dveh klinično različnih oblikah:
- 1. **Enterični koronavirus mačk:** okužba poteka nezaznavno. Virus se razmnožuje v epitelnih celicah gastrointestinalnega trakta. Nekatere mačke po okužbi ozdravijo, druge pa ostanejo kronično okužene in ne kažejo kliničnih znakov okužbe. Nosilke izločajo virus z iztrebki in virus se prenaša med mačkami z aerosolom ali s stikom.
- 2. **Virus kužnega peritonitisa mačk:** zaradi nenehnega razmnoževanja virusa v enterocitih prihaja do naključnih mutacij v genomu enteričnega koronavirusa, kar privede do nastanka virusa kužnega peritonitisa mačk, ki povzroča neozdravljivo bolezen kužni peritonitis mačk.

Virus kužnega peritonitisa mačk

- Zaradi mutacije se spremeni tudi tropizem virusa in ta pridobi sposobnost razmnoževanja v makrofagih, ne razmnožuje pa se več v enterocitih. Zaradi tega je pri obolelih mačkah prizadet imunski odgovor.
- Verjetnost nastanka virusa kužnega peritonitisa mačk je povečana tam, kjer živi skupaj večje število mačk in po skotitvi mladičev. Mladiči so prve dneve po rojstvu proti okužbi z virusom zaščiteni s kolostralnimi protitelesi.
- Okužba mačke z virusom kužnega peritonitisa ni ozdravljiva in se vedno konča s smrtjo. Bolezen lahko traja tudi do 26 mesecev.
- Največkrat zbolijo starejše mačke ali mladiči, ki imajo nizko stopnjo imunosti.
- Imunski kompleksi poškodujejo stene kapilar, posledično pa prihaja do nabiranja tekočine v trebušni votlini okuženih mačk.

Ali lahko koronavirusi okužujejo različne vrste?

Primer: peroralna okužba teleta s koronavirusi divjih prežvekovalcev in otroka (enterični koronavirus).



jelen



belorepi jelen



antilopa



otrok

izvor virusa:

Okužba teleta

driska:	da	da	da	da
izločanje z blatom:	da	da	da	da
tvorba protiteles proti BCoV:	da	da	da	da

Zaključek: s koronavirusi iz divjih prežvekovalcev in človeka lahko eksperimentalno okužimo teleta (Tsunemitsu, et al 1995).

Divji prežvekovalci  govedo ?  človek ?

Ali lahko isti koronavirusi okužujejo različne vrste?

Primer: Peroralna okužba perutnine z BCoV-enterična vrsta

	<u>Purani</u>	<u>Piščanci</u>
driska:	da	ne
izločanje z blatom:	da (12 DPI)	ne
tvorba protiteles proti BCoV:	da	ni bilo testirano

Zaključek: z govejimi koronavirusi lahko eksperimentalno okužimo purane (Ismail et al, 2001).

Govedo



Prenos na ptice ?

Koronavirusi pri več različnih vrstah?

- Za večino poznanih koronavirusov je značilno, da so vrstno specifični, vendar **B**CoV, **SARS**, **MERS**? So betakoronavirusi izjema?
- BCoV lahko okuži:
 - divje prežvekovalce*
 - psa*
 - občasno človeka*?Eksperimentalno:
 - mlade purane*, ne pa piščancev#
- MERS CoV lahko okuži:
 - človeka*
 - nekatere vrste netopirjev#
 - kamele#Eksperimentalno:
 - opica vrste makaki#In vitro: **č**lovek, **n**etopir, **o**pice, celice prašičev
- SARS CoV lahko okuži:
 - **č**lovek*
 - cibetovka#
 - rakuna#
 - netopir vrste mali podkovnjak#
 - prašič (sekundarno)#Eksperimentalno:
 - **n**ehumanoidne **o**pice*
 - dihur*
 - mačka#
 - miš#
 - budra#
 - *= zbolijo klinično
 - # = zbolijo subklinično

Porajajoče se zoonoze – potencial koronavirusov

- Ocenjuje se, da spada 75 % porajajočih se patogenov pri ljudeh med zoonoze (Murphy et al,1998 Taylor et al 2001) in da je 61 % vseh patogenov, ki okužujejo človeka zoonoz.
- Zoonotski potencial imajo patogeni, ki hkrati okužujejo domače in prosto živeče živali, imajo širok razpon gostiteljev in je zanje značilno, da se občasno pojavijo tudi pri ljudeh.
- Virusi z RNA se pogosteje uvrščajo med zoonoze v primerjavi z virusi, ki imajo DNA genom.
- Med pomnoževanjem virusne RNA prihaja do večjega števila mutacij zaradi pomanjkljivih samo popravljalnih mehanizmov virusne polimeraze, kar ima za posledico večjo raznolikost.
- Kvazivirte, ki stalno nastajajo med pomnoževanjem virusa omogočajo adaptacijo na različne gostitelje, kar je prednost za širjenje.
- Primeri virusov z RNA, ki so zoonoze: Influenca, Nipah, Hendra, Mrzlica doline Rift, bolezen Zahodnega Nila, **SARS, MERS, BCoV?**

Literatura

- Ballesteros, M.L., C.M. Sanchez, L. Enjuanes. 1997. Two amino acid changes at the N-terminal of the transmissible gastroenteritis coronavirus spike protein result in the loss of enteric tropism. *Virology* 227:378-388.
- Cho, K.O., A. Hoet, S.C. Loerch, T.E. Wittum and L.J. Saif. 2001. Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory and enteric route in feedlot cattle. *Am. J. Vet. Res.* 62:1436-1441.
- Cho, K.O., P.R. Nielsen, K.O. Chang, S. Lathrop and L.J. Saif. 2001. Cross-protection studies of respiratory, calf diarrhea and winter dysentery coronavirus strains in calves and RT-PCR and nested PCR for their detection. *Arch. Virol.* 146:2401-2419.
- El-Kanawati, Z. R., H. Tsunemitsu, D. R. Smith and L. J. Saif. 1996. Infection and cross-protection studies of winter dysentery and calf diarrhea bovine coronavirus strains in colostrum-deprived and gnotobiotic calves. *Am. J. Vet. Res.* 57:48-53.
- Fouchier, R.A.M., T. Kuiken, M. Schutten, G. van Amerongen, G.J.J. van Doornum, B.G. van den Hoogen, M. Peiris, W. Lim, K. Stohr, A.D.M.E. Osterhaus. 2003. Koch postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 423:240.
- Hayes, J., K. Sestak, G. Myers, L. Kim, P. Stromberg, B. Byrum, R. Mohan, and L.J. Saif. Evaluation of dual infection of nursery pigs with U.S. strains of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine respiratory coronavirus. *Proc. VIIth International Symposium on Nidoviruses (Corona and Arteriviruses)*, Lake Harmony, PA, May 20-25, 2000.
- Ismail, M.M., K.O Cho, L.A. Ward, L.J. Saif and Y.M. Saif. 2001. Experimental bovine coronavirus in turkey poults and young chickens. *Avian Dis.* 45:157-163.
- Kim, L., J. Hayes, P. Lewis, A.V. Parwani, K.O. Chang and L.J. Saif. 2000. Molecular characterization and pathogenesis of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV) field isolates co-circulating in a swine herd. *Arch. Virol.* 145:1133-1147.
- Lathrop, S.L., T.E. Wittum, S.C. Loerch, L.J. Perino and L.J. Saif. 2000. Antibody titers against bovine coronavirus and shedding of the virus via the respiratory tract in feedlot cattle. *Am. J. Vet. Res.* 61:1057-1061.
- Olsen, C.W. 1993. A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination. *Vet. Microbiol.* 36:1-37.
- Rihtarič, D., Hostnik, P., Steyer, A., Grom, J., Toplak, I. 2010. Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. *Arch Virol.* 155: 507-514.
- Stockman, L.J., Bellamy, R., Garner, P., 2006. SARS: Systematic review of treatment effect. *PLOS Med.* 3: e343.
- Saif, L. J. and Heckert, R. A. 1990. Enteric coronaviruses. In *Viral Diarrheas of Man and Animals*, (L. J. Saif and K. W. Theil, eds), CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 185-252.

Literatura

- Rihtarič, D., Bandelj, P., Vengušt, M., Steyer, A., Toplak, I. 2014. Filogenetska analiza koronavirusov pri govedu. V: MAJDIČ, Gregor (ur.). *5. slovenski veterinarski kongres 2014 = 5th Slovenian Veterinary Congress Portorož, 14.-15. November 2014*, (Slovenian veterinary research, 2014, suppl. 16). Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 2014, str. 162-163.
- Sestak, K. and L.J. Saif. 2002. Porcine coronaviruses. In *Trends in Emerging Viral Infections of Swine* (J.J. Zimmerman, et al, eds.) Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa (In press).
- Toplak, I., Rihtarič, D., Hostnik, P., Paller, T., Pogačnik, M. 2014. Genetska tipizacija koronavirusov pri govedu s pljučnico. V: 6. kongres Slovenskega mikrobiološkega društva, 24.-26. september 2014, Bled, Slovenija. KUŠAR, Darja (ur.), OCEPEK, Matjaž (ur.). *Knjiga povzetkov : kongres SMD 2014*. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 2014, str. 48, Po-09.
- Toplak, I., Štukelj, M., Rihtarič, D., Hostnik, P., Grom, J. 2015. First detection of porcine epidemic diarrhoea virus in Slovenia. V: 10th International Congress of Veterinary Virology, Montpellier, *Changing viruses in a changing world : August 31st-September 3rd 2015, Montpellier, France*. Montpellier: European Society for Veterinary Virology, 2015, str. 178.
- Tsunemitsu, H., H. Reed, Z. El-Kanawati, D. Smith, and L. J. Saif. 1995. Isolation of coronaviruses antigenically indistinguishable from bovine coronavirus from a Sambar and white tailed deer and waterbuck with diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 33:3264-3269.
- Tsunemitsu, H., Z. El-Kanawati, D. Smith, H. Reed, and L. J. Saif. 1995. Isolation of coronaviruses antigenically indistinguishable from bovine coronavirus from wild ruminants with diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 33:3264-3269.
- Valenček, Z., Grom, J., Železnik, Z. Mikroneutralizacijski test za dokazovanje protiteles pri virusnem vnetju želodca in črevesja (TGE) ter pri Aujeszkyjevi bolezni prašičev = Micro-neutralization assay for TGE and pseudorabies antibodies in pigs. *Zbornik Biotehniške Fakultete Univerze Edvarda Kardelja v Ljubljani, Veterinarstvo, Veterinary issue*, 1982: 1, 13-15.
- Van Cott, J., T. Brim, J. Lunney, and L. J. Saif. 1994. Contribution of antibody secreting cells induced in mucosal lymphoid tissues of pigs inoculated with respiratory or enteric strains of coronavirus to immunity against enteric coronavirus challenge. *J. Immunol.* 152:3980-3990.
- Van Reeth, K. and M. Pensaert. 1994. Porcine respiratory coronavirus-mediated interference against influenza virus replication in the respiratory tract of feeder pigs. *Am. J. Vet. Res.* 55:1275-1281.
- Woolhouse, M.E.J. 2002. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends in Microbiol.* 10: S3-S7.
- Zaki, AM., van Boheemen, S., Bestebroer, TM., et al. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine* 367: 1814-20.
- Železnik, Z., Grom, J., Boehm, O., Lazar, P. 1978. Proučevanje kontagioznega (Corona virusnega) gastroenteritisa prašičev v Sloveniji. *Raziskovalno poročilo*, 69-75.