

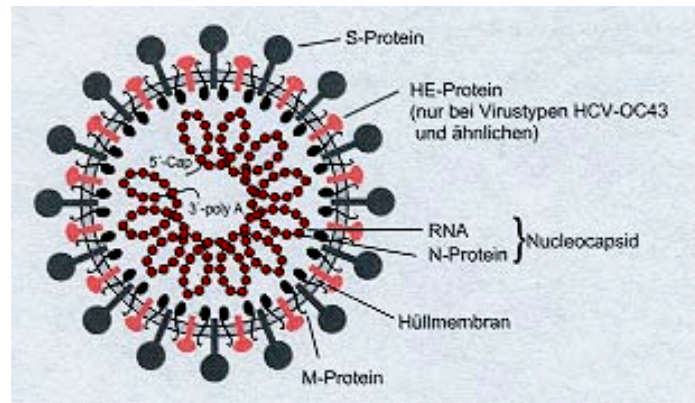
SARS – eine Coronavirusinfektion

1. Coronaviren im Kurzporträt
2. Chronologie
3. Ungewissheiten
4. Veterinärmedizinisch relevante Coronaviren
5. Systematik der Coronaviren
6. Makrophagen stehen im Zentrum der Pathogenese
 - ADE-Phänomen

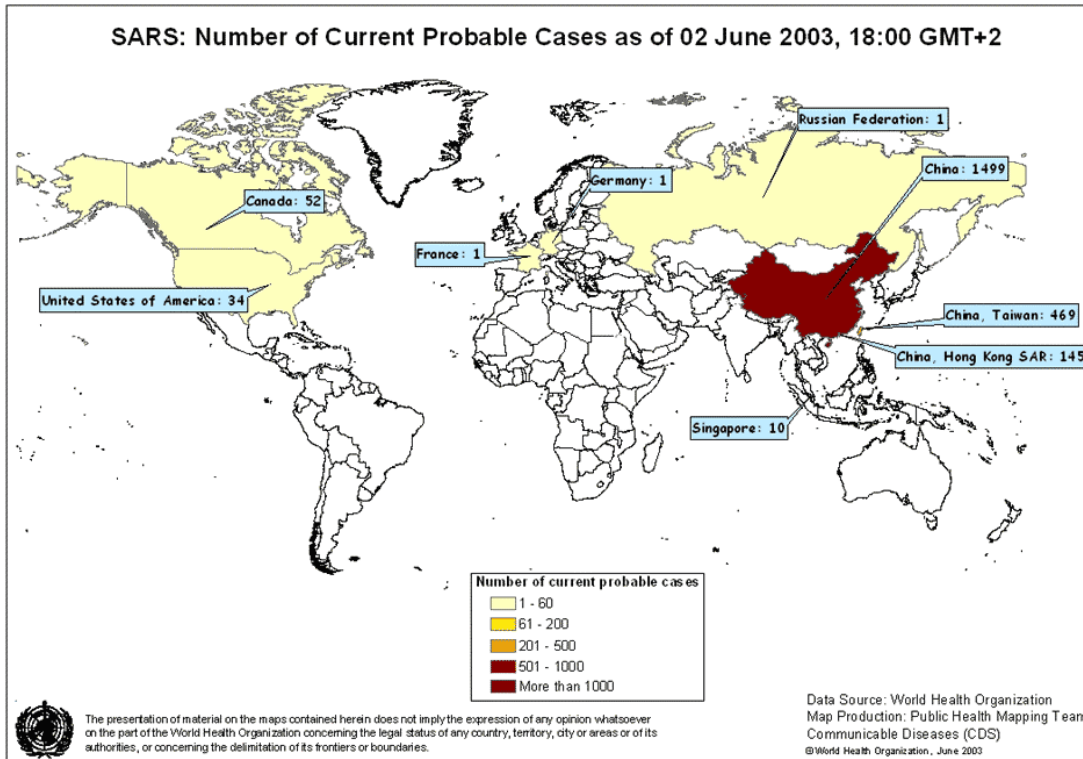
⇒ Beeinträchtigung der angeborenen Immunantwort

Coronaviren im Kurzporträt

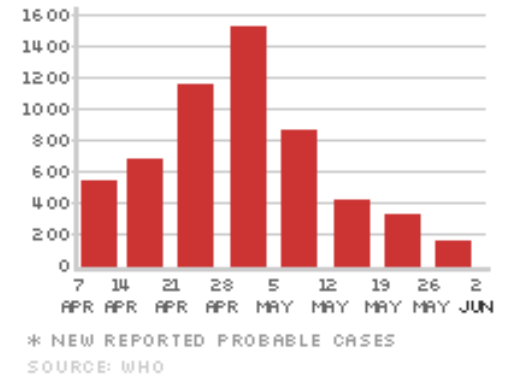
- Behüllte, 100-150 nm messende Virionen, mit 2-3 membranassoziierten Oberflächenproteinen sowie dem Nukleoprotein. S-, M-, HE- sowie N-Protein → Ribonukleoprotein Nukleokapsid
- 25-30'000 Nukleotide aufweisende ss(+)RNA
- Weisen hohe Mutationsrate auf; Rekombinationen sind häufig ⇒ **neue Virusstypen**; Deletionen haben unterschiedliche Auswirkungen (NS- und S-Protein) ⇒ FIP, PRCV
- Sind dem Wirt nicht zwingend treu (heterologe Rekombination)
- Das Krankheitsbild hängt entscheidend davon ab, ob das Virus "**neue Virustypen**" Makrophagen, dendritische Zellen und/oder Lymphzyten infiziert ⇒ Immunschwächung



Chronologie von SARS

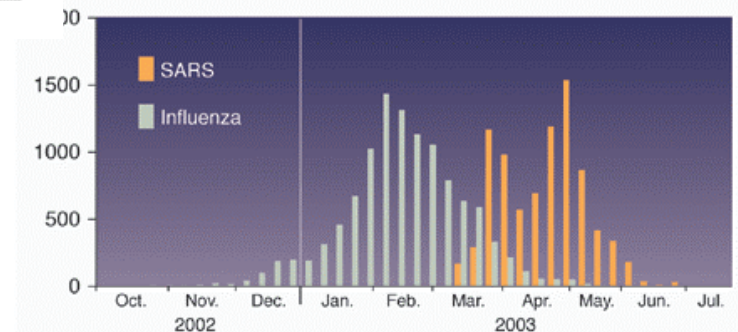


Weekly new Sars cases*



Inzidenzkurve veranschaulicht den von einem Indexfall ausgehenden Seuchenzug.

Vom 1. Nov. 2002 bis 31. Juli 2003 ⇒ Letalität 724/8096.



Ursprung des SARS-CoV



wet markets



- Larvenroller (*Paguma larvata*)
(fälschlich auch Zibetkatze genannt)
- Marderhunde (*Nyctereutes procyonoides*)
- Frettchen

Bestätigt:

Horizontale Ausbreitung Mensch-Mensch
Subklinische Infektionen kommen vor

Ungeklärt:

Naturresevoir von SARS CoV
Impfstoffdesign

Systematik der Coronaviren

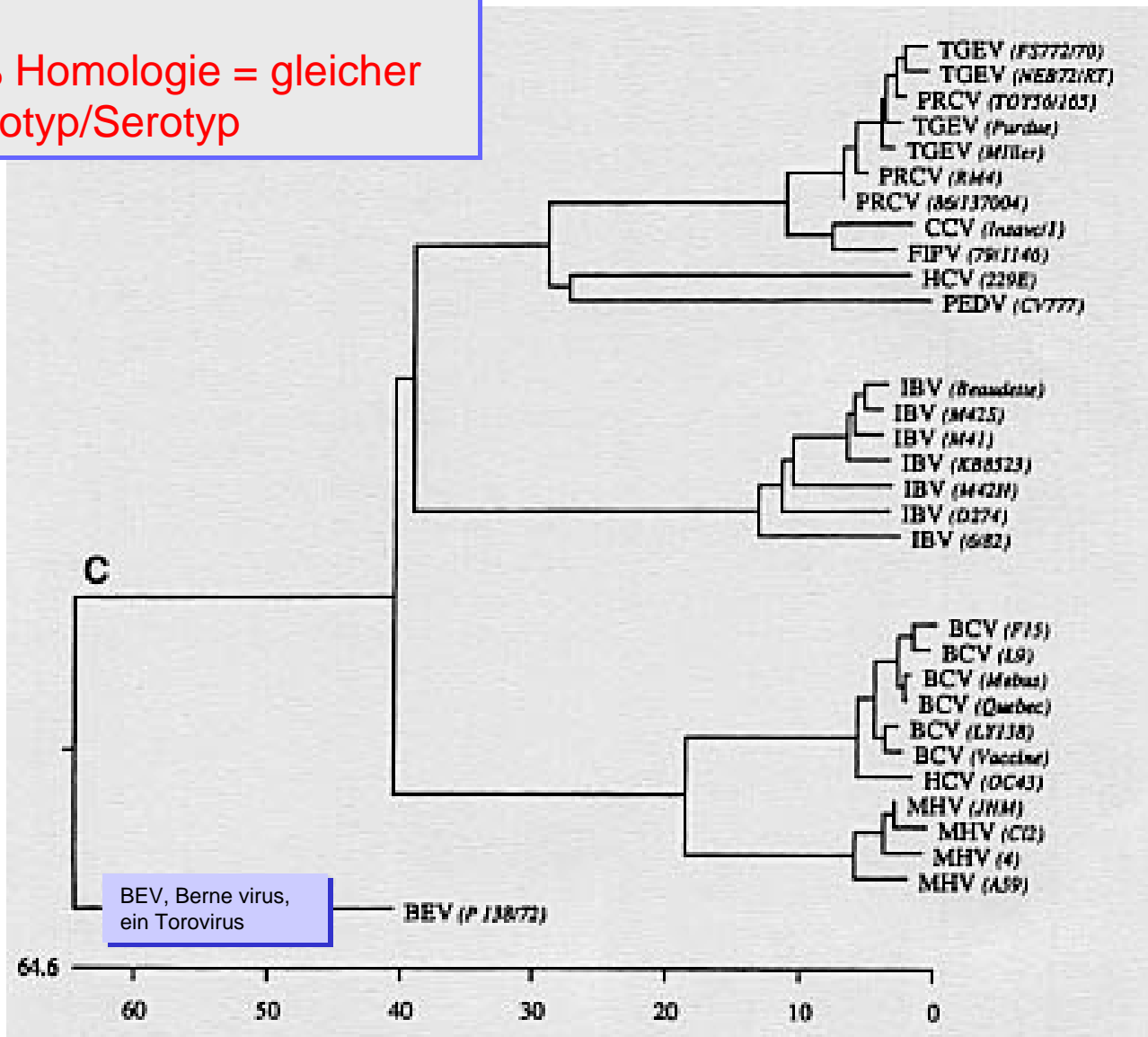
Antigen­gruppe	Virus / Wirt	Organspezifität
I	HCV229E/Hu TGEV/Po PRCV/Po EVDV/Po CCV/Ca FeCV/Fe FIPV/Fe	Respirationstrakt Darm Lunge Darm Darm Darm unterschiedlich
II (mit HE)	HCVOC43/Hu MCV/Mu RCV/Ra HEV/Po BCV/Bo	Darm unterschiedlich Lunge Darm, ZNS Darm, Lunge
III	IBV/Av	Bronchien, Lunge
neu	SARS-CV	Lunge, Darm

Coronaviren: Spike-Protein: nt-Sequenzvergleich

% Sequenzunterschiede



80% Homologie = gleicher Genotyp/Serotyp



Genogruppe I

Hund, Katze, Schwein, Mensch

Genogruppe III

Geflügel

Genogruppe II

(HE-Protein)

Rind, Maus, Mensch



korrespondierende Einteilung in Serogruppen

Wirtsspezifität der Coronaviren

4 Genogruppen, bzw. Serogruppen
mit unterschiedlichen Serotypen

G1: FeCV, PoCV, CaCV, HuCV
G2: BoCV, PoCV, MuCV, HuCV
G3: AvCV
G4: SARS-CV

Coronaviren sind mutations- und rekombinationsfreudig

neigen nicht nur bei Doppelinfektionen zu
Rekombinationen (homolog, heterolog)

Die RNA-Polymerase (fehlendes Proofreading) macht Lesefehler
und ist darüber hinaus der Matrize ziemlich untreu.

Erläutern Sie mögliche Konsequenzen bezüglich des Wirtsspektrums bei
genetischen Veränderungen in unterschiedlichen Regionen des Virusgenoms

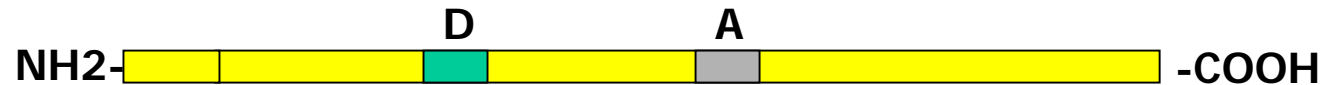
PRCV = Spike-Deletionsmutante von TGEV

TGEV



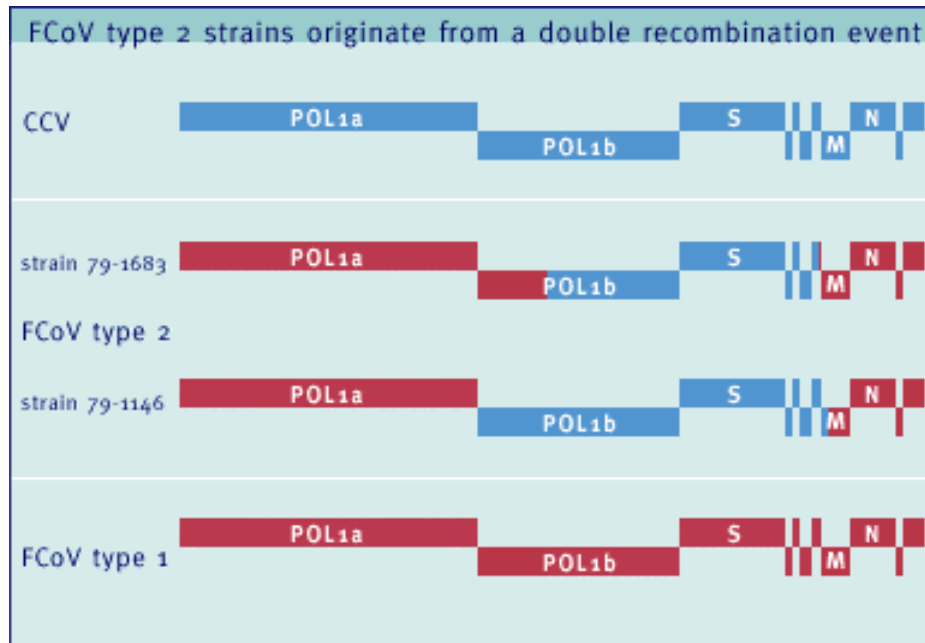
mAk α -C und α -B binden an Epitope C, B

PRCV



mAk α -C und α -B binden nicht

FeCV Typ 1 and FeCV Typ 2



Koinfektionen, z.Bsp. mit FIV (Immunsuppression) lassen FIP beschleunigt aufkommen.

Bei der Pathogenese spielt das ADE-Phänomen eine ursächliche Bedeutung. Mechanismus unklar – Hypothese der primären Immunschwächung durch Hemmung der angeborenen Immunantwort (IFN- α/β)

Prävalenz FeCV

Typ 1 überwiegt,

Typ 2 kommt auch in Europa vor:

Wien (1997-2000): 64/74 Typ 1

5/74 Typ 2

5/74 Typ 1 + Typ 2

Genomik SARS-CoV

File Edit View Go Favorites Tools Window Help 11:46:05 Internet Explorer

Entrez-PubMed

Back Forward Stop Refresh Home AutoFill Print Mail

Address: http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14671089&dopt=Abstract go

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC Journals Books

Search PubMed for Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Abstract Show: 20 Sort Send to Text

1: J Virol. 2004 Jan;78(1):76-82. Related Articles, Links

Mosaic evolution of the severe acute respiratory syndrome coronavirus.

Stavrinides J, Guttman DS.

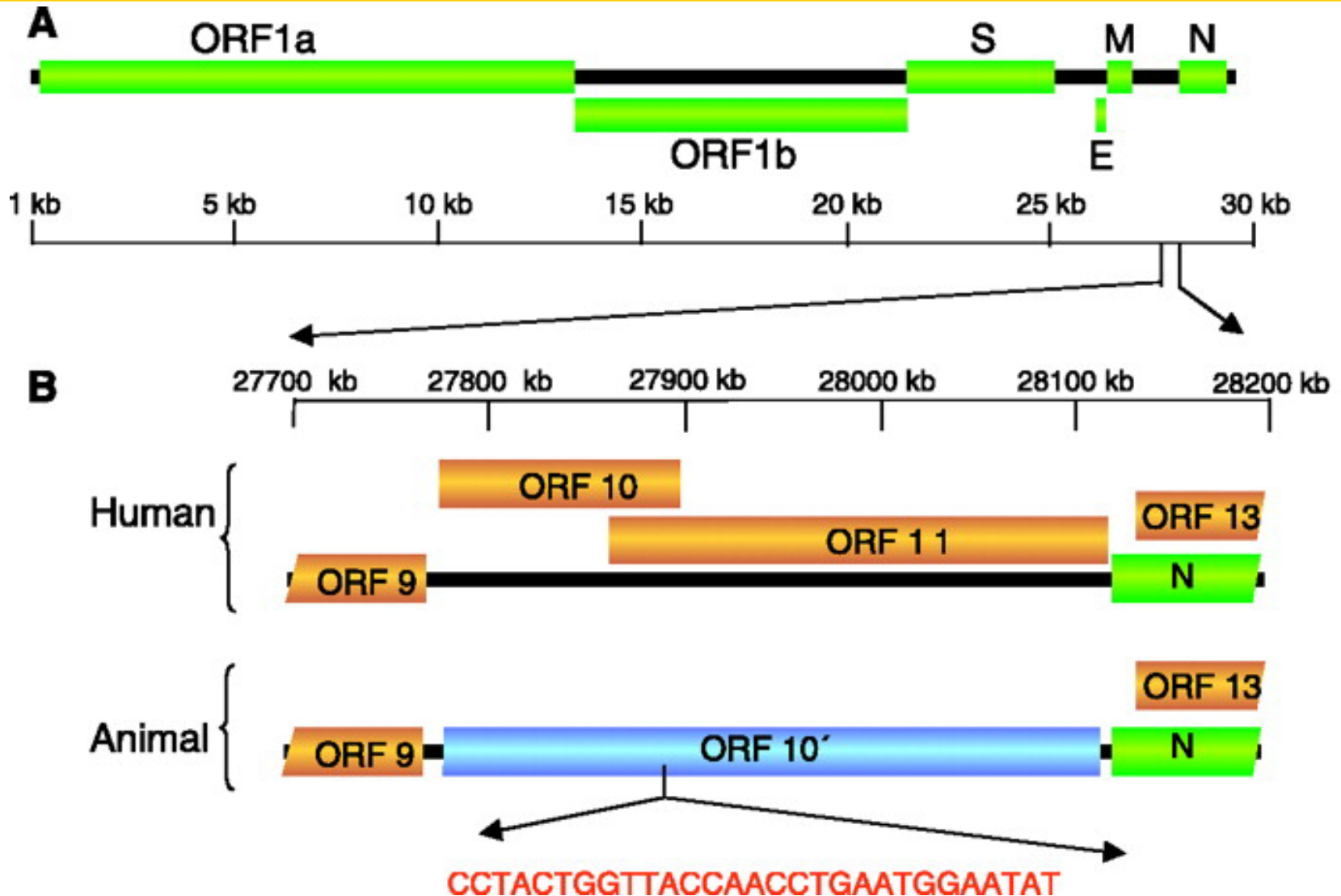
Department of Botany, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 3B2, Canada.

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a deadly form of pneumonia caused by a novel coronavirus, a viral family responsible for mild respiratory tract infections in a wide variety of animals including humans, pigs, cows, mice, cats, and birds. Analyses to date have been unable to identify the precise origin of the SARS coronavirus. We used Bayesian, neighbor-joining, and split decomposition phylogenetic techniques on the SARS virus replicase, surface spike, matrix, and nucleocapsid proteins to reveal the evolutionary origin of this recently emerging infectious agent. The analyses support a mammalian-like origin for the replicase protein, an avian-like origin for the matrix and nucleocapsid proteins, and a mammalian-avian mosaic origin for the host-determining spike protein. A bootscan recombination analysis of the spike gene revealed high nucleotide identity between the SARS virus and a feline infectious peritonitis virus throughout the gene, except for a 200- base-pair region of high identity to an avian sequence. These data support the phylogenetic analyses and suggest a possible past recombination event between mammalian-like and avian-like parent viruses. This event occurred near a region that has been implicated to be the human receptor binding site and may have been directly responsible for the switch of host of the SARS coronavirus from animals to humans.

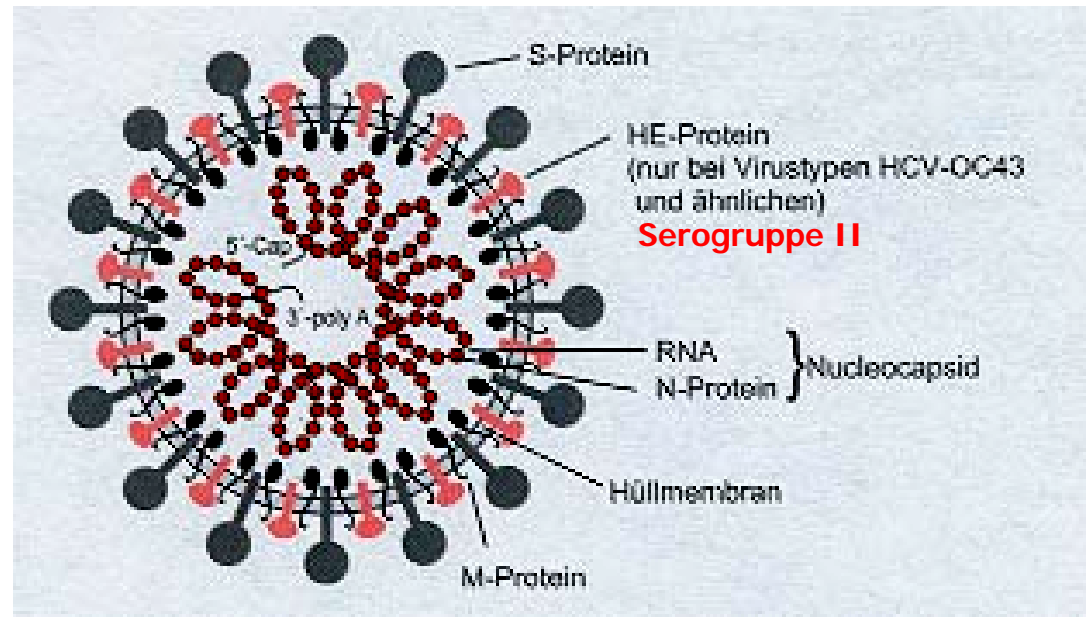
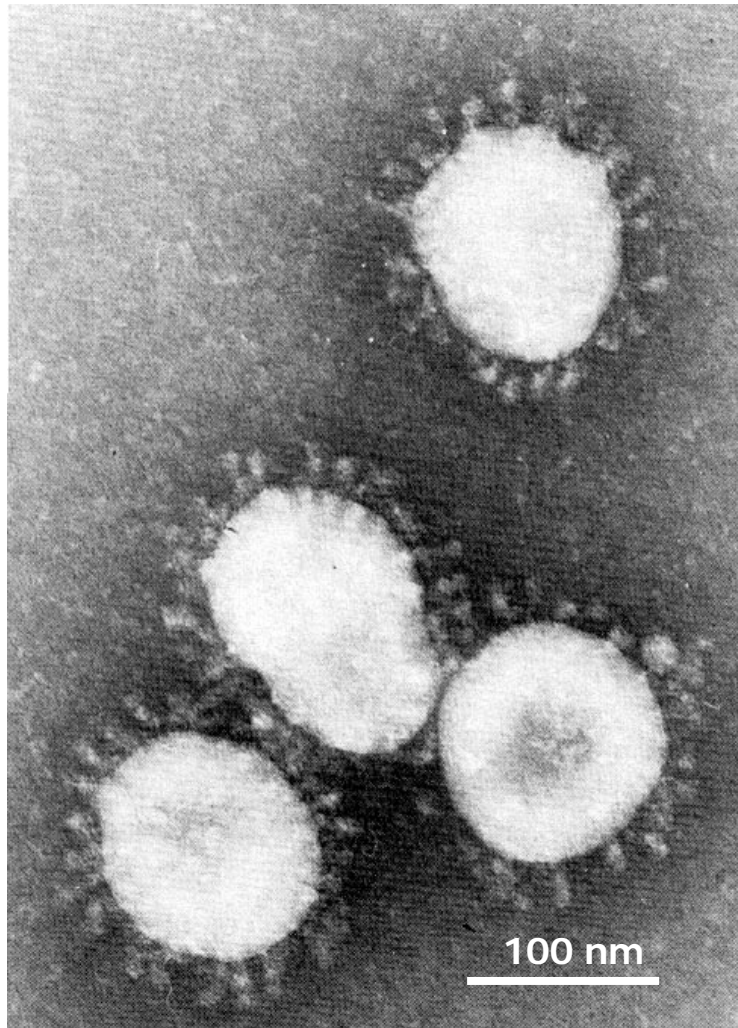
⇒ Vergleich der Sequenz viraler Gene

Internet zone

Genomik SARS-CoV



Strukturen von Coronaviren

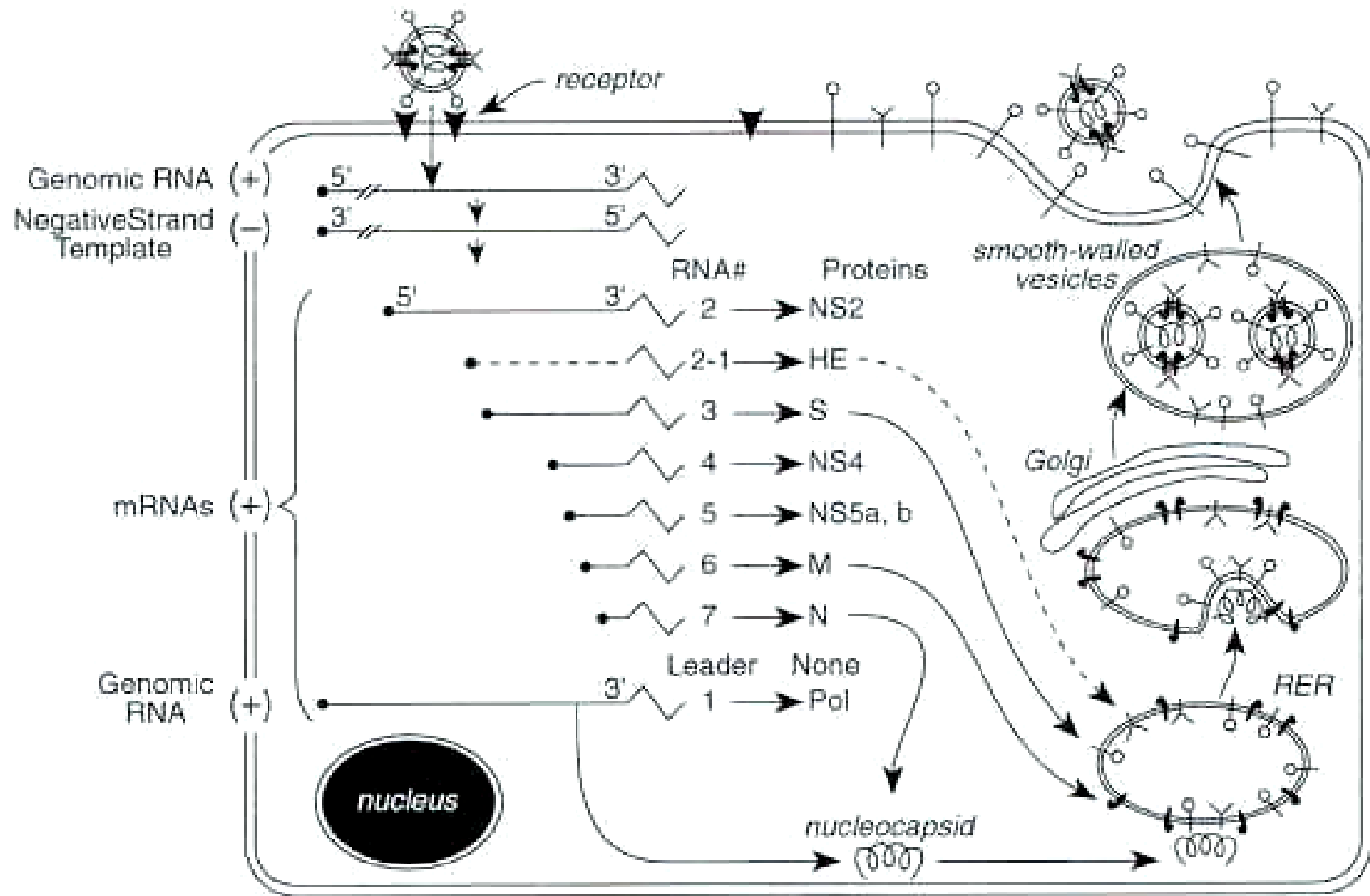


Coronaviridae
Arteriviridae

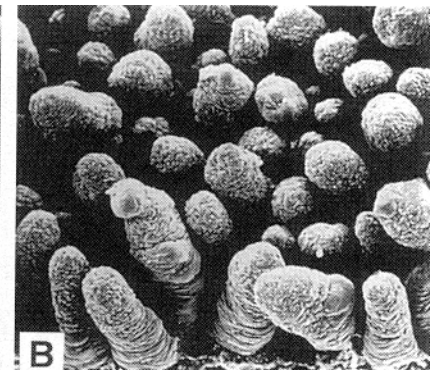
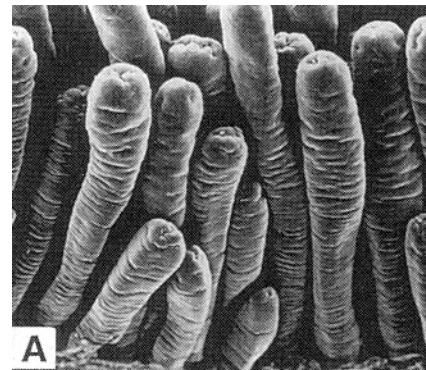
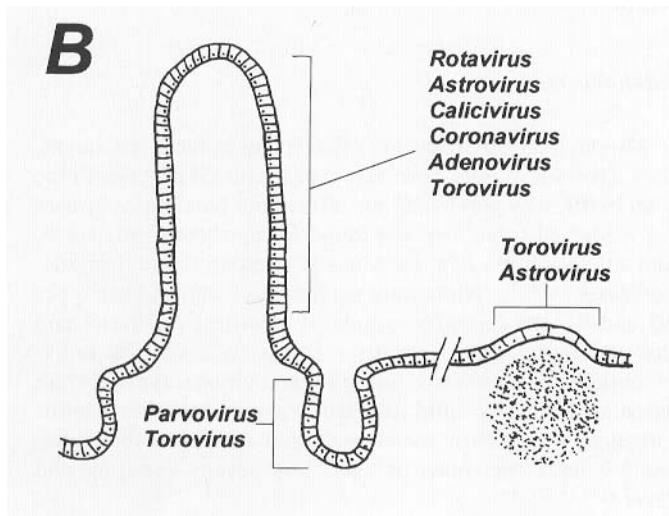
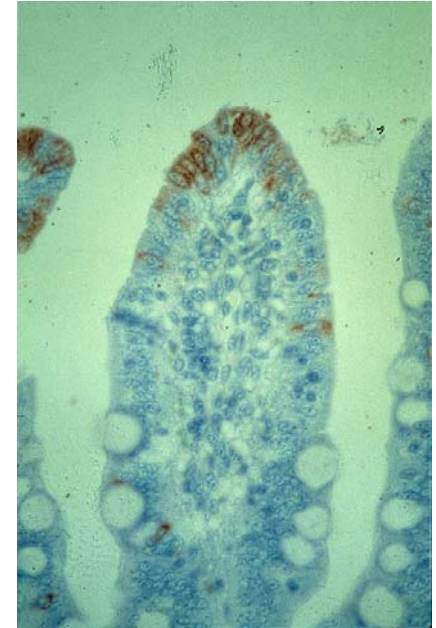
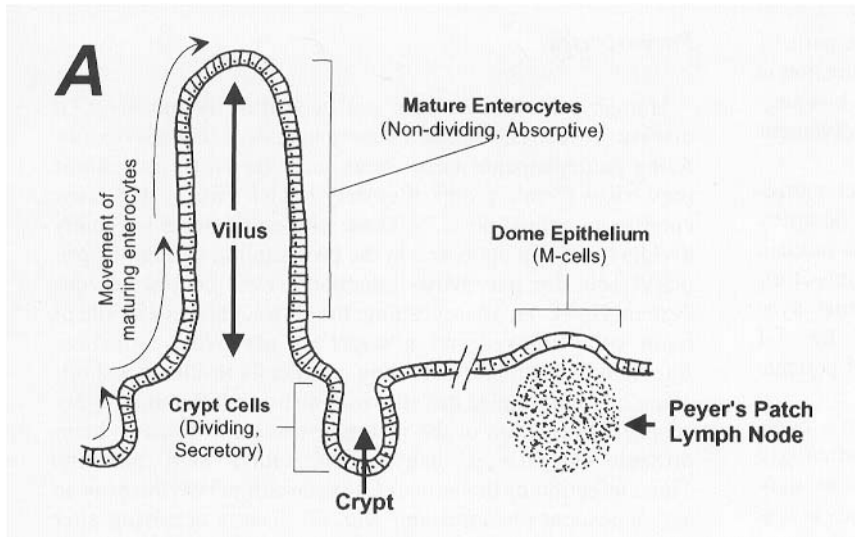


Nidovirales

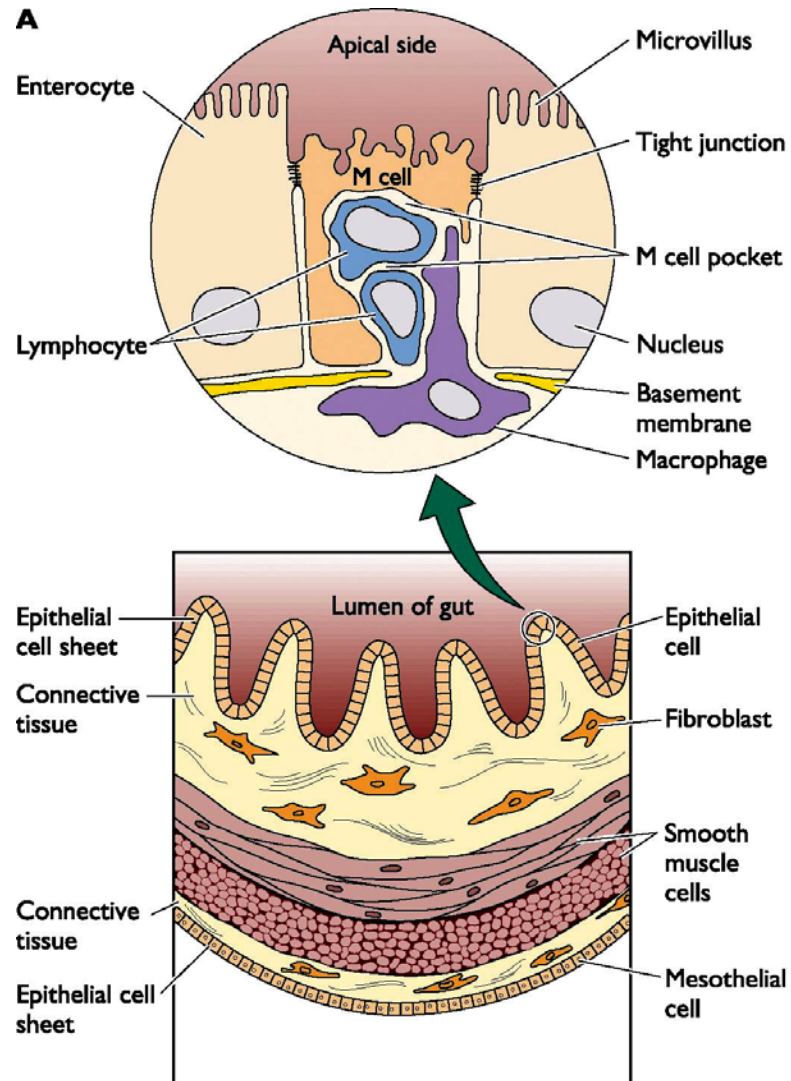
Ablauf der Virusreplikation



Pathogenese

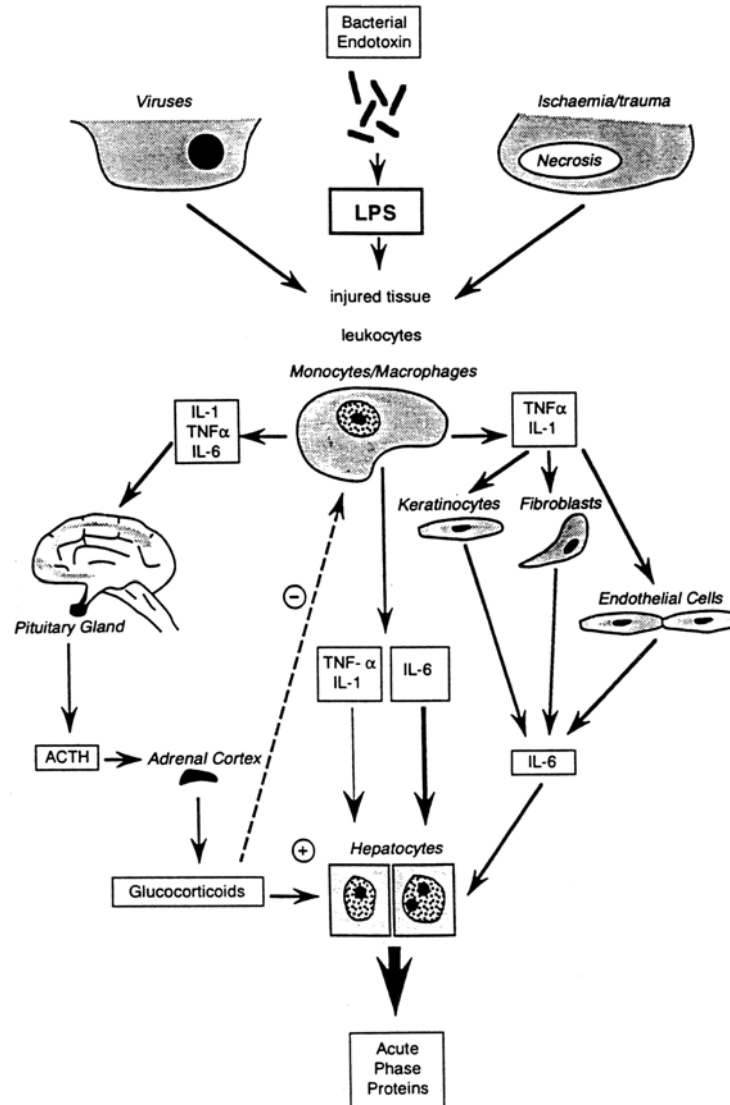


Coronaviren und Makrophagen



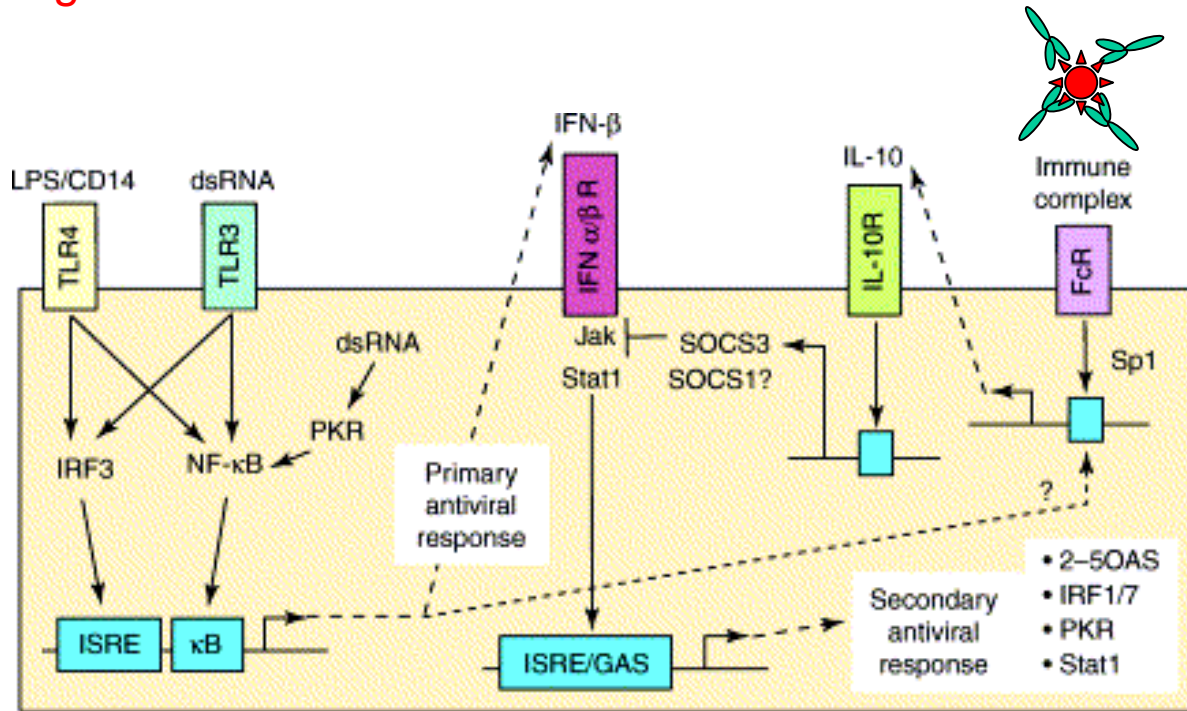
Coronaviren, Makrophagen und ADE-Phänomen

Gewebemakrophagen und dendritische Zellen starten die Akutphaseantwort, = angeborene Immunantwort



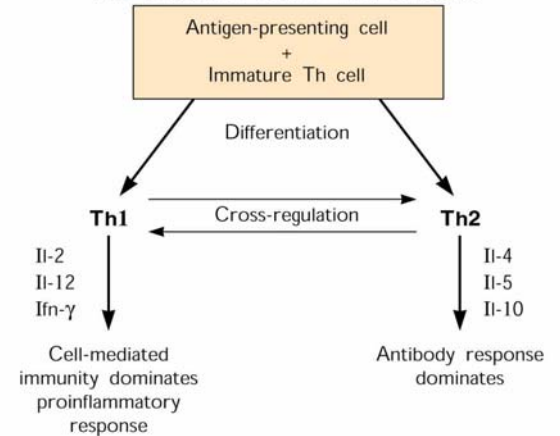
ADE-Phänomen und Immunsuppression

Immunschwächung durch Beeinträchtigung der angeborenen Immunantwort



TRENDS in Immunology

Th1 response versus Th2 response



Immune cross-regulation by cytokines

Th1 response		Th2 response	
Enhance	Suppress	Enhance	Suppress
IL-2	IL-4	IL-4	Ifn-γ
IL-12	IL-10	IL-5	IL-12
Ifn-γ	IL-6	IL-6	
		IL-10	

ADE-Phänomen – weit verbreitet

Virus	Nucleic acid	Family	Genus
Dengue	ssRNA ⁺ +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
Japanese encephalitis	ssRNA +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
Murray valley encephalitis	ssRNA +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
Yellow Fever	ssRNA +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
West Nile	ssRNA +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
Tick borne encephalitis	ssRNA +sense enveloped	Flaviviridae	Flavivirus
Ross River	ssRNA +sense enveloped	Togaviridae	Alphavirus
HIV	ssRNA +sense enveloped	Retroviridae	Lentivirus
Influenza A	ssRNA –sense enveloped	Orthomyxoviridae	Influenza virus A,B
Respiratory syncytial	ssRNA –sense enveloped	Paramyxoviridae	Pneumovirus
Lassa	ssRNA –sense enveloped	Arenaviridae	Arenavirus
Pichinde	ssRNA –sense enveloped	Arenaviridae	Arenavirus
Rift valley fever	ssRNA –sense enveloped	Bunyaviridae	Phlebovirus
Ebola	ssRNA –sense enveloped	Filoviridae	Filovirus
Rabies	ssRNA –sense enveloped	Rhabdoviridae	Lyssavirus
Polio	ssRNA +sense nonenveloped	Picornaviridae	Enterovirus
Coxsackie B3	ssRNA +sense nonenveloped	Picornaviridae	Enterovirus
Herpes Simplex 1	dsDNA enveloped	Herpesviridae	Simplex virus

Noch mehr Coronaviren

van der Hoek L et al. (2004). Nat. Med. 10(4):368-73.

Identification of a new human coronavirus

Department of Human Retrovirology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands.

Three human coronaviruses are known to exist: human coronavirus 229E (HCoV-229E), HCoV-OC43 and severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV). Here we report the identification of a fourth human coronavirus, HCoV-NL63, using a new method of virus discovery. The virus was isolated from a 7-month-old child suffering from bronchiolitis and conjunctivitis. The complete genome sequence indicates that this virus is not a recombinant, but rather a new group 1 coronavirus. The in vitro host cell range of HCoV-NL63 is notable because it replicates on tertiary monkey kidney cells and the monkey kidney LLC-MK2 cell line. The viral genome contains distinctive features, including a unique N-terminal fragment within the spike protein. Screening of clinical specimens from individuals suffering from respiratory illness identified seven additional HCoV-NL63-infected individuals, indicating that the virus was widely spread within the human population.

Zusammenfassung

Coronaviren sind bei Mensch und Tier weit verbreitet

Beim Menschen bisher zwei relativ harmlose Vertreter bekannt

Als RNA-Viren weisen Coronaviren eine hohe Mutations- und Rekombinationsrate auf. Im Ergebnis resultieren Virusvarianten, die nicht nur veränderliche Virulenz, sondern auch ein sich änderndes Wirtsspektrum manifestieren können – das SARS CoV ist eindruckliches Beispiel

Neueste, mit molekularbiologischen Methoden erzielte Befunde zeigen, dass nicht alle existenten Virustypen bekannt sind. Es folgt die Frage, ob das SARS CoV neueren Datums ist oder schon länger in einem Tierreservoir vorhanden gewesen ist. Nature Medicine 10(4): 368-73 (2004).