

Koronavírusok története

Papp István dr.¹, Papp Sión Hunor²

klinikai farmakológus, háziorvos szakorvos, ¹PTE ETK Doktori Iskola, XV. ker. 12. számú Háziorvosi Praxis, ²Semmelweis Egyetem, ÁOK

Az első koronavírus 1966-ban írták le, 229E (hideg vírus) jelzéssel. 1967-ben fedezték fel az OC43-at, szintén humán „hideg vírusként”, utalva arra, hogy nem okozott pandémiát.

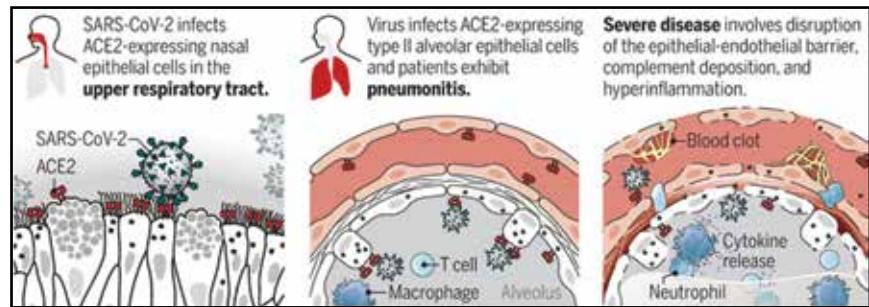
Már ebben az időben az elektronmikroszkópos felvételeken feltűnt a jellegzetes „koronájuk”, és nevezéktanukban ennek megfelelően 1975-re kialakították a Coronaviridae családot. A két ismert humán koronavírus (az OC43 és 229E) csak enyhe felső légúti betegséget okozott a téli időszakban, így a tankönyvekben jelentéktelen helyet foglaltak el.

A helyzet 1975 és 2002 között nem változott különösképpen, bár közismert volt, hogy bizonyos paramyxovírusok hajlamosak a denevérekről más emlősökre, majd az emberre átugrani. Meglepetésre azonban 1999-ben Afrikában ütötte fel a fejét egy denevérektől származó vírus, a Nipah, mely több száz sertést tenyésztő farmert betegített meg, és az encephalitis többük halálát okozta.

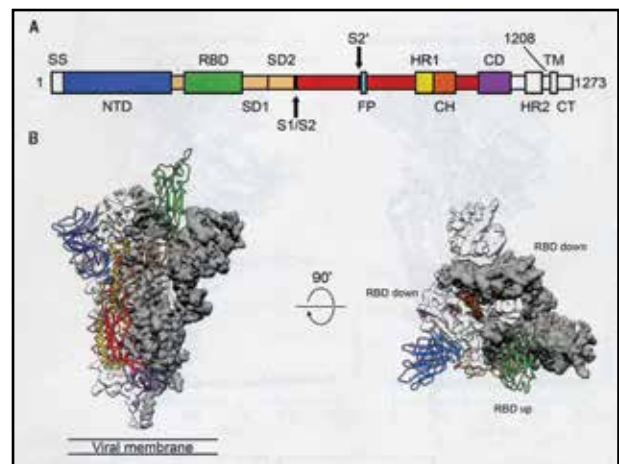
A SARS-CoV-1 a mostanihoz hasonlóan 2002-2003 telén tört fel Kínában, és több tízezer embert betegített meg, Guanzong és Hongkong környékén. Ugyanekkor 2003-ban kifejlesztették a diagnosztikai tesztet (Dr.Christian Drosten), melyet mindenki számára elérhetővé tettek az interneten. Annak ellenére, hogy az akkori SARS okozott haláleseteket, a pandémiát sikerült meggátolni, holott vakcinát nem sikerült kifejleszteni. Dexamethasonnal és antivirális szerekkel (ribavirin, amantadin) próbálták kezelni.

2004-ben fedezték fel az NL63 hidegvírust, majd 2005-ben az NKU1-et, és mindkettőt a koronavírusok családjába sorolták be. 2012-ben izoláltak egy új koronavírus, mely nagyobb veszélyt jelentett: Szaud-Arábiából származott, és súlyos pneumóniákat okozott. A Middle East Respiratory Syndrome (MERS) a tevékről terjedt át az emberre. Azonnal kidolgozták a vírus RNS-tesztjét, egy antitest assay-t, amellyel a védetség mértéke volt felmérhető (IgG). Későbbiekben MERS vakcina is készült.

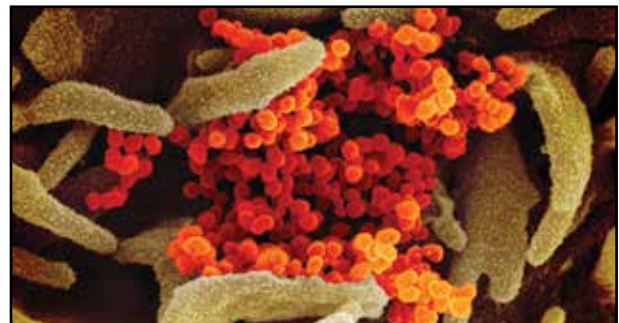
A 2019 őszén feltűnő SARS-CoV-2 genomszekvenciáját 2020. január 10-én közzétették a The Lancet-ben, és a diagnosztikai teszt gyakorlatilag már rendelkezésre állt.



1. ábra. A COVID tüdőgyulladás fázisai.



2. ábra. A COVID vírus spike szerkezete.



3. ábra. A COVID vírusok a sejt felszínén.

A korábbi SARS-1-től 7-nukleotidláncban különböző vírus tapadókorongja (spike) sokkal nagyobb volt, mint elődeinek, és a humán-humán terjedés is agresszívebbnek bizonyult.

Kezdetektől tudták, hogy a tüdő epitheliális sejtek ACE2 receptoraiba illeszkedik be. A spike hasadása hatékonyabban megy, mint az elődeinek, így könnyedebben tud behatolni a gazdas sejtekbe. Alapvetően a harmadik koronavírus, amely emberi megbetegedéseket tud okozni.

A leukémiás betegek módosított T-sejtes terápiájához hasonló „citokin vihart” (Cytokine Release Syndrome, CRS) figyeltek meg, és másodlagosan limfocitózist (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, HLH), melyek súlyosbítják a kialakuló ödemás tüdőfolyamatot (ARDS). Ez az immunfolyamat talán azért alakul ki, mert bizonyos hematopoetikus sejtek is expresszálnak ACE2 receptorokat, mint a monociták és a makrofágok.

A COVID-19 fertőzésben a limfopénia (alacsony limfocita-szám) korrelál a betegség klinikai súlyosságával.

A SARS-CoV-2 megfertőzi a monocitákat és dendritikus sejteket, és másodlagosan kimerülnek a karmesteri funkciót betöltő T-limfociták. Ily módon a CRS (citokin vihar) a magas IL-6 és más citokinekkel együtt hozzájárul a légzési elégtelenség kialakulásához. A súlyos betakoronavírus infekciót a szérumban C-reaktív protein (CRP) szint is jelzi, melynek expanzióját az IL-6 modulálja. Ebből adódik, hogy vizsgálatok indultak a tocilizumab és IL-6 ellenes immunterápiák kifejlesztésére is.

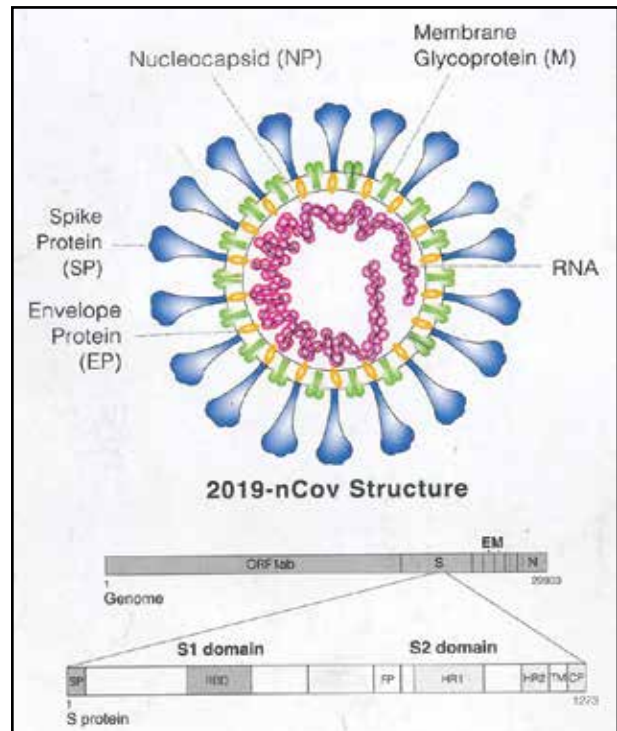
A rhinovírusok után a második leggyakoribb okai a felső légúti fertőzéseknek. Nem-szegmentált, egyszálú, pozitív polaritású RNS genommal rendelkeznek, melyet egy helikális nukleokapszid borít. Az elektronmikroszkópon a tapadókorongoknak kis „halo”-ja van, melyek betapadásakor tüskévé (spike) alakulnak. Alapvetően két szerotípusuk van: 229E és OC43.

A 2002-2003-ban SARS-t okozó (SARS-CoV-1) vírusnak a genomszekvenciája nem sokban különbözött a korábban megismert humán típusoktól. A genomszekvenciák hasonlóak, a vírus antigenitása stabil. (A vírusgenom önmagában nem fertőző, bár a speciális célszervbe (tüdő) kötődni képes. A neutralizáló antitestek itt, a becsatolódáskor blokkolhatnak, meggátolva a vírus bekerülését.)

A tüdősejtek felszínén levő angiotensin-2-konvertáló enzim (ACE2) receptor a felelős a vírusok bekötődéséhez. (Az influenzavírusok lipoprotein burka két spike-ot tartalmaz: egy hemagglutinin és egy neuraminidaze tartalmút. A koronavírusok a hemagglutininből álló felszíni tapadókorongjukkal kötődnek, egyesítik a sejt-membránjukat a gazdasajttal, majd a citoplazmába hatolnak, kilépve a burkukból.)

A pozitív-szálú genom a saját proteázok segítségével két nagy polipeptidre bomlik, melyekből két kisebb peptid képződik, melyek aggregálódnak és RNS-polimerázt (transcriptase) alakítanak ki. Ez lesz felelős a vírus replikációjáért. Kiegészítésképpen messenger RNS-ek szintetizálódnak, melyek kezdik termelni a riboszómákban a strukturális proteineket.

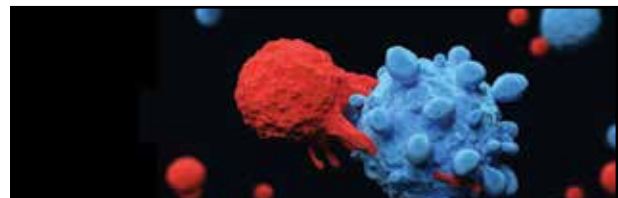
A vírus megkezdja az önmaga összeállítását, de a tokját nem a plazmamembránból, hanem a sejt endoplazmatikus retikulumából (ER) állítja össze. A replikáció a többi vírushoz hasonlóan a citoplazmában zajlik.



4. ábra. A COVID vírus struktúrája.



5. ábra. A COVID biosecurity.



6. ábra. Limfocita kapaszódik a SARS-CoV-2019 vírusba.

A replikációs ciklus befejeztével a vírusok kilépnek a gazdasajtból, és a légúti aeroszollal jutnak át a szomszédos sejtekbe, ill. más gazdaszervezetekbe. A genom nyolc egyenlőtlen nagyságú egyszálú RNS-ből áll, és

mindegyiknek megvan a kiegészítő mRNS-e. A vírus genomja tehát a neki megfelelő fehérjéket kódolja, teljesítve a replikációt.

A koronavírus fertőzés jelenleg világviszonylatban jelen van, és már a gyermekek vérében feltűnnek az antitestek. Korábban 2-3 éves ciklusokban jelentkezett, a téli időszakokban. Azon vírusok közé tartoznak (mint az influenza, polio, rhinovírus) melyekre nem jellemző a hosszú latenciaidőszak (a herpesvírusokkal ellentétben).

A SARS-CoV-1 Kínában 2002 novemberében jelentkezett, és gyorsan terjedt át más országokra. Akkoriban a mortalitást kb. 9%-ra becsülték. A humán-humán terjedés már ismert volt, és az is, hogy bizonyos betegeket „erősebben fertőztek”, feltehetően ezen betegek gyengült immunstátusa miatt. Kezdetben az első fertőzések a kórházi személyzetet is erősen érintették.

Bár a denevérek Bursa Fabrici immunszervében 30-70 évre van szükség hasonló vírusok (influenza, korona) kifejlődéséért, az intermedier emlős-emplős terjedés során (az újabb-és-újabb gazdaszervezethez való alkalmazkodásban) a törpemacska (civet cat), kutyák és törpemalacokra való átterjedés során az immunitása a vírusnak felerősödhet.

PATOGENITÁS ÉS IMMUNITÁS

A koronavírus-fertőzések általában a felső légúti nyálkahártyákra korlátozódnak. Ritkán adnak gastrointestinális tüneteket vagy idegrendszeri érintettséget. A fertőzöttek 50%-ban aszimptomatikusak, de tovább terjeszthetik a vírust. A kialakuló immunvédekezés rövid élettartamú, ezért a reinfekció lehetősége fennáll. A SARS koronavírus okozta tüdőgyulladás jellegzetessége, hogy diffúz ödémát okoz, erős hipoxiával. A tüdőepithelium felszínén levő ACE2 receptorhoz való kötődése hozzájárul egy folyadék dizregulációhoz, és az alveoláris tér ödémájához.

A sejtekbe bejutva és a replikációt elkezdve a vírusok cytopáthiások, azaz elpusztítják a gazdas sejteket. Akár malignus transzformációt is előidézhettek. Az immunvédekezést a megfertőzött sejtek felszínén (sejthártyáján) megjelenő antigének indítják el. A vírusok nem termelnek exotoxinokat, melyek adenyl cyclase-t vagy más enzimet indukálnak, így a megfertőzött sejtek indítják el az immunrendszer védekezését.

KLINIKAILAG

A koronavírus okozta felső légúti infekció a klasszikus tünetekkel mutatkozik: rhinorrhoea, torokfájás, alacsony láz. A betegség típusosan néhány napig tart, majd maradványtünetek nélkül gyógyul. Ha SARS alakul ki, a pneumonia atípusosan mutatkozik: a láz felmegy 38 °C-ra, száraz köhögéssel, légszomjjal, és hipoxiával. Hidegrázás,

fáradtságérzés, fejfájás jelentkezhet. Mellkasröntgenen interstitiális, finom háttérbeszűrődés (ground glass) figyelhető meg, mely nem konszolidálódik és nem alakulnak ki cavumok, vagy abszcesszusok. Általában leukopenia és thrombocytopenia kíséri.

Az inkubációs idő 2-10 nap, átlagosan 5, mely súlyosbodhat ARDS (fehér tüdő) esetében.

Korábban nem voltak gyors tesztek, így antitest-alapú PCR-tesztekkel diagnosztizáltak. A vakcina kifejlesztésének hiányában, egyelőre az antivirális készítmények alkalmazhatóak. Így előtérbe kerültek az AIDS/HIV, ill. az ebolavírus ellen fejlesztettek. A ribavirin és a szteroidok kombinációja bizonytalan hatékonyságú. Talán az oseltamivir és az amantadin próbálható ki, az olcsóbban elérhető készítmények közül.

A vírusok elsősorban aktív immunitást (sejtes immunitást) indukálnak, azaz a kialakult memóriasejtek hosszú ideig kell „emlékezzenek” az infekcióra. Az interferonokat csak a vírusfertőzött sejtek kezdik el termelni, és széles körben gátolják a vírusok replikációját: nem csak azokat a vírusokat, melyek az adott sejtet megfertőzték. Egyben számos más enzim termelődését indukálják, melyek a továbbiakban részt vesznek a gazdaszervezet védekezésében.

Az erős infektivitáshoz szükség van az „egyszálú” RNS-re (a kettős szálú nehezebben integrálódik be a gazdasajt kromoszómáiba). A virális persistencia (mint pl. herpesvírusok esetében) nem jellemző ezekre a rhinovírusokra. (A sokáig latenciában maradt vírusok olyan anyagokat termelnek, amellyel a gazdasajt DNS-ét kikapcsolják. Így a DNS-szintézis leáll, és a vírusreplikációhoz szükséges nukleinsavláncok nem termelődnek.)

A protektív immunitás elsősorban az IgG termelésből áll (B-sejtek, plazmasejtek).

A rhinovírusok (rhino, influenza, korona) ellen kifejlesztendő vakcina nehézsége, hogy ezek a vírusok gyenge lokális és gyenge szisztémás immunitást váltanak ki, ugyanis az antigén-diverzitásuk nagy, azaz „változtatják az arcukat”. A nagy antigénvariabilitás annak köszönhető, hogy szegmentált a belső nukleinsav-láncuk. Ennek hátterében az áll, hogy magas a G + C (guanozin – citozin) tartalmuk, ami felerősíti a nukleinsavakhoz való kötődést, és forgó-ismétlődő részeket (inverted repeat regions) tartalmaznak, melyek helyenként merevítéseket (sticky ends) visznek be a láncba. Mindezt tetézi, hogy egyedileg metilált bázisai vannak (epigenetika).

Az antivirális szereknek az egyik feladata lenne, hogy a vírus foszforilációs mechanizmusait jobban felerősítsék, és ezáltal blokkolják az RNS-polimerázt. Másodlagosan a vírus mátrix proteinjeinek a gátlásával gátolják a vírus kitekeredését, és az RNS szál szabadabbá tételét.