

A súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (SARS-CoV-2) orvosi releváns aspektusai állatokban

Valkó Anna dr.¹ ■ Medgyaszai Melinda dr.²

¹Állatorvostudományi Egyetem, Budapest

²Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

A mikroszkóp felfedezése óta tudjuk, hogy az egymással szoros közelségben élő egyedeknek nem csupán a látható élőhelyük közös, hanem szemmel nem érzékelhető mikroorganizmusokat is megosztanak egymással, melyek bizonyos fokban adaptálódtak gazdáikhoz. Az emberek életterének bővülésével és ezzel párhuzamosan az állatok élőhelyének csökkenésével azonban új állatfajok kerülhetnek veszélyes közelségbe, ami következményes mikrobaátadással és az új gazdában a mikroba eltérő viselkedésével járhat. Feltételezhetően ez a jelenség vezetett a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2 (SARS-CoV-2) kialakulásához, mely 2019-ben jelent meg először emberekben, és néhány hónap leforgása alatt milliókat fertőzött meg az egész világon. A pandémia leküzdéséhez és az újabb járványok megelőzéséhez minden lehetséges eszközt fel kell használni, ami együttműködést kíván a humánorvoslás és az állatgyógyászat, valamint az ökológiai, evolúciós és környezeti tudományok szakemberei között a globális „Egy Egészség” keretében. A közös célok érdekében történő összefogás jegyében a jelen tanulmány állatorvos és humánorvos szerzőpárosa összefoglalja azon ismereteket, amelyek a SARS-CoV-2 vonatkozásában mindkét szakma számára érdeklődésesek lehetnek. Bemutatásra kerül a vírus eredete, természetes és mesterséges előfordulása különböző állatfajokban, valamint az állati koronavírusokkal kapcsolatos azon tapasztalatok, amelyek hozzájárulhatnak a SARS-CoV-2 működésének megértéséhez és az ellene való védekezés tökéletesítéséhez.

Orv Hetil. 2021; 162(5): 163–170.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, koronavírusok, állatgyógyászat, Egy Egészség

Medically relevant aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in animals

Since the discovery of the microscope, we have known that individuals living in close proximity to each other share not only their visible habitat, but also invisible microorganisms that have adapted to some degree to their hosts. However, as human habitat expands and, in parallel, animal territory declines, new animal species can come into dangerous proximity, which may result in consequential transmission of microbes and different microbial behaviour in the new host. Presumably, this phenomenon led to the development of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which first appeared in humans in 2019 and infected millions over the course of a few months worldwide. All possible means must be used to combat the pandemic and prevent further epidemics, which will require cooperation between professionals in human medicine and veterinary medicine as well as in the ecological, evolutionary and environmental sciences, within the framework of the global “One Health”. In a spirit of working together for common goals, the authors of this study, a veterinarian and a human physician, summarize the knowledge that may be relevant to both professions for SARS-CoV-2. The origin of the virus, its natural and artificial occurrence in different animal species, and experiences with animal coronaviruses that may contribute to the understanding of the functioning of SARS-CoV-2 and the development of protection against it are presented.

Keywords: SARS-CoV-2, coronaviruses, veterinary medicine, One Health

Valkó A, Medgyaszai M. [Medically relevant aspects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in animals]. Orv Hetil. 2021; 162(5): 163–170.

(Beérkezett: 2020. november 20.; elfogadva: 2020. december 8.)

Rövidítések

ACE2 = (angiotensin-converting enzyme 2) az angiotenzin-konvertáló enzim 2-es típusa; BCoV = (bovine coronavirus) szarvasmarha-koronavírus; CCoV = (canine coronavirus) kutya-koronavírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRCoV = (canine respiratory coronavirus) kutya légzőszervi koronavírus; FCoV = (feline coronavirus) macska-koronavírus; FeCoV = (feline enteric coronavirus) macska enterális koronavírus; FIPV = (feline infectious peritonitis virus) macska fertőző hashártyagyulladás vírus; HCoV = (human coronavirus) humán koronavírus; IBV = (infectious bronchitis virus) fertőző bronchitis vírus; kb = kilobázis; MERS-CoV = (Middle East respiratory syndrome coronavirus) közel-keleti légúti szindróma koronavírus; NÉBIH = Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal; NHP = (non-human primates) emberen kívüli főemlősök; OIE = (Office International des Epizooties) Állategészségügyi Világszervezet; PDCoV = (porcine deltacoronavirus) sertés-deltakoronavírus; PEDV = (porcine epidemic diarrhoea virus) sertések járványos hasmenésének vírusa; PHEV = (porcine haemagglutinating encephalomyelitis virus) malacok agy- és gerincvelő-gyulladását okozó hemagglutináló vírus; PRCV = (porcine respiratory coronavirus) sertés légzőszervi koronavírus; RNS = ribonukleinsav; SADS-CoV = (swine acute diarrhoea syndrome coronavirus) sertés akut hasmenés szindróma koronavírus; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2; TGEV = (transmissible gastroenteritis virus) a transzmisszibilis gastroenteritis vírusa; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az „Egy Egészség” szemlélet lényege egy olyan transzdiszciplináris együttműködésre való törekvés, amely ötvözi az emberiség, az állatvilág és az ökoszisztéma egészségének megőrzésére irányuló törekvéseket [1]. A koncepció szükségességét egyértelműen alátámasztja a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2 (SARS-CoV-2) megjelenése, mely mind az egyes fajokra szakosodott tudományterületek, mind az országok határait figyelmen kívül hagyva az egész világra kiterjedő pandémiát okozott. Közleményünk célja, hogy az „Egy Egészség” jegyében összefoglaljuk azon állatgyógyászati ismereteket, amelyek az orvosi szakma számára is informatívak lehetnek.

Fajok közötti átvitel

A koronavírusok nagy méretű (26,4–31,7 kb), pozitív irányultságú RNS-genommal, burokkal rendelkező vírusok [2]. Mutációk és rekombinációk rendkívül gyakran fordulhatnak elő egy ekkora genom sokszorosítása, azaz a vírus replikációja során, mely egyaránt magyarázhatja a koronavírusok változékonyságát, a különböző szervek iránti tropizmusukat és új fajokban való megjelenésüket. Népes családjuk tagjai az emlősöket fertőző *Alpha*- és *Beta*-, valamint a főként madarakat fertőző *Gamma*- és *Deltacoronavirus* nemzetségbe sorolhatók. A humán

vagy állategészségügyi szempontból jelentősebb vírusokat az 1. táblázat foglalja össze.

A kórokozót a természetben fenntartó, azaz rezervoár fajok denevérek, madarak és rágcsálók lehetnek, melyekről a vírus átkerülhet egy új fajra [3]. Erre az ún. „spill-over” jelenségre számos példát szolgáltatnak az állatok

1. táblázat | Az egészségügyi szempontból jelentős koronavírusok

Vírus-nemzetség	Érintett faj	Vírus	Betegség/érintett szerv
<i>Alphacoronavirus</i>	Ember	HCoV-229E	Közönséges nátha
		HCoV-NL63	Közönséges nátha
	Macska	FCoV	Emésztőszervi vagy fertőző hashártyagyulladás
	Kutya	CCoV	Emésztőszervi
	Sertés	TGEV	Transzmisszibilis gastroenteritis
		PRCV	Légzőszervi
		PEDV	Sertések járványos hasmenése
		SADS-CoV	Sertés akut hasmenés szindróma
<i>Betacoronavirus</i>	Ember	HCoV-OC43	Közönséges nátha
		HCoV-HKU1	Légzőszervi
		MERS-CoV	Közel-keleti légúti szindróma
		SARS-CoV	Súlyos akut légzőszervi szindróma
		SARS-CoV-2	Koronavirus-betegség 2019
	Kutya	CRCoV	Légzőszervi
	Szarvasmarha	BCoV	Emésztő- vagy légzőszervi
<i>Gamma-coronavirus</i>	Ló	ECoV	Emésztőszervi
	Sertés	PHEV	Agy- és gerincvelő-gyulladás
<i>Deltacoronavirus</i>	Egér	MHV	Bél-, máj- vagy agyvelőgyulladás
<i>Gamma-coronavirus</i>	Házityúk	IBV	Csirkék fertőző bronchitise
	Pulyka	TCoV	Emésztőszervi
<i>Deltacoronavirus</i>	Sertés	PDCoV	Emésztőszervi

BCoV = szarvasmarha-koronavírus; CCoV = kutya-koronavírus; CRCoV = kutya légzőszervi koronavírus; ECoV = lókoronavírus; FCoV = macska-koronavírus; HCoV = humán koronavírus; IBV = fertőző bronchitis vírus; MERS-CoV = közel-keleti légúti szindróma koronavírus; MHV = egér-hepatitisvírus; PDCoV = sertés-deltakoronavirus; PEDV = sertések járványos hasmenésének vírusa; PHEV = malacok agy- és gerincvelő-gyulladását okozó hemagglutináló vírus; PRCV = sertés légzőszervi koronavírus; SADS-CoV = sertés akut hasmenés szindróma koronavírus; SARS-CoV = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus; TCoV = pulyka-koronavirus; TGEV = a transzmisszibilis gastroenteritis vírusa

koronavírusai, a legjellemzőbb módon talán a sertések esetében: a transzmisszibilis gastroenteritis vírusa (TGEV) kutya-koronavírus (CCoV), a sertések járványos hasmenésének vírusa (PEDV) denevér-, a sertés-deltakoronavírus (PDCoV) madárearedetű lehet [4, 5], a malacok agy- és gerincvelő-gyulladását okozó hemagglutináló vírus (PHEV) pedig szintén denevérektől származhat a szarvasmarha-koronavírus (BCoV) közvetítésével [6]. A 2018-ban újonnan azonosított sertés akut hasmenés szindróma koronavírus (SADS-CoV) ugyancsak denevérektől származhat, mégpedig olyan denevérfajoktól, amelyek humán koronavírusok rezervoárjai is [7].

A fajok közötti határok áttörése azt is jelentheti, hogy a kórokozó az állatokról az emberre terjed át, mely jelenség régóta ismert például az influenzavírusok esetén [8], de új kutatások a korábban ismeretlen eredet háttérben is állatfajokat azonosíthatnak, ahogyan erre a rózsahimlő tanulmányozása rávilágított [9]. Szekvenciaanalízisek alapján minden humán koronavírus (HCoV) állati eredetű; a fertőzés kiindulási pontja általában egy denevér- vagy rágcsálófaj, jellemzően köztes szereplők beiktatásával.

A legtöbbször enyhe légzőszervi megbetegedést okozó endémiás humán koronavírusok közül a HCoV-229E és a HCoV-NL63 eredete a denevérekre, míg a HCoV-OC43 és a HCoV-HKU1 rágcsálókra vezethető vissza [6]. A HCoV-229E esetén viszont a háziállatként tartott egypúpú tevék (*Camelus dromedarius*) közvetíthették a vírust a denevérről az emberre, a HCoV-OC43 pedig a szarvasmarhához való adaptáció után kerülhetett át emberre és sertésre. Ugyanakkor, a HCoV-NL63 és a HCoV-HKU1 később került felfedezésre, így nem kizárt, hogy esetükben is jelen volt köztigazda, melyet eddig még nem sikerült azonosítani.

Az utóbbi két vírus felfedezését a koronavírusok kutatására irányuló kiemelt figyelem hozta el, melyet a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus (SARS-CoV) 2002–2003. évi megjelenése indukált. A SARS-CoV volt az első, erősen patogén humán koronavírus, melyet 2012-ben a közel-keleti légúti szindróma koronavírus (MERS-CoV) megjelenése követett [10]. A fertőzés eredeti forrásaként mindkét kórokozó esetében különböző denevérfajokat azonosítottak, míg a köztigazdák a SARS-CoV kialakulásában a cibetmacskafélék (*Viverridae*), a MERS-CoV átvitelében pedig az egypúpú tevék (*Camelus dromedarius*) lehettek.

A SARS-CoV gyors eltűnését követően a koronavírusok monitorozása és a preventív intézkedések tervezése s főként finanszírozása alábbhagyott, annak ellenére, hogy a szignifikáns mortalitással járó humán koronavírusok, SARS-szerű vírusok és a SADS-CoV megjelenése miatt számos kutató figyelmeztetett a lehetséges veszélyre, melyet az alfa- és/vagy béta-koronavírusokat hordozó több mint száz denevérfajjal való szoros együttélés jelenthet [11]. A kínai Wuhan városból súlyos légzőszervi megbetegedésről számoltak be 2019 decemberében,

melynek háttérében hamarosan egy új koronavírus, a későbbiekben SARS-CoV-2 elnevezésű vírust azonosították [12]. E sorok írásakor a SARS-CoV-2 által okozott koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) jelentett eseteit nyomon követő online felület több mint 56 millió fertőzöttről és 1,3 millió halálesetről számol be [13]. A kutatók többsége megegyezik abban, hogy a pandémiát okozó SARS-CoV-2 a többi humán koronavírushoz hasonlóan állati eredetű, amit a korábban említett állati-koronavírus-példák is alátámasztanak. Egy erre irányuló új tanulmányban 1238 denevér szekvenciavizsgálata alapján a SARS-CoV-2 a legközelibb rokonságot a patkósdenevérek (*Rhinolophidae*) koronavírusainak egy csoportjával mutatta [14]. Ugyanakkor az eddig talált denevér-koronavírusok egyike sem mutat elég nagyfokú hasonlóságot a SARS-CoV-2-vel a denevér és ember közötti közvetlen transzmisszió igazolásához, így szükséges a köztigazda azonosítása is. A pandémia kezdetén a jávai tobzoska (*Manis javanica*) merült fel közvetítőként, azonban a vizsgálat során fertőzöttnek bizonyult állatok esetében a vadonban történő akvizíciónál valószínűbbnek tűnik a szállítás során történő fertőződés [15]. Az egyik legújabb, még felülvizsgálat alatt álló közlemény a nyestkutyát (*Nyctereutes procyonoides*) azonosította lehetséges köztigazdaként, mert a kísérleti állatokat sikeresen fertőzték a SARS-CoV-2-vel, és a fertőzött állatok továbbadták a kórokozót a velük egy ketrecben lévő, korábban vírusmentes társaiknak [16]. Ugyanakkor a pandémia eredetének tisztázására további kutatásokra van szükség, elsősorban a vadvilág vizsgálatára fókuszálva, beleértve vadászterületeket, raktárakat, farmokat és piacokat, hiszen az első COVID-19-esetek egy élő állatokkal is kereskedő piachoz köthetők. Pontos válaszokat így csak akkor várhatunk, ha az összes potenciális vad- és háziállat tesztelése megtörténik a kereskedelem teljes vertikumában, ami az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által kezdeményezett nagyszabású nemzetközi összefogás révén valósulhat meg [17].

Zoonosis és reverz zoonosis

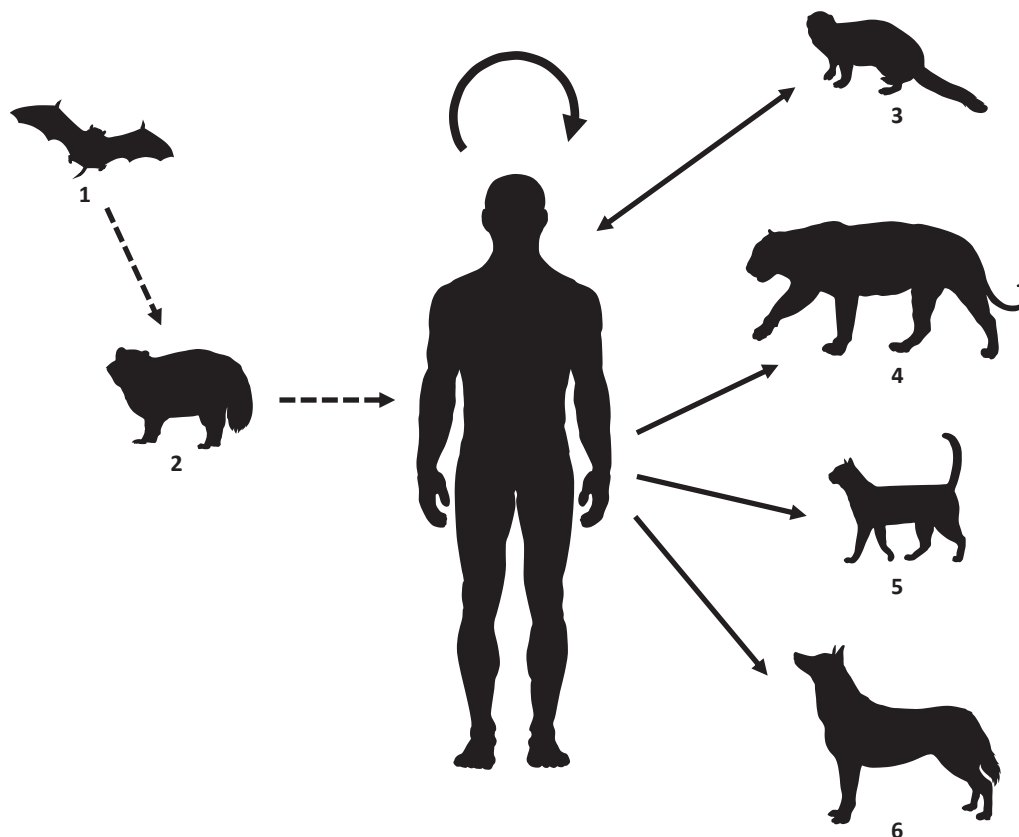
Ha a SARS-CoV-2 állati eredetű, akkor a COVID-19 zoonosis? A korrekt válaszhoz először tisztázni kell a zoonosis fogalmát, mely a WHO alapján „a gerinces állatok és az ember között természetes úton átadott összes betegség és fertőzés” [18]. Korábban elkülönítették az anthroozoonosis (állatról emberre terjedő betegség) és a zooanthroponosis (emberről állatra terjedő betegség) fogalmát is, de ezeket sajnos a szakemberek is gyakran fordítva használták, ezért határozottan egy erre szakosodott bizottság e kifejezések elhagyásáról és a zoonosis megnevezés használatáról mindkét irányú terjedés leírására. Az egyértelműség kedvéért a továbbiakban a napjainkban elterjedtebb reverz zoonosis kifejezést használjuk az emberről állatra terjedő betegségekre vagy fertőzésre, és zoonosison csak az állatról emberre történő átvitelt értjük.

Zoonosisról tehát akkor beszélhetünk, ha az ember általában állatoktól fertőződhet, és az emberek közötti átvitel ritka. Klasszikusan ilyen betegség például a veszettség. Így a SARS-CoV-2 esetén csak zoonoticus eredetről lehet szó, zoonosisról nem.

Ne gondoljuk azonban, hogy a fertőzési út kizárólag egyirányú lehet, hiszen példának okáért az influenzavírusok, illetve a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* kapcsán is megfigyelték [19], hogy az emberek váltak biológiai kockázati tényezővé az állatok számára, s ez a jelenség – ahogy később látni fogjuk – akár vissza is üthet az emberiségre. A SARS-CoV-2 vonatkozásában az állat és ember közötti, természetes úton történt átvitelt az 1. ábra szemlélteti.

Az egyik első leírás reverz zoonosisról a SARS-CoV-2 kapcsán egy állatkertből származott, ahol 2020 márciusában négy tigris és három oroszlán enyhe légzőszervi tüneteket mutatott, epidemiológiai és genetikai vizsgálatok pedig bizonyították, hogy a vírus fertőzött állatkerti dolgozóról vagy dolgozókról került át a tigrisekre [20]. Ugyanezt az oroszlánok esetében nem sikerült egyértelműen megállapítani, és az sem tisztázott, hogy közvetlen vagy közvetett módon (ragályfogó tárggyal) történt az átvitel, valamint a nagymacskák terjeszthették-e egymás között a betegséget.

A népesség nagyobb részének azonban sokkal fontosabb a háziállatok fogékonyága, mellyel kapcsolatban egy átfogó tanulmány megállapította, hogy a SARS-CoV-2 gyengén replikálódik kutyákban, sertésekben, csirkékben és kacsákban, viszont a macskák és a vadászgörények fogékonyabbak a fertőzésre [21]. Macskák között ráadásul bizonyítottan tűnik a levegőn keresztüli terjedés is, ám az ezt alátámasztó vizsgálat során rendkívül magas dózisú vírussal fertőzték a kísérleti állatokat, mely nem feltétlenül felel meg a természetes körülményeknek. Az utóbbit jobban szemlélteti az a tanulmány, mely bizonyított vagy feltételezett SARS-CoV-2-pozitív tulajdonosoknak klinikai tüneteket (letargia, hasmenés, hányás, köhögés és egyéb légzőszervi tünetek) mutató állatait vizsgálta a vírus örökítőanyagának, valamint a fertőzésre adott immunválasz eredményeként megjelenő ellenanyagoknak a kimutatásával [22]. A vizsgált 11 kutya mindegyike negatív volt mindkét módszerrel, míg a 22 macska közül egy esetben sikerült kimutatni a vírust és ellenanyagokat is. A kutyák és a macskafélék fogékonyága közötti eltérést az angiotenzinkonvertáló enzim 2-es típusának (ACE2) különbségei magyarázhatják, mely sejtfelszíni receptorként szolgál a SARS-CoV-2-fertőzés során, a vírus ezen keresztül képes megfertőzni a sejteket [23]. Számítógépes analízis alapján a macska-



1. ábra

A SARS-CoV-2 lehetséges transzmissziós útvonalai a természetben (a szerzők saját munkája [14, 16, 20, 22, 27] alapján)

1 = patkósdenevérek; 2 = nyestkutya; 3 = nyérc; 4 = tigris; 5 = macska; 6 = kutya
SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2

ACE2 jobban hasonlít a humán ACE2-re, ami szintén arra enged következtetni, hogy a macska fogékonyabb lehet a SARS-CoV-2-fertőzésre a kutyánál, enyhe tüneteket mutathat, és ürítheti is a vírust [24]. Emiatt, bár az átvitel kockázata alacsony, tanácsos a COVID-19-betegeknek limitálni a háziállatukkal való érintkezést (az állatorvosok többsége egyébiránt sem javasolja a kis kedvencek csókolgatását). Bizonyíték nincs arra vonatkozóan, hogy a macska továbbíthatná a fertőzést az emberre, ezért a tulajdonosoknak nem kellene lemondaniuk társállataikról a betegségtől való félelem miatt.

Az állatkerti állatok, kutyák és macskák között egyedi esetekről számoltak be, holland nyérc- (*Neovison vison*) farmokon viszont több, SARS-CoV-2 okozta járványkitörés is előfordult [25]. Az előzőekben említett háziállatoktól eltérően azonban a nyércek között már súlyos megbetegedést is megfigyeltek, mely az érintett egyedek pusztulásával járt. Ezen állatok kórbonctani vizsgálata során a COVID-19 következtében elhunyt betegek tüdőelváltozásaihoz hasonló interstitialis pneumóniát és diffúz alveolaris károsodást figyeltek meg, valamint immunhisztokémiai vizsgálattal igazolták a tüdőszövetben a SARS-CoV-2 jelenlétét [25, 26]. A szigorú higiéniai előírások és szállítási korlátozások ellenére egyre több nyércfarmon jelent meg a betegség; egy preprint tanulmány júniusig 16 farmot vont be egy kontaktkutatáson és különböző diagnosztikai módszerek alapján vizsgálatba [27]. Felmerült egy erősebben patogén vírusváltozat megjelenése is a nyércekben, de nem találtak ugyanolyan mutációt minden vizsgált nyércmintában, inkább a farmokon lévő nagy populáció vezethetett a gyors terjedéshez. Szekvenciaelemzések alapján a nyércek a dolgozóktól fertőződhetek meg, viszont korábban SARS-CoV-2-negatív munkások azt követően mutatták a COVID-19 tüneteit, és váltak pozitívvá, hogy az adott farmon a nyércek közt megjelent a betegség. Ebben az esetben már valóban erősen megalapozott a zoonosis előfordulásának gyanúja, mely következtében a holland kormány bejelentette az ország összes nyércfarmjának felszámolását 2021 márciusáig, az emberek egészségének védelme érdekében (<https://www.hsi.org/news-media/dutch-mink-fur-farms-to-be-permanently-closed/>). A fogságból kiszabaduló nyércek keveredhetnek vadon élő társaikkal, bár a dús, változatos színű prémekre irányuló tenyésztés miatt külsőre és genetikailag is eltérnek egymástól [28]. A vadon élő nyércek SARS-CoV-2-re vonatkozó fogékonysága így hasonló lehet a farmokon tartott nyércekéhez, de tekintettel a vadállatok közti zsúfoltság hiányára, valamint az ember és nyérc találkozásának körülményeire (ritka, és általában a nyérc elmenekülésével vagy pusztulásával jár), ezek az állatok valószínűleg elhanyagolható veszélyt jelentenek a COVID-19 előfordulása szempontjából.

Nem kizárt, hogy további állatfajokban mutassák ki a SARS-CoV-2 jelenlétét, mely esetlegesen kockázatot jelenthet az ember számára is, ezért az állatok természetes úton előforduló fertőződésének monitorozása érdeké-

ben a bejelentett esetekről az Állategészségügyi Világszervezet (OIE) nyilvántartást vezet (<https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/events-in-animals/>), valamint aktuális információkat biztosít a SARS-CoV-2 vonatkozásairól az állatokkal, illetve állati termékekkel kapcsolatban. Hasonló ismeretanyag magyar nyelven a Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (NÉBIH) honlapján (<https://portal.nebih.gov.hu/>) „A koronavírus állategészségügyi vonatkozásai” címen érhető el.

Állati modellek a SARS-CoV-2 vizsgálatához

A COVID-19 kórfejlődésének vizsgálatához, valamint a betegség kezelését, illetve megelőzését szolgáló gyógyszerek és vakcinák kifejlesztéséhez elengedhetetlenek az állati modellek, ezért az egyes fajok fogékonyságának feltérképezése a megfelelő kísérleti állat meghatározásában is szerepet játszik. Az emlősállatok és az ember között immunológiai számos hasonlóságot találunk, mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszer működésének tekintetében. Ennélfogva az intracelluláris kórokozók elleni immunválasz alapjai is megegyezhetnek, ugyanakkor számottevő különbségek adódhatnak az adott patogén tulajdonságainak, valamint az egyes fajok specifikus fehérjéinek eltéréseiből.

Az ACE2 ebben az esetben is kulcsfontosságú; például a leggyakrabban használt egér- (*Mus musculus*) modell esetén a vad típusú egerek ellenállnak a SARS-CoV-2-fertőzésnek eltérő receptorok miatt, ezért új egértörzsek kialakítása szükséges a kutatásokhoz [29]. Az egyik lehetséges mód a transzgenikus egerek létrehozása, melyekben az egér-ACE2-t részben vagy teljesen humán eredetű ACE2-re cserélik – ez már a 2000-es évek elején a SARS-CoV-kutatások kapcsán is felmerült. Akkor hozták létre például a K18-hACE2 egérvonalat, mely a SARS-CoV kórfejlődésének modellezésére kevésbé bizonyult alkalmasnak, mert – feltehetően a humán ACE2 nagymértékű idegrendszeri kifejeződése miatt – a fertőzés minden esetben az állatok pusztulását okozta [30]. Ugyanez az egérvonal viszont ígéretesnek tűnik a COVID-19 patogenezisének és a terápiás beavatkozási lehetőségeknek a vizsgálatára: a kísérletek során az egerekben az enyhétől a súlyoson át a letálisig terjedően sikerült kiváltani a betegséget a SARS-CoV-2 fertőző dózisának módosításával, valamint megfigyelték az anosmia, azaz a szaglás elvesztésének jelenségét is, mely az emberekhez hasonlóan a nőivarú egyedekben volt általánosabb [31]. Ugyanakkor ezeknek az egereknek a létrehozása meglehetősen időigényes: hónapok telnek el, mire bevonhatók lesznek egy kísérletbe.

Az ACE2 fehérje elemzése révén egy másik kis testű rágcsáló került a kutatók figyelmének középpontjába, mégpedig a szíriai aranyhörcsög (*Mesocricetus auratus*), melyet korábban már több légzőszervi kórkép vizsgálá-

tára is használtak, beleértve a SARS-CoV okozta megbetegedést is [32]. Az egyik első tanulmány alapján az aranyhőrcsögök az enyhe és mérsékelt súlyos COVID-19 modellezésére lehetnek alkalmasak, melyet kontakt és aeroszol útján közvetíthetnek is egymás között [33]. Újabb kutatások már vizsgálták egyes terápiás beavatkozások (rekonvaleszcens, azaz gyógyulófélben lévő betegből vett savó, hidroxiklorokin és favipiravir), illetve vakcinák működését is ezekben az állatokban [32]. Modellként való felhasználásukat sajnálatos módon korlátozza, hogy az egerekhez képest egyelőre kevesebb eszköz áll rendelkezésre vizsgálatukhoz, elsősorban az immunológiai válaszreakciók terén.

A kis testű ragadozók közül a vadászgörény (*Mustela putorius furo*) alkalmazták már modellként, elsősorban az influenzavírusok vizsgálatára, ezeknek az állatoknak a tartása viszont bonyolultabb a rágcsálókhoz képest, legnagyobb hátrányuk pedig a fajspecifikus reagensek korlátozott elérhetősége [34]. A SARS-CoV-2-fertőzés okozta felső légúti elváltozások és a vonatkozó terápiás beavatkozások – akár a nyálkahártya-immunitás kialakításának vizsgálatára – viszont meglehetősen potenciálal bírnak, így várhatóan ki fog bővülni a vadászgörényekkel végzett kutatások eszköztára [21, 34].

Genetikai és anatómiai rokonságunkból fakadóan az emberen kívüli főemlősök (NHP) a legjobb állati modellek a humán betegségek vizsgálatára, közülük pedig az ACE2-receptor-hasonlóság alapján a rhesusmajmok (*Macaca mulatta*) tűntek a legideálisabbnak a SARS-CoV-2 vonatkozásában [35]. Ugyanakkor a SARS-CoV-2-fertőzés egyetlen vizsgált NHP-fajban sem, így a rhesusmajmokban sem váltott ki súlyos klinikai tünetekben megnyilvánuló betegséget, annak ellenére, hogy az emberekhez hasonlóan az idősebb majmokban súlyosabb interstitialis tüdőgyulladás alakult ki a fiatalokhoz képest [32, 36]. Következésképp az NHP-modellek – fenntartásokkal kezelve, de – továbbra is elengedhetetlenül szükségesek, elsősorban a vakcinák hatékonyságának teszteléséhez, mellyel kapcsolatban főként az alsó légutak védelmére irányulóan biztató eredményekről számoltak be.

Tanulságok az állatvilágból

Az állatorvos-tudományban a koronavírusokkal szerzett tapasztalatok segíthetnek a humán vírusok okozta megbetegedések elleni küzdelemben a kórokozók változékonyságának, az ellenük kialakult immunválasznak és az aktív védekezésnek a tekintetében.

Genetikai szempontból az összehasonlítást az ugyanazon nemzetségre tartozó vírusokkal érdemes kezdeni, melyek közül a kutya légzőszervi koronavírus (CRCoV) tűnik ideális választásnak, megegyező szervtropizmusa miatt [37]. Ugyanakkor a CRCoV a SARS-CoV-2-vel szemben önállóan legfeljebb minimális tüneteket indukál; egyéb kórokozókkal együttesen alakíthatja ki a kenelkőhögés néven ismert, általában menhelyeken vagy

versenyeken összezsúfolódtott kutyák közt előforduló, komplex légzőszervi betegséget [38]. Genetikailag pedig inkább a HCoV-OC43-mal és a BCoV-vel mutat szoros rokonságot. Így a COVID-19 modellezésére a CRCoV kevésbé alkalmas; a SARS-CoV-2 vonatkozásában inkább szerológiai szempontból lehet érdekes, hogy az enyhe légzőszervi megbetegedést okozó HCoV-OC43-mal való hasonlósága miatt képes lehet-e keresztreakciót adni, mely zavarhatja a SARS-CoV-2-specifikus ellenanyagok kimutatását, vagy esetleg bizonyos fokú védelmet nyújthat a megbetegedés ellen [39].

Hasonlóképpen az antitestalapú immunválasz vonatkozásában lehet informatív egy szarvasmarhatelepeken dolgozók körében végzett felmérés a BCoV kapcsán, mely kettős szövettropizmusa és életkorfüggő kórképek tekintetében is precedensértékű lehet. A BCoV ugyanis az emésztő- és légzőszervek iránt is fogékony, néhány hetes borjakban hasmenést, felnőtt állatokban vérzéses jellegű, ún. téli hasmenést, néhány hónapos borjakban, illetve fiatal felnőttekben pedig önállóan enyhe, társfertőzésekkel együtt súlyosabb légzőszervi megbetegedést okozhat [40]. Az utóbbi esetén a kórokozók mellett jelentős szerepe van a szállítási stressznek, mely például a különböző telepekről hosszabb szállítmányozást követően hizlaldába kerülő állatoknál figyelhető meg, és az immunrendszer gyengítése révén fokozhatja a betegség-re való fogékonyságot. Ez a jelenség párhuzamba állítható a hosszú repülőutak során az egymástól távoli helyekről származó, de szoros közelségbe kerülő embereknek kialakuló utazási stresszel, mely a SARS-CoV-2 terjedésében is közrejátszhat, bár az akut stressz során a nyál besűrűsödése miatt a transzmisszió csökkenhet [41].

Genetikailag távolabb áll a SARS-CoV-2-től, de hasonló szövettropizmusa, valamint egy frappáns „vírusmegoldás” miatt említést érdemel a sertés légzőszervi koronavírus (PRCV). A PRCV a súlyos hasmenést okozó TGEV természetes úton kialakult deletiós mutánsa, mely a TGEV-vel szemben legfeljebb korlátozottan replikálódik az emésztőcsatornában, és a sertés komplex légzőszervi megbetegedéséhez járulhat hozzá [40]. A „szerencsés” mutációt követően az elterjedő PRCV kvázi visszaszorította a TGEV által kiváltott betegség előfordulását, feltehetően a PRCV által indukált, de TGEV ellen is hatásos immunválasz kialakulása miatt. Ennek a keresztvédetségnek a mintájára a SARS-CoV-2 elleni immunitás kialakítása érdekében megfontolandó olyan mesterségesen előállított vírusváltozatok vizsgálata, amelyek legfeljebb enyhe tüneteket okozhatnak akár eltérő szövetben, de a nyálkahártya-immunitás révén hatékony védelmet biztosítanak a kórokozóval szemben.

A macska koronavírus (FCoV) a koronavírusok változékonyságának jelentőségét és az ellenük való védekezés nehézségeit egyaránt szemlélteti. Az FCoV-nak két, genetikailag nem igazán elkülöníthető változata van: a macska enterális koronavírusának is nevezett (FeCoV) avirulens biotípus, és a magasan patogén biotípus, a macska fertőző hashártyagyulladás vírus (FIPV), mely az

immunrendszer érintettségével járó fatális kórképet idéz elő [42]. Az FeCoV előfordulása igen gyakori, és legfeljebb enyhe hasmenést, esetleg kismacskákban légzőszervi tüneteket okoz, a fertőzött állatok nagyjából 5%-ában viszont a vékonybél hámsejtjeiben olyan mutációk zajlanak le a vírusban, amelyek hatására képessé válik replikálódni a veleszületett immunrendszerbe tartozó makrofágokban és monocytákban. Ez a változás kulcsfontosságúnak tűnik a FIPV kialakulásában, bár máig nem tisztázott pontosan, mely gének érintettek ezekben a mutációkban, illetve milyen szerepe van a fogékonyság öröklődésének és a környezetnek [43]. A FIPV okozta betegség kezelésére több antivirális készítménnyel is kísérleteztek, melyek közül a GS-441524-nukleozid-analóggal végzett többszöri kezelés hatékonynak bizonyult a kezelt állatok többségében (25/26), a betegség megelőzésében viszont az évtizedek óta tartó kísérletezés ellenére a forgalomban lévő egyetlen vakcina esetén sem értek el konzisztens kísérleti eredményeket [44, 45]. Jelenlegi ismereteink szerint a SARS-CoV-2 is képes replikálódni a makrofágokban, ami hozzájárulhat az immunrendszer diszfunkcionális működéséhez és a következményes súlyos COVID-19 kialakulásához [46]. Így a macska példáját követve el lehet kezdeni kísérletezni antivirális szerekkel való terápia alkalmazásával, ahogyan az a remdezivir (GS-5734) esetében sikeresen történt [47], ugyanakkor a FIPV megelőzésére tett, számos kudarccal végződő kutatás egyúttal előrevetíti a vakcinafejlesztés nehézségeit is.

Az állatok koronavírusai elleni vakcinák tekintetében az elsők között felfedezett, jelentős gazdasági veszteségeket okozó, a csirkék fertőző bronchitisének vírusa (IBV) kapcsán rendelkezünk a legtöbb ismerettel [48]. Az IBV elleni védelem meglehetősen rövid ideig tart, általában több genotípusú vírus kombinációját tartalmazó, különböző típusú vakcinák ismételt alkalmazása vezethet a hatékony megelőzéshez. A SARS-CoV-2 esetén egyelőre számos ismeretlen tényezővel állunk szemben a különböző vakcinák fejlesztésében, de például az állatok koronavírusai elleni vakcinákhoz hasonlóan úgy tűnik, kétszeres dózisa lesz szükség egy adott oltóanyagból a sikeres védekezéshez [49].

Következtetés

Nem kérdéses, hogy a SARS-CoV-2-pandémia és annak leküzdése kihívást jelent az egész emberiség számára. Az állatok koronavírusairól szerzett ismeretanyag korlátozottan vonatkoztatható az emberek kórokozóira, mégis hasznos támpontokat nyújthatnak a vírusok működésének megértéséhez, valamint biztonságos és hatékony antivirális szerek, illetve vakcinák kifejlesztéséhez, melyek segítségével optimistább jövőképet vetíthetünk magunk elé a COVID-19 felszámolásában [50].

Az elmúlt két évtizedben a SARS-CoV, a MERS-CoV, majd a SARS-CoV-2 jutott át az állatokról az emberekre, ami intő jelként szolgál arra nézvést, hogy milyen követ-

kezményekkel számolhatunk, ha nem változtatunk a környezethez való viszonyunkon. Egy újabb világjárvány elkerülése érdekében elengedhetetlen az állatvilág monitorozása, különösen tekintettel azon vadállatokra, amelyek zsugorodó életterük peremén szoros közelségbe kerültek az emberekkel. Változásokat hozni és fenntartható együttélést kialakítani az élővilág teljes közösségében pedig csak az „Egy Egészség” szemléletével, közös összefogással lehetséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző részt vett az irodalomkutatásban és a publikáció szövegezésében. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Destoumieux-Garzón D, Mavingui P, Boetsch G, et al. The One Health concept: 10 years old and a long road ahead. *Front Vet Sci.* 2018; 5: 14.
- [2] Woo PCY, Huang Y, Lau SK, et al. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses* 2010; 2: 1804–1820.
- [3] Decaro N, Martella V, Saif LJ, et al. COVID-19 from veterinary medicine and One Health perspectives: what animal coronaviruses have taught us. *Res Vet Sci.* 2020; 131: 21–23.
- [4] Lorusso A, Decaro N, Schellen P, et al. Gain, preservation, and loss of a group 1a coronavirus accessory glycoprotein. *J Virol.* 2008; 82: 10312–10317.
- [5] Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus *Deltacoronavirus* supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronaviruses as the gene source of *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus*. *J Virol.* 2012; 86: 3995–4008.
- [6] Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018; 100: 163–188.
- [7] Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255–258.
- [8] Sun H, Xiao Y, Liu J, et al. Prevalent Eurasian avian-like H1N1 swine influenza virus with 2009 pandemic viral genes facilitating human infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117: 17204–17210.
- [9] Bennett AJ, Paskey AC, Ebinger A, et al. Relatives of rubella virus in diverse mammals. *Nature* 2020; 586: 424–428.
- [10] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181–192.
- [11] Morens DM, Breman JG, Calisher CH, et al. The origin of COVID-19 and why it matters. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103: 955–959.
- [12] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–269.
- [13] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 533–534. [Erratum: *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9): e215.]

- [14] Latinné A, Hu B, Olival KJ, et al. Origin and cross-species transmission of bat coronaviruses in China. *Nat Comm.* 2020; 11: 4235.
- [15] Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583: 282–285.
- [16] Freuling CM, Breithaupt A, Müller T, et al. Susceptibility of raccoon dogs for experimental SARS-CoV-2 infection. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 2982–2985.
- [17] Mallapaty S. Scientists call for pandemic investigations to focus on wildlife trade. *Nature* 2020; 583: 344.
- [18] Hubálek Z. Emerging human infectious diseases: anthroponoses, zoonoses, and sapronoses. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 403–404.
- [19] Messenger AM, Barnes AN, Gray GC. Reverse zoonotic disease transmission (zooanthroponosis): a systematic review of seldom-documented human biological threats to animals. *PLoS ONE* 2014; 9: e89055.
- [20] McAloose D, Laverack M, Wang L, et al. From people to panthera: natural SARS-CoV-2 infection in tigers and lions at the Bronx Zoo. *mBio* 2020; 11: e02220-20.
- [21] Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368: 1016–1020.
- [22] Saillau C, Dumarest M, Vanhomwegen J, et al. First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France. *Transbound Emerg Dis.* 2020; 67: 2324–2328.
- [23] Mathavarajah S, Delliare G. Lions, tigers and kittens too: ACE2 and susceptibility to COVID-19. *Evol Med Public Health* 2020; 2020: 109–113.
- [24] Abdel-Moneim AS, Abdelwhab EM. Evidence for SARS-CoV-2 infection of animal hosts. *Pathogens* 2020; 9: 529.
- [25] Molenaar RJ, Vreman S, Hakze-van der Honing RW, et al. Clinical and pathological findings in SARS-CoV-2 disease outbreaks in farmed mink (*Neovison vison*). *Vet Pathol.* 2020; 57: 653–657.
- [26] Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) – anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol.* 2020; 15: 103.
- [27] Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. Jumping back and forth: anthroponotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms. *bioRxiv* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.277152>.
- [28] Morris KY, Bowman J, Schulte Hostedde A, et al. Functional genetic diversity of domestic and wild American mink (*Neovison vison*). *Evol Appl.* 2020; 13: 2610–2629.
- [29] Lutz C, Maher L, Lee C, et al. COVID-19 preclinical models: human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice. *Hum Genomics* 2020; 14: 20.
- [30] McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81: 813–821.
- [31] Zheng J, Wong LYR, Li K, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature* 2020 Nov 9. Doi: 10.1038/s41586-020-2943-z. [Epub ahead of print]
- [32] Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SG, et al. Animal models for COVID-19. *Nature* 2020; 586: 509–515.
- [33] Sia SF, Yan LM, Chin AW, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020; 583: 834–838.
- [34] Enkirsch T, von Messling V. Ferret models of viral pathogenesis. *Virology* 2015; 479–480: 259–270.
- [35] Leist SR, Schäfer A, Martinez DR. Cell and animal models of SARS-CoV-2 pathogenesis and immunity. *Dis Model Mech.* 2020; 13(9): dmm046581. Doi: 10.1242/dmm.046581.
- [36] Yu P, Qi F, Xu Y, et al. Age-related rhesus macaque models of COVID-19. *Animal Model Exp Med.* 2020; 3: 93–97.
- [37] Priestnall SL. Canine respiratory coronavirus: a naturally occurring model of COVID-19? *Vet Pathol.* 2020; 57: 467–471.
- [38] Wille M, Wensman JJ, Larsson S, et al. Evolutionary genetics of canine respiratory coronavirus and recent introduction into Swedish dogs. *Infect Genet Evol.* 2020; 82: 104290.
- [39] Ma Z, Li P, Ji Y, et al. Cross-reactivity towards SARS-CoV-2: the potential role of low-pathogenic human coronaviruses. *Lancet Microbe* 2020; 1: e151.
- [40] Saif LJ, Jung K. Comparative pathogenesis of bovine and porcine respiratory coronaviruses in the animal host species and SARS-CoV-2 in humans. *J Clin Microbiol.* 2020; 58: e01355-20.
- [41] Fontes D, Reyes J, Ahmed K, et al. A study of fluid dynamics and human physiology factors driving droplet dispersion from a human sneeze. *Phys Fluids (1994)* 2020; 32: 111904.
- [42] Hartmann K. Feline infectious peritonitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005; 35: 39–79.
- [43] Kennedy MA. Feline infectious peritonitis: update on pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020; 50: 1001–1011.
- [44] Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, et al. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009; 11: 594–604.
- [45] Pedersen NC, Perron M, Bannasch M, et al. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *J Feline Med Surg.* 2019; 21: 271–281.
- [46] Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives – a report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020; 75: 2445–2476.
- [47] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1813–1826.
- [48] Balka G, Bálint Á, Cságola A, et al. Vaccine developments and pharmacological treatment options against SARS-CoV-2 infection and the control of coronaviruses in domestic animals – Literature review. [A háziállatok főbb koronavírusai, és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és gyógyszeresvédekezés lehetőségei – Irodalmi áttekintés.] *Magy Állatorv L.* 2020; 142: 323–348. [Hungarian]
- [49] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586: 516–527.
- [50] Saad-Roy CM, Wagner CE, Baker RE, et al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. *Science* 2020; 370: 811–818.

(Valkó Anna dr.,

Budapest, Hungária krt. 23–25., 1143

e-mail: valko.anna@univet.hu)