

Tanulmány

A SÚLYOS AKUT RESPIRATORIKUS SZINDRÓMA (SARS) ÉS A KÓROKOZÓ VIROLÓGIAI TULAJDONSÁGAI

Berencsi György
PhD, címzetes egyetemi tanár
berencsi.oek@antsz.gov.hu

Saleh Younes Ali
PhD-hallgató

Gyarmati Péter
PhD-hallgató

Takács Mária
biotechnológus mérnök, PhD
takacs.oek@antsz.gov.hu

Gönczöl Éva

egyetemi tanár, az orvostudomány doktora

Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ

Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet 2002. november 27-én nemhivatalos értesítést kapott, hogy súlyos, influenzaszerű megbetegedések történtek Kína déli területein.

Február 11-én elektronikus levélben nemhivatalos információ érkezett arról, hogy az egészségügyi dolgozók között magas a betegség halálozása.

Február 14-én hivatalos értesítés is érkezett.

Február 19-én egy Hongkongba érkezett család feje elhunyt, és a virológusok a fiában H5N1 baromfiinfluenza-vírust tudtak kimutatni.

Február 26-án Vietnamba behurcolták a betegséget, és a WHO március 5-én az atípusos pneumonia kivizsgálására orvosi cso-

portot küldött a helyszínre. Ennek a csoportnak volt a tagja dr. Carlo Urbani (17), akinek számos közleményben állítottak emléket a közelmúltban (8, 9, 16, 17).

Március 15-én megtörtént a kórokozó SARS vírus elnevezésének elfogadása (Klaus Stöhr személyes közlése), és az esetdefiniációt is megfogalmazták, amelyet április elején magyarul is közzétettek.

Március 17-én a WHO létrehozott egy kilenc országban működő, tizenegy laboratóriumból álló együttműködést, amely lehetővé tette, hogy április 16-ra azonosítsák a kórokozót (9). Az első Németországba behurcolt fertőzés adatainak elemzéséből pedig megteremtették a gyorsdiagnosztika eszköztrendszerét is (4, 8).

Időközben a WHO – történetében először – március 27-én, április 2-án, majd 23-án

utazási korlátozásokat javasolt, ajánlva, hogy kizárólag elhalaszthatatlan okok miatt látogassák az emberek a fertőzött területeket.

Az új SARS koronavírus által okozott járvány járványügyi módszerekkel történő első jellemzésére Vietnamban került sor, ahol április 28-ra sikerült megállítani az új megbetegedések keletkezését, ezért az ország elsőként került le a fertőzött országok listájáról.

Időközben azt a tényt is igazolták, hogy teljesen tünetmentes egyének is üríthetik a vírust, ezért a drákói szigorúságú utazási korlátozásoknak nincs értelmük.

Járványügyi és diagnosztikai problémák a SARS járvány alatt

A fertőzés terjedését az eddigi közlemények alapján Hongkongban (3, 9, 18), Kanadában (14) és Szingapúrban (17) lehetett pontosan nyomon követni. A Fülöp-szigeteken lezajlott fertőzések feldolgozása csak később került közlésre (2003. június 8.).

A betegség klinikai tüneteinek megjelenése a fertőzést követően (4, 13) 38,5 °C feletti lázzal, influenzaszerű tünetekkel, hidegrázással, étvágytalansággal, izomfájdalmakkal, rossz közérzettel, görcsökkel, szédüléssel, torokfájással, orrváladékozással, hasmenéssel, hányingerrel és hányással jár. A megbetegedés átlagosan kettő-tíz nappal a fertőzést követően kezdődik.

A légzési nehézségek a betegek egyharmadában alakultak ki (3), és a legelső, Hongkongból származó – a koronavírusok kórokozó szerepét meggyőzően bizonyító – közlemény szerint (9) a klinikai tünetek megjelenését követően több nappal jelennek meg. Az idézett közlemény bizonyítja, hogy a korán megkezdett kezelés jelentősen képes csökkenteni a betegség halálos kimenetelét. Nem azért, mert a gyógyszerek a SARS vírust hatnak, hanem az egyidejű baktériumfertőzéseket gátolják, és a szervezet túlzott, káros védekezési válaszát korlátozzák. A társfertőzések ronthatják a klinikai

betegség kimenetelét, kimutatták a Metapneumovírus, az influenzavírus és számos baktérium (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* és *S. pneumoniae*) kedvezőtlen hatását (14).

Minél hamarabb kerültek a betegek a fertőző osztályok ellátási körébe, annál kisebb esélye volt más egyének megfertőzésének (3). Áprilisban már az újonnan felismert betegek nagyobb részét különítették el kórházban, mint a járvány kezdetén. Az összes beteg közül 910-et három napon belül vettek fel a kórházak, mintegy húsz beteg azonban csak a betegség kezdete után több mint tíz nappal került kórházba.

A betegek zöme három héttel a kórházi felvételt követően gyógyultan távozott a fekvőbeteg-gyógyintézetből, előfordult azonban negyven-ötven napos gyógyulás is. Hatvan év feletti betegeknel sajnos a két hónapon túli ápolási idő is gyakori volt, a betegség igen magas, 50 % körüli halálozással járt.

A betegség terjedésének vizsgálatát az újonnan kifejlesztett molekuláris diagnosztikai reagensek tették lehetővé. A molekuláris vizsgálatok (nukleotidsorrend vizsgálattal kapott ún. gyökértelen phylogenetikai fák) bizonyítani tudták, hogy a járvány számos láncon haladt. Sikerült elkülöníteni a pekingi, guandongi és hongkongi eredetű első hullám vírusait a szingapúri, kanadai, hongkongi és hanoi „második járványhullám” vírusaitól.

Azért sikerült a SARS koronavírus-járványt az elkülönítés és a karanténba helyezés járványügyi módszereivel megállítani, mert a vírus csak nagyon közeli kapcsolat során terjed át a beteg emberről a többiekre. A SARS vírus légúti fertőzés formájában családi és betegápolási kapcsolatok során terjed. A széklet-száj szennyeződés, illetve a „piszkos-kéz” betegségekhez hasonló terjedés sem zárható ki.

A SARS vírus – modellkísérletek alapján – a környezetben fertőzőképességét + 4 C°-on

három hétig, szobahőmérsékleten egy-két napig őrzi meg. Kimutatták, hogy a betegek széklete is rengeteg vírust tartalmaz (9), ami a megbetegedés kezdete után még tíz nappal is minden betegben kimutatható. Szerencsére valamennyi szokásos vírusölő hatású fertőtlenítőszer tönkreteszi a SARS koronavírust is (17, 19).

Jelenleg megmagyarázhatatlan megfigyeléseket is tettek a hongkongi orvosok. A lakosság korcsoportjaiban nem egyenlően oszlik meg a fertőzések száma (3).

A gyermekek és tinédzserek között a megbetegedések gyakorisága (attack rate) sokkal alacsonyabb, mint az idősebb korcsoportokban. Lehetséges, hogy a gyermekkori, légúti koronavírusok által kiváltott immunitás rövid ideig keresztvédettséget eredményez a SARS vírussal szemben, amire az idősök immunrendszere már nem emlékszik? Az is lehet, hogy a tartós egyúttlét különbözik az aktív, dolgozó és a még nem vagy már nem dolgozó korcsoportokban.

A kórházi ápolás munkavédelmi problémákat okoz a SARS-gyanús betegeket ápoló egészségügyi dolgozók számára (17, 19).

1.) A beteg el kell különíteni (ha lehet, negatív légnyomás biztosításával). A nagyobb számú betegeket ápoló kórházakban a legfelső emeleten különítették el a SARS-gyanús betegeket, és a nyitott ablakok irányába mozgó mesterséges légáramlat biztosításával csökkentették a fertőzés veszélyét (11).

Életkor években	Betegek száma /10 ezer lakos
0-19	0,8
20-34	2,8
35-59	2,3
55-fölött	1.5-től öt évenként emelkedik 3,2-ig

1. táblázat • A SARS megbetegedések száma a lakosság korcsoportjaiban 10 ezer lakosra számítva.

2.) A betegekre megfelelő szájmazskot kell adni, hogy a vizsgálatok idején ne legyen nagy a fertőzőképességük.

3.) Az ápoló személyzetnek kesztyűt, köpenyt, lehetőleg 95-ös vagy 100-as (szűrőképességű) szájmazskot, valamint védőszemüveget kell viselniük • az ápolószemélyzet számát minimálisra kell csökkenteni • látogatókat csak végső esetben és megfelelő övrendszabályok betartásával szabad beengedni • a védőruházat és a védőkesztyűk levétele után az egészségügyi személyzetnek alapos fertőtlenítő kézmosást kell végeznie • a gyógyult beteg hazaengedését követően záró fertőtlenítést kell végezni a kórteremben vagy a lakásban.

4.) Légúti tamponmintákat kell venni, transzport tápfolyadékba, hogy az atípusos tüdőgyulladás szokásos kórokozóit is ki lehessen mutatni a mintákból.

Megkönnyítheti a klinikai diagnózis felállítását a komputer-tomográfia elvégzése is.

Elhunyt egyének koros szöveteiből fagyasztott metszetsorozat segítségével lehet legkönnyebben értékelhető virológiai diagnózist felállítani.

A SARS betegség szövettani, és a vírus tenyésztési tulajdonságai

Kiterjedt tüdő-lég hólyag károsodást figyeltek meg az első kilenc beteg vizsgálata során. A tüdősejtek (pneumocyták) leváltak a hólyagfalról, és véresejtekkel együtt bekerültek a lég hólyagok üregébe. A lég hólyagocskáiban duzzadt sejtek is voltak, a közöttük levő kötőszövetben gyulladásos jeleket, valamint a falósejtek felszaporodását és kicsapódott fehérjéket láttak. A hajszálvékony hörgőcskék nyálkahártyáján elhalásokat és laphámsejt-felszaporodást lehetett látni. Meglepő volt az elektronmikroszkópos vizsgálatok eredménye, ugyanis vírusrészecskéket vagy a vírusok termelődésének a helyét jelző víruszárványokat nem lehetett találni. Csak a tágult nyálkahártya-mirigysejtekben sikerült vírusré-

szecsckéket kimutatni (8, 12, 17). Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy a halálos kimenetelt nem a víruszaporodás által közvetlenül okozott károsodás váltja ki, hanem az általa kiváltott túlzott védekezési reakció.

Szerencsére a SARS koronavírus könnyen tenyészthető majom és emberi sejtenyészeten (4, 8, 9). A vírussal fertőzött sejtenyészeten óriássejtek alakulnak ki, azonban a víruszaporodást jelző citoplazmazárványok ezekben sem alakulnak ki.

A SARS vírus molekuláris diagnosztikája és a vírus immunrendszert gátló hatása

A kórokozó azonosítását követően bizonyossá vált, hogy a molekuláris diagnosztikai módszerek és a légutakból származó mosófolyadék sejtjeinek elektronmikroszkópos vizsgálata alkalmas csak a gyorsdiagnosztikára (4, 8).

A hamburgi Bernard-Nocht Intézet, a hongkongi kormány virológiai egysége, valamint az Amerikai Fertőző Betegségek Központjának (4) munkatársai – egy molekuláris biológiai termékeket gyártó cég segítségével – kialakítottak mind egy nukleinsav-sokszorozáson alapuló specifikus diagnosztikai tesztet, amely pedig egy mennyiségi meghatározásra alkalmas (TaqMan kémian alapuló „real time”, azaz időarányos RT-PCR) módszert (4, 8, 9, 14). A vírus jelenlétét ezekkel legkésőbb huszonnégy órán belül igazolni lehet.

A beteg szervezetében a SARS vírus fertőzésének hatására keletkező ellenanyagok kimutatására is többféle módszert dolgoztak ki (4, 8, 9). Tizenkilenc betegtől vett vérminták segítségével sikerült a legmegbízhatóbb eredményeket kapni. A vírus-specifikus ellenanyagok megjelenését a megbetegedés kezdete után két-három héten belül lehetett először kimutatni. Érthető, hogy az ellenanyag-vizsgálatokat diagnosztikai célra nem lehet alkalmazni. Az immunválasz késői megjelenése azt is bizonyítja, hogy a SARS vírusnak az immunrendszert gátló képessége van.

A SARS koronavírus helye a koronavírusok családjában

Az állatorvosok már régen küzdenek az állatvilág koronavírusai által okozott súlyos járványok ellen. Élő vakcinákat alakítottak ki a sertések és baromfiak hasmenéseit, illetve fertőző hörghurutját okozó vírusok ellen. A koronavírusoknak három rendszertani csoportját lehetett szerológiai módszerekkel elkülöníteni. Ezek közül a SARS koronavírus az I. csoport antigénjeivel mutat rokonságot (sertések átvihető hasmenés vírusa). A korábban leírt emberi és állati koronavírusok fontosabb tagjait a 2. táblázat foglalja össze (4, 7, 8, 9).

A koronavírusok különleges víruscsaládot alkotnak. A pozitív láncú egyszálú vírus-RNS (genom) mintegy 30 ezer nukleotidból áll (5, 9). Ekkora RNS-molekula csak akkor lehet termodinamikailag stabil, ha igen nagy arányban képez másodlagos szerkezeteket, és folyamatosan RNS-kötő fehérjék védik a molekulákat.

Annak ellenére, hogy az RNS genom pozitív polaritású, nem közvetlenül olvassák le a riboszomák, hanem az alsocsoporttól függően négy-nyolc küldönc-RNS keletkezik a komplementer láncról, amelynek feladata az új vírusnukleinsavak és az új küldönc-RNS-molekulák megtermelése.

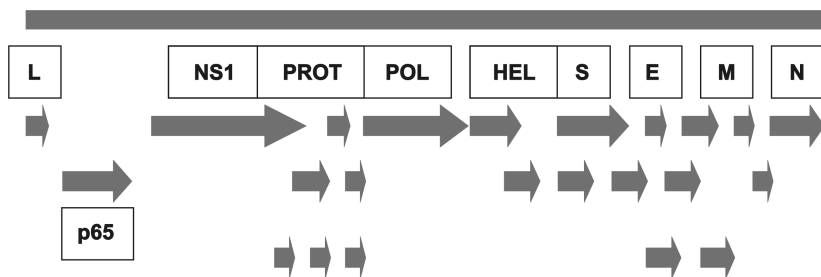
A SARS vírus genomjának szerkezetét az 1. ábra foglalja össze vázlatosan. A nukleotidsorrend-vizsgálatot a WHO által szervezett együttműködés keretében számos laboratórium elvégezte (4, 8, 10, 16, 17). A genom hossza 29 ezer és 30 ezer nukleotid közé esett mind a tizenhét máig megismert szekvencia esetében.

A vírus huszonhárom fehérjét kódol (vízszintes nyilak). Az ismert funkcióval rendelkező nem-szerkezeti fehérjéket NS jelzés mutatja. A vízszintes nyilak szerkesztéstechnikai okból vannak három sorba rendezve.

Az RNS-sokszorozást és fehérjeátalakítást biztosító fehérjék az NS1, proteáz (PROT),

Megnevezés	Alcsoport	Gazdafaj	Megbetegedés	Megelőzés
HCoV-229E	I	Ember	Nátha	—
Macska fertőző hashártyagyulladás-vírus (FIPV)	I	Macska	Fertőző hashártyagyulladás	—
Sertés átvihető hasmenés-vírus (TGEV)	I	Sertés	Hasmenés, cukorbeteg, agyvelőgyulladás	Gyengített élő vakcina
Sertés fertőző hasmenés	I	Sertés	Járványos hasmenés	—
Kutya-koronavírus (CCoV)	I	Kutya	Járványos hasmenés	Elült, védőoltás
HCoV-OC43	II	Ember	Nátha	—
Egér-hepatitisz vírus (MHV)	II	Egér	Májgyulladás és idegrendszeri betegség	—
Szarvasmarha gyomor-bélgyulladás	II	Szarvasmarha	Járványos hasmenés	—
Sertés hemagglutináló agyvelőgyulladás	II	Sertés	Agyvelőgyulladás	—
Sialo-dacroadenitisz	II	Patkány	Könnymirigy- és nyirokcsomógyulladás	—
Madár fertőző vírus (IBV)	III	Baromfi	Járványos hörghurut, vese- és bronchitis idegrendszeri károsodás	Élő oltóanyag
Pulyka-hasmenés-vírus	III	Pulyka	Járványos vérzéses hasmenés	—
Nyúl-koronavírus	?	Nyúl	Hasmenés	—

2. táblázat • Az állati koronavírusok és az okozott megbetegedések jellege.



1. ábra • A SARS koronavírus genomszerkezete. L = „leader”; NS1 = nem szerkezeti fehérje; PROT = proteáz enzim; POL = polimeráz; HEL = helikáz, fémionkötő fehérje és nukleotid trifoszfátáz; S = membrán-spike; E = burokfehérje; M = membránfehérje; N = nukleokapszid fehérje; p65 = egérhepatitisz-vírus fehérje rokona (3, 6). A nem jelölt leolvasási keretek az NS2 – NS13 nem szerkezeti fehérjék helyét jelölik, amelyek közül öt nem rokona a többi koronavírus fehérjének (4, 8, 9, 16, 17).

polimeráz (POL), helikáz (HEL), valamint a jobb szélső 3'-végi nukleokapszid fehérje (N). Utóbbi az egyetlen, amelyik beépül a vírusrészecske belsejébe is. A fehérjehasító enzim pedig hasonlít a náthavírusok fehérjehasító enzimjéhez, ami reményt jelent egy vírusszaporodást gátló gyógyszer kifejlesztéséhez.

A vírusburokba a vírusok glikozilált fehérjei épülnek be. A gazdasejt specifikitást a *spike* (S=tüske) biztosítja. Az „S” fehérje ellen termelt ellenanyagok képesek megakadályozni a klinikai megbetegedés kialakulását. Az S glikoproteid felelős azért is, hogy számos állati koronavírus képes idegsejtkárosító (demyelinizációs) betegségeket okozni. Amennyiben génebeszeti módszerrel a különböző állati vírusok „S” fehérjeinek szakaszait kicserélik, a vírus képes lesz egy másik faj sejtjeiben szaporodni. A számos fajban koronavírusok iránt fogékony sejtek sejtthártyáján azonos enzimhez kötődnek a vírusok (aminopeptidáz N vírus-receptor). A hasmenést okozó vírusok azonban egy másik sejtthártyafehérjéhez kötődnek (Bgp2). Génebeszeti úton megtermelt aminopeptidáz N gyógyszerkészítményekkel sikeresen csökkentették a vírusok fertőzőképességét.

A II. alcsoportba tartozó koronavírusok hemagglutinin-eszteráz aktivitással rendelkeznek, amely szükséges a vírusok betegségokozó képességének megtartásához. Ez az enzim a gazdasejtek 9-O-acetylneuraminsav csoportjait hasítja, hogy lehetővé váljék a vírusadszorbcio, és ami érdekes hasonlóságot mutat az influenza, és bizonyos adenovírusok genetikai szerkezetéhez. A SARS koronavírusban a p65 jelzésű gén kódolja ezt az enzimet, bizonyítva, hogy a vírus ebbe az alcsoportba tartozik.

Az „M” fehérje membránfehérje, amelynek a sejtbe történő behatolásban van szerepe. Az „E” (envelop) egy másik burokfehérje, ennek azonban nincs szerepe a vírus szaporodásában. Szerepe lehet azonban a gazdaszervezet megbetegítésében, mert kimutat-

ták, hogy a klinikai megbetegedés súlyos formáiban a vírus immunrendszert gátló fehérjei játszhatnak szerepet. Az „E” fehérjék esetleg az immunológiai védekezésben is szerepe lehet.

A koronavírus-fertőzés gyulladáskeltő anyagok keletkezését tudja kiváltani (proteín kináz IL-6). A fertőzött állatok genetikai hibái pedig (gamma interferon és chemokin receptor hiány) jelentősen súlyosbítja a klinikai megbetegedéseket.

Számos állati koronavírusal sikerült lapangó (perzisztáló) kísérleti fertőzést kialakítani. Több közlemény bizonyítja, hogy a tartós vírusfordozás hajlamossá teszi a vírust a gazdaváltásra, azaz az „S” fehérjében kialakuló mutációkra.

A SARS vírus rendszertani helye és törzsféjlődése

A különböző módszerekkel vizsgált, és a különböző gének nukleotid-sorrendjeit felhasználó filogenetikai törzsfák azt mutatják, hogy a SARS genom a szarvasmarha és madár, azaz a II-es és III-as alcsoportba tartozó koronavírusok között helyezkedik el. Az 1. ábrán bemutatott genetikai szerkezet egyetlen helyen tér el a tankönyvi genomszerkezetektől (15), ez pedig az egerhepatitis-vírusban megtalálható p65 (hemagglutinin eszteráz) fehérje pozíciója.

A probléma az, hogy a SARS vírus sajátos, jellemző genetikai szakaszai a genomban elszórtan helyezkednek el. Ez egyes szakemberek számára azt jelenti, hogy egyetlen rekombináció nem hozhat létre ilyen „genetikai-mozaikot” (1, 2, 5, 6, 8).

Következtetések

1931, a koronavírusok felfedezése óta rengeteg adat gyűlt össze. A SARS olyan új emberi betegségnek bizonyult, amelynek sikerült koronavírus-eredetét igazolni.

Igazolták, hogy csak igen nagy fertőző vírismennyiség képes megbetegedést

okozni. Igazolták, hogy a gyermekek között nagyon alacsony mind a megbetegedés előfordulása, mind a halálozása. Igazolták, hogy a klinikai megbetegedés súlyosságát befolyásolja az életkor, az immunrendszer állapota, társfertőzések és számos genetikai tulajdonság (gamma interferon, chemokin receptorok génjei).

A molekuláris genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a SARS vírus valószínűleg a II. koronavírus alcsoportba tartozik, az antigének hasonlósága azonban az I. koronavírus alcsoport vírusaival mutatható ki.

A SARS koronavírus több olyan enzimet kódol, amelyek reményt adnak vírusgátló szerek kifejlesztésére (proteáz, hemagglutinin eszteráz és az RNS polimeráz).

A gazdasejt víruskötő fehérjéjének (aminopeptidáz N) ismerete pedig génsebészeti

úton előállított fehérjegyógyszerek vagy megelőzés céljából alkalmazható készítmények kifejlesztésének lehetőségét ígéri.

Az állatorvosi koronavírusokkal végzett eddigi immunológiai kutatások az mutatják, hogy védetségét sejtőlő fehérvérsejtekkel lehet átvinni. Ezért az immunglobulinnal végzett passzív immunizálás hatékonysága kétséges.

A legutóbbi vizsgálatok felvetették azt a lehetőséget, hogy három ragadozó vagy vegyes táplálkozású állatfaj is lehetett az új vírus kialakulásának kínai forrása. Ha ez igaz, akkor számolni kell azzal, hogy a fertőzés időről időre újra át fog kerülni az emberiségre.

Kulcsszavak: koronavírusok, SARS vírus a kórokozó, új emberi vírus, gyakorlati és virológiai szempontok

IRODALOM

- 1.) Baric, Ralph S. – Yount, B. – Hensley, L. et al. (1997): Episodic Evolution Mediates Interspecies Transfer of Murine Coronavirus. *Journal of Virology*, **71**, 1946-1955.
- 2.) Breslin, Jamie J. – Mork, I. – Smith, M. K. et al. (2003): Human Coronavirus 229E: Receptor Binding Domain and Neutralization by Soluble Receptor at 37 Degrees C. *Journal of Virology*, **77**, 4435-4438.
- 3.) Donnelly, Christl A. – Ghani, A. C – Leung, G. M. et al. (2003): Epidemiological Determinants of Spread of Causal Agent of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The Lancet*. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
- 4.) Drosten, Christian – Günther, S. – Preiser, W. et al. (2003): Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. (DOI: 10.1056/NEJMoa030781).
- 5.) Enjuanes, Luis – Cavanagh Dave (2002): Coronavirus. in Tidona, Christian A. – Darai, Gholamreza (eds.) *Viruses*. Springer, Berlin–Heidelberg–New York
- 6.) Fouchier, Ron A. – Kuiken, T. – Schutten, M. et al. (2003): Aetiology: Koch's Postulates Fulfilled for SARS Virus. *Nature*. 15 May, **423**, 240.
- 7.) Holmes, Kathryn V. (2003): SARS-associated Coronavirus, *The New England Journal of Medicine*. **348**, 1948-1951
- 8.) Ksiazek, Thomas G. – Erdman, D. – Goldsmith, C. S. et al. (2003): A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 10 April 2003. (DOI: 10.1056/NEJMoa030747)
- 9.) Lipsitch, Marc – Cohen, T. – Cooper, B. et al. (2003): Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science*. 20 June 20, 2003300, 5627, 1966-1970. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
- 10.) Marra, Marco A. – Jones, S. J. – Astell, C. R. et al. (2003): The Genome Sequence of the SARS-associated Coronavirus. *Science*. **300**, 1399-1404.
- 11.) 103 Patients Infected by 5 Sources. (2003) *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 52, 405.
- 12.) Nicholls John M. – Poon L. L. M. – Lee K. C. et al. (2003): Lung Pathology of Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Lancet*. <http://image.thelancet.com/extras/03art4347web.pdf>
- 13.) Peiris, J. S. Malik – Lai, S. T – Poon, L. L. M. et al. (2003): Coronavirus as a Possible Cause of Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Lancet*, 19 April, 361, **9366**, 1319-1325.
- 14.) Poutanen, Susan M. – Low, D. E. – Henry, B. et al. (2003): Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *The New England Journal of Medicine*. **348**: 1995-2005.

- 15.) Riley, Steven – Fraser, C. – Donnelly, C. A. et al. (2003): Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Intervention. *10.1126/Science. 1086478*; <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
- 16.) Rota, Paul A. – Oberste, M. S. – Monroe, S. S. et al. (2003): Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science. 300*, 1394-1399.
- 17.) Ruan, Yijun – Wei, CL – Ee, LA – et al. (2003): Comparative Full Length Genome Sequence Analysis of 14 SARS Coronavirus Isolates and Common Mutations Associated with Putative Origins of Infections. *The Lancet*. <http://image.thelancet.com/extras/03art4454web.pdf>
- 18.) Tsang, Kenneth W. – Ho, P. L. – Ooi, G. C. et al. (2003): A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *The New England Journal of Medicine. 348*, 1977-1985.
- 19.) Wenzel, Richard Putnam – Edmond, M. B. (2003): Managing SARS amidst Uncertainty. *The New England Journal of Medicine. 348*, 1947-1948.

