

Nowa koronawirusowa zoonoza: bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS)

Zdzisław Gliński, Artur Chełmiński

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Dla nowo pojawiających się chorób zakaźnych zwykle udaje się ustalenie etiologii, źródeł i przyczyn ich pojawienia się oraz mechanizmów szerzenia się w populacji zwierząt i ludzi. Mechanizmy transmisji mają nierzadko złożony charakter i często ich ostateczny efekt udaje się ustalić dopiero po pewnym czasie. Istotne znaczenie wśród tych mechanizmów ma przekroczenie barier międzygatunkowych i zakażenie nowego gatunku gospodarza, a następnie rozprzestrzenianie się patogenu wśród populacji nowego gospodarza (1). Dotyczy to większości nowych zoonoz (new emerging zoonoses) oraz nowo zagrażających chorób zwierząt (new emerging diseases). Wywołują je najczęściej zarazki, które istniały uprzednio w środowisku w rezerwuarach i uzyskały możliwość zakażenia nowych gatunków, łącznie z człowiekiem, oraz wirusy o zmienionych właściwościach w efekcie dryftu antygenowego (2, 3).

Przyczyny wystąpienia nowo pojawiających się chorób są wielorakie. Do najważniejszych zalicza się: zmiany zachodzące w środowisku i niszach ekologicznych zasiedlanych przez zwierzęta, globalizację produkcji i handlu, migrację ludności, przemysłową produkcję i konfekcjonowanie żywności, konsumpcję produktów spożywczych pochodzących od zwierząt dzikich, takich jak: zwierzyna płowa, małpy, rozpowszechnienie kontaktów człowieka ze zwierzętami towarzyszącymi oraz egzotycznymi, zmiany właściwości drobnoustrojów łącznie z dryftem antygenowym oraz adaptację patogenów do nowych gatunków gospodarzy (4). Występuje też zjawisko migracji mikroorganizmów wraz z ich naturalnymi żywicielami na nowe tereny określane jako „zanieczyszczenie patogenami” (pathogen pollution) i ukierunkowanie na nowego żywiciela, jakim jest inny gatunek zwierząt lub człowiek (animal or antropogenic movement); (5). Globalizacja i wzrost liczby ludności, przeludnienie, osłabienie odporności związane z niedożywieniem i chorobami, sprzyjają osiedlaniu się patogenów zwierząt w organizmie człowieka. Duże nagromadzenie zwierząt na ograniczonej przestrzeni, nieodpowiednie żywienie oraz warunki sanitarno-higieniczne stanowią najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia choroby. Transporty zwierząt z odległych obszarów przyczyniły

się nie tylko do zawleczenia nowych chorób zakaźnych, ale często i biologicznych wektorów tych chorób (6). Wirus Zachodniego Nilu, rozprzestrzeniony przez zarażone ptaki i przenoszony na ludzi przez komary, po raz pierwszy zidentyfikowany w Ugandzie w 1937 r. pojawił się w USA i wielu krajach Europy i spowodował chorobę tysięcy ludzi i śmierć setek osób. Największe zagrożenie epidemiologiczne dla człowieka stanowią zoonozy bezpośrednie, których czynnik etiologiczny nabył zdolności szerzenia się w populacji ludzi przez kontakty osobników chorych ze zdrowymi (człowiek → człowiek). Takie sytuacje zaistniały w przypadku wielu gorączek krwotocznych, SARS, salmonelloz i gruźlicy odzwierzęcej.

Gorączki krwotoczne cechuje duża zachorowalność, ogromna śmiertelność, często trudności w identyfikacji źródła zakażenia oraz fakt, że oprócz drogi przekazywania wirusa: zwierzę→człowiek, zwierzę→wektor→człowiek, zarazek może też być przekazywany bezpośrednio na drodze horyzontalnej: człowiek chory→człowiek zdrowy (5). Spośród gorączek krwotocznych ostatnio najwięcej uwagi zwraca się na chorobę Ebola i gorączkę krwotoczną wywołaną przez wirusy Hanta. Choroba Ebola jest przy tym uważana za jedną z najlepiej dotychczas poznanych, prototypową nowo pojawiającą się zoonozę, stanowiącą ogromne zagrożenie dla życia człowieka (7). Pierwsze przypadki choroby stwierdzono w Afryce Centralnej w 1976 r., a w 1994 r. wirus wywołujący chorobę wyizolowano od szympanсів. Epidemie Ebola powodują różne podtypy wirusa, przy czym istnieje wyraźny związek pomiędzy wybuchem choroby i konsumpcją mięsa goryli, szympanсів i małych antylop południowo-afrykańskich (*Sylvicapra grimmia*). Choroba Ebola szybko szerzy się wśród ludzi na drodze kontaktów. Coraz większe znaczenie mają również zakażenia wywołane przez wirusy z rodziny *Bunyaviridae*. Rezerwuarem dla wirusów Hanta (Hantaan, Seoul, Dobrava), będących przyczyną gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (haemorrhagic fever with renal syndrome – HFRS), i dla grupy Sin Nombre hantawirusów, powodujących hantawirusowy zespół płucny (hantaviruses pulmonary syndrome – HPS), są dzikie gryzonie. Człowiek zakaża

Middle East respiratory syndrome (MERS) – an emerging coronavirus zoonosis

Gliński Z., Chełmiński A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This article aims at the presentation of an emerging zoonosis caused by coronavirus. Since September 2012, WHO has been informed of a total 103 laboratory confirmed cases of human infection with new coronavirus – Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Of these, 46 death cases were reported. MERS-CoV is a betacoronavirus originally derived from bats. Camels have been shown to have antibodies to MERS-CoV, but the source of infection in camels has not been identified yet. Symptoms of MERS include fever above 38°C, renal failure and severe, acute pneumonia. It was shown that MERS-CoV can replicate in bat and porcine cell lines and also in human cells. This indicates a low barrier for transmission between hosts.

Keywords: MERS, pathology, control, coronaviruses.

się przez kontakt z moczem, śliną i kałem zakażonych gryzoni, głównie przez układ oddechowy (8).

Nowy reasortant wirusa grypy ptasiej, o wzorze antygenowym A(H7N9) i o właściwościach zoonotycznych, zagraża Europie w latach 2013–2014 r. Stanowi on nie tylko zagrożenie dla hodowli drobiu, ale także dla zdrowia i życia ludzi na świecie. Pierwsze przekroczenie bariery międzygatunkowej przez wirus A(H7N9) pomiędzy ptakami (drób) i ssakami (człowiek) miało miejsce we wschodnich Chinach, gdzie pojawił się też ten reasortant wirusa. Cechuje się on, jak na razie, niską patogennością dla drobiu, która jednak w miarę pasażu może się szybko zwiększyć. Stwierdzono jego obecność u kaczek, kaczek i u gołębi. Dotychczas nie stwierdzono wirusa grypy A(H7N9) u ptaków wędrownych. Choroba u ludzi rozpoczyna się gorączką, kaszlem i przyspieszeniem oddechów. Później pojawiają się objawy zapalenia płuc i rozwija się ostra niewydolność oddechowa (9). Efektem działania wirusa może być też sztorm cytokinowy (hipercytokine mia), będący ekspresją około 150 znanych cytokin, wiremii oraz bezpośrednie uszkodzenie przez wirusa narządów wewnętrznych. Spośród 134 pacjentów którzy zachorowali w Chinach od lutego do kwietnia 2013 r. zmarły 43 osoby, na skutek ostrej niewydolności oddechowej lub uszkodzenia narządów wewnętrznych (10). Choroba dotyczyła wszystkich grup wiekowych i obydwu płci.

Zakażenia koronawirusowe

Zakażenia koronawirusowe są szeroko rozpowszechnione i mają duże znaczenie epidemiologiczne, sanitarne i ekonomiczne. Wiele gatunków zwierząt, a także człowiek,

są wrażliwe na zakażenie i chorobę (11). U świń koronawirusowe zapalenie żołądka i jelit (TGE) jest wysoce zaraźliwą chorobą, charakteryzującą się silną biegunką, związanym z nią odwodnieniem i wysoką śmiertelnością prosiąt oseszków do 14 dnia życia. Koronawirusy uczestniczą też w enzootycznej bronchopneumonii cieląt, która jest chorobą polietiologiczną. U kotów domowych i wolno żyjących z rodziny Felidae koronawirusy są przyczyną zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów oraz koronawirusowego zapalenia jelit kotów, zaś u królików powodują koronawirozę.

W patologii człowieka groźną rolę odgrywa zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome – SARS), a ostatnio za zagrożenie dla świata uznano bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (Middle East respiratory syndrome MERS; 12).

SARS

Zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej (SARS) zdiagnozowano po raz pierwszy w prowincji Guangdong w Chinach w 2002 r. Wywołuje go koronawirus (SARS-CoV), o średnicy cząsteczki 70–100 nm, genomie zbudowanym z 29 751 lub 29 727 nukleotydów. Zakaża on cywety, fretki, koty i człowieka. Zakażenie rozwija się najczęściej na drodze aerogennej, a także przez bezpośredni kontakt materiału zakaźnego z błonami śluzowymi. Do czerwca 2003 r. stwierdzono ponad 8000 przypadków SARS w 29 krajach, zmarło przy tym 800 pacjentów. W oparciu o badania epidemiologiczne i dane genetyczne wysunięto hipotezę odzwierzęcego pochodzenia choroby (13). Wirus SARS wyizolowano od będących w obrocie handlowym klinicznie zdrowych łaskunów (*Paguma larvata*) i szopów (*Nyctereutes procyonoides*) w Shenzhen. Wirus SARS oprócz chorobotwórczości dla człowieka jest również patogeny dla małp makaków i fretok, u których wywołuje po zakażeniu doświadczalnym kliniczną postać choroby, oraz dla kotów, u których występuje podkliniczna postać choroby.

Bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej

W związku ze zidentyfikowaniem w okresie od czerwca 2012 r. do 13 lipca 2013 r. 103 przypadków zachorowań ludzi na nową chorobę zakaźną, określoną jako bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (MERS), o wysokiej, bo przekraczającej 50%, śmiertelności, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła alarm. Większość zachorowań dotyczyła osób z obszaru Arabii Saudyjskiej. Poza Arabią Saudyjską chorobę zarejestrowano w Katarze, Jordani, Tunezji, Zjednoczonych Emiratach Arabskich

i Dubaju. Natomiast do sierpnia 2013 r. stwierdzono w Europie 8 przypadków zachorowań (Niemcy, Wielka Brytania, Francja), w tym 3 kończące się śmiercią (14). Były to zakażenia wtórne i dotyczyły osób, które stykały się z chorymi, którzy przebywali na Bliskim Wschodzie. MERS, podobnie jak SARS, wywołuje koronawirus – MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome – coronavirus). Stąd, ze względu na etiologię koronawirusową tych dwóch chorób, podobieństwo objawów klinicznych, dużą inwazyjność wirusa, wysoką zachorowalność i śmiertelność, a szczególnie na zoonotyczny charakter wirusa MERS-Co i transmisję wirusa wśród członków rodzin osób chorych i wśród pracowników służby zdrowia opiekujących się chorymi, w pełni uzasadnione jest alarmistyczne stanowisko WHO w sprawie zagrożenia tą nową chorobą zakaźną. Powagę zagrożenia zwiększa fakt zdolności do szerzenia się zakażenia na drodze człowiek → człowiek oraz brak metod zapobiegania swoistego w formie szczepień. Co więcej, dokładny rezerwuuar i droga szerzenia się MERS-CoV nie zostały jak dotąd w pełni poznane. Nie można też wykluczyć, że oprócz drogi aerozolowej wirus może być przekazywany inną drogą.

MERS-CoV zaliczono do rodzaju (lineage) C rodzaju betakoronawirus, ściśle spokrewnionym z koronawirusami nietoperzy HKU-4 i HKU-5 (15). HKV-4 izolowano od nietoperzy *Tylonycterus pachypus*, a HKU-5 od nietoperzy *Pipistrellus abramus*. Receptorem dla MERS-CoV jest peptydaza dipeptydylowa 4-DPP4 (16, 17). Ludzki koronawirus wykorzystuje katępsynę B i L do wnikięcia do zakazanej komórki i do rozprzestrzenienia się poza układ oddechowy, np. do nerek. MERS-CoV ma właściwość zakażenia linii komórkowych nietoperza, świni i człowieka, co świadczy o dużych możliwościach przełamania bariery międzygatunkowej. W oparciu o te dane wysunięto sugestię, że nietoperze są także rezerwuarem MERS-CoV. W Arabii Saudyjskiej żyje wiele gatunków nietoperzy, także z rodzaju *Pipistrellus*, które są rezerwuarem koronawirusów BatCoV-HKU-5 (18). Pojawiają się też doniesienia, że rezerwuarem MERS-CoV są jednogarbnie wielbłądy. Przeciwciała przeciwko białkom wypustek (receptor-binding S1 subunits of spike proteins) MERS-Co wirusa występują w klasie IgG immunoglobulin u 100% badanych wielbłądów jednogarbnych w Omanie, w mianach od 1:320 do 1:2560, i 14% wielbłądów jednogarbnych w Hiszpanii, w mianie od 1:20 do 1:320. Nie stwierdzono ich natomiast w surowicach owiec, kóz i bydła w Europie. Nie występowały reakcje krzyżowe MERS-CoV z przeciwciałami przeciwko koronawirusom bydła (19).

MERS-CoV cechuje się silnym tropizmem do komórek nabłonka bezręskowego, co jest niezwykłą właściwością. Większość bowiem wirusów atakujących układ

oddechowy zakaża nabłonek rzęskowy układu oddechowego. Drogi oddechowe są główną bramą zakażenia i pierwszym miejscem docelowego działania wirusa. Mechanizm działania patogennego jest związany m.in. z unikaniem mechanizmów naturalnej przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej. Następtwem zakażenia przez MERS-CoV i inne izolaty tego wirusa, jak HCoV-EMC i HCoV-229E, jest zahamowanie produkcji interferonu i prozapalnych cytokin przez zakażone komórki. Jednakże w przypadku izolatu HCoV-EMC jego replikację w hodowli komórkowej nabłonka układu oddechowego człowieka (HAE) hamuje interferon I (INFI) i interferon III (INFIII), co być może odegra pewną rolę w opracowaniu metod leczenia (20).

Struktura genetyczna MERS-CoV

Genom MERS-CoV zawiera 30 118 zasad, podobnie jak i u innych koronawirusów, u których waha się w granicach 26–32 kb, posiada ORF wspólne dla beta-koronawirusów, w tym ORF1ab kodującą liczne produkty enzymatyczne i glikoproteinowe wypustki wirusa (S), niskocząsteczkowe białko otoczki (E), białko macierzy (M). Według Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów CTV izolat HCoV-EMC wirusa MERS-CoV wykazuje ponad 90% identyczności z konserwatywnymi domenami koronawirusów nietoperzy (BtCoV) HKU-4 i HKU-5, zaś podobieństwo sekwencji zasad w konserwatywnych domenach ORF1ab dla tych wirusów wynosi poniżej 80%, co świadczy o tym, że MERS-CoV jest nowym gatunkiem koronawirusa (21).

Rozpoznanie MERS

Rezerwuary i droga szerzenia się wirusa MERS-Co nie zostały jak dotąd poznane. Istnieją również różnice w opisie objawów klinicznych. Zwykle pierwsze objawy choroby przypominają przeziębienie, pojawiają się po około 9–12-dniowym okresie wylegania choroby. Wraz z upływem czasu nasila się kaszel i rośnie gorączka. U większości pacjentów rozwija się ostra niewydolność oddechowa wymagająca hospitalizacji. Następnie dochodzi do uszkodzenia nerek, które może prowadzić do śmierci pacjenta. Badanie radiologiczne potwierdza zajęcie płuc (np. śródmiąższowego zapalenia płuc). MERS-CoV jest zwierzęcym koronawirusem o właściwościach zoonotycznych. Replikuje się w hodowlach komórkowych wykorzystywanych powszechnie do hodowli wirusów. Łatwo replikuje się na linii VERO i LLC-MK2, dając efekt cytopatyczny w postaci zaokrąglenia komórek i tworzenia syncytiów. Wirus jest obecny we krwi, moczu i kale chorych pacjentów, ale w małych ilościach. Materiałem do badań są: wymazy z nosa i gardła, krtani, surowica i kał.

Ważne znaczenie diagnostyczne ma badanie popłuczyn z dolnych dróg oddechowych (22). Najodpowiedniejszy testem do identyfikacji wirusa jest metoda PCR, który umożliwia identyfikację w jego genomie upE, ORF 1A i ORF 1B. Do diagnostyki serologicznej zakażenia WHO zaleca przede wszystkim odczyn immunofluorescencji (23).

Podsumowanie

W związku z istniejącym potencjalnym zagrożeniem rozprzestrzenienia się zakażeń wywołanych przez MERS-CoV istnieje konieczność szerokiego międzynarodowego współdziałania (23). WHO oraz Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) podjęło natychmiastowe działania w celu ustalenia stopnia ryzyka zachorowań i zainicjowania działań prewencyjnych oraz opracowania testów diagnostycznych (24, 25). Na terenie Unii Europejskiej w najbliższej przyszłości można spodziewać się kolejnych przypadków potwierdzonych zakażeń MERS-CoV. WHO powołało Europejski Komitet (Emergency Committee) w sprawie statusu obecnej sytuacji zakażeń MERS-CoV, który na razie wykluczył zagrożenia dla zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. Tak jak uprzednio w przypadku SARS lub grypy ptasiej, sytuacja epidemiologiczna MERS jest stale monitorowana.

Piśmiennictwo

- Gliński Z., Kostro K., Buczek J.: *Zoonozy*. PWRiL, Warszawa 2008.
- Murphy F.A.: Emerging zoonoses. *Emerging Inf. Dis.* 1998, **4**, 1–9.
- Thomas J. K., Noppenberger J.: Avian influenza: A review. *Amer. J. Health Syst. Pharm.* 2007, **4**, 149–165.
- Spiker A.R., Roth J.A.: *Emerging and exotic diseases of animals*. Iowa State Univ. Ames, Iowa 2006.
- Gliński Z., Kostro K.: Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna. *Życie Wet.* 2008, **83**, 471–474.
- Gliński Z., Kostro K., Swoboda-Mazurek M.: *Zoonozy XXI w. Med. Weter.* 2002, **58**, 18–22.
- Feldmann H., Geisbert T. W.: Ebola haemorrhagic fever. *Lancet* 2011, **377**, 849–862.
- Schmaljohn C., Hjelte B.: Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.* 1997, **3**, 95–104.
- Uyeki T.M., Cox N.J.: Global concerns regarding novel influenza A(H7N9) Virus Infections. *N. Engl. J. Med.* 2013, **368**, 862–1864.
- CDC: Emergence of avian influenza A(H7N9) virus causing severe human illness — China February–April 2013. *M.M.W.R.* 62 1–5, 2013.
- Saif L.J.: Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.* 2004, **23**, 643–660.
- Chan J.F., Li K.S., To K.K., Cheng V.C., Chen H., Yuen K.Y.: Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? *J. Infect.* 2012, **65**, 477–489.
- Lau S.K., Woo P.C., Li K.S., Huang Y., Tsoi H.W., Wong B.H., Wong S.S., Leung S.Y., Chan K.H., Yen K.Y.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005, **102**, 14040–14045.
- CDC: MERS. Center for Disease Control and Prevention 24/7, 2013.
- Zaki A.M., Boehemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D.M.E., Foucher R.A.M.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012, **367**, 1814–1820.
- Muller M.A., Raj V.S., Muth D., Meyer B., Kallies S., Smits S.L., Wollny R., Bestebroer T.M., Specht S., Suliman T., Zimmerman K., Binger T., Eckerle L., Tschapka M., Zaki A.M., Foucher R.A.M., Haagams B.L., Drosten C.: Human coronavirus EMC does not require the SARS-Coronavirus receptor. and maintains broad replicative capability in mammalian cell lines. *mBio* 2012, **3**, 515–512. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00515–12>.
- Raj V. S., Mou H., Smits S. L., Dekkers D. H., Müller M. A., Dijkman R., Muth D., Demmers J. A.: Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013, **495**, 251–254.
- Guangwen Lu L., Di Liu: SARS-like virus in the Middle East: A truly bat-related coronavirus causing human diseases. *Protein Cell* 2012, **3**, 803–805.
- Reusken C., Haagmans B.L., Müller M.A., Gutierrez C., Godeka G.J., Meyer B., Muth D., Raj V.S., De Vries L.S., Corman V.M., Drexler J.F., Smith S.L., El Tahir Y.E., De Sousa R., van Beek J., Nowotny N., van Maanen K., Hidalgo-Hermoso E., Bosch B.J., Rotter P., Osterhaus A., Gortázar-Schmidt C., Drosten C., Koopmans M.P.G.: Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Diseases*, Online Publication, 9 August 2013 doi:10.1016/S1473–3099(13)70164–6
- Kindler E., Jönsdóttir H.R., Muth D., Hamming O.L., Hartman R., Rodriguez R., Geffers R., Fouchier R.A.M., Drosten C., Muller M.A., Dijkman R., Thiel V.: Efficient replication of the novel betacoronavirus EMC on primary human epithelium eighlights its zoonotic potential. *mBio*. 2013, **4**, 611–612.
- Patrick C.Y., Lau S.K.P., Li K.S.M., Tsang A.K.L., K.Y. Yuen.: Genetic relatedness of the novel human group C betacoronavirus to Tylogyctris bat coronavirus HKU4 and Pipistrellus bat coronavirus HKU5. *Emerg. Microbes Infect.* 2012, <http://www.nature.com/emi/journal/v1/n11/pdf/emi201245a>
- CDC: Interim Infection prevention and control recommendations for hospitalized patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/infection-prevention-control.html>.
- WHO. Laboratory testing for novel coronavirus. Interim recommendations. 2012. http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/LaboratoryTestingNovelCoronavirus_21Dec12.pdf.
- Editorial: Need for global cooperation in control of MERS-CoV. *Lancet Infect. Dis.* 2013, **13**, 639.
- ECDC: Severe respiratory disease associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 6th update 19 July 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications>.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, Katedra Epizootiologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20–033 Lublin