



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Djur som potentiell reservoar till SARS-CoV

Jakob Killander



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Djur som potentiell reservoar till SARS-CoV

Potential animal reservoir to SARS-CoV

Jakob Killander

Handledare:

Jakob Ottosson, SLU, institutionen för bakteriologi och livsmedelssäkerhet

Examinator:

Carina Ingvast Larsson, SLU, institutionen för farmakologi och toxikologi

Carl Ekstrand, SLU, institutionen för farmakologi och toxikologi

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:68
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: SARS, coronavirus, hästskonäsa, maskpalmmård, mårhund

Key words: SARS, coronavirus, horseshoe bat, masked palm civet, racoon dog

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	4
Summary.....	5
Inledning.....	6
Material och metoder.....	6
Litteraturöversikt.....	6
Bakgrund.....	6
Mikrobiologi.....	6
Reservoarer.....	7
Maskpalmård.....	8
Fladdermus.....	9
Diskussion.....	10
Litteraturförteckning.....	13

SAMMANFATTNING

Severe acute respiratory syndrome (SARS) är den epidemi som 2003 spred sig från Guangdong provinsen i Kina till 26 länder runt om i världen. Sjukdomen som orsakades av SARS-coronavirus (SARS-CoV), drabbade under utbrottet 8098 personer och tog 774 liv. SARS är ett utmärkt exempel på hur en dödlig sjukdom kan komma från "ingenstans" för att snabbt, spridas med hjälp av vårt globaliserade samhälle. Virusets utsöndras med luftvägssekret, feces och urin och kan under fuktiga och gynnsamma omständigheter vara infektiöst i upp till fyra dygn. I regel krävs direktkontakt eller nära kontakt mellan smittbärare och frisk individ för att sprida viruset vidare. Även fall där personer har blivit smittade genom avloppsvatten har rapporterats.

Coronavirus ger i vanliga fall lindrigare luftvägsinfektioner. SARS-CoV var däremot något helt nytt och utbrottet 2003 kom oväntat. Än idag är man osäker på uppkomsten av viruset; konspiratorer hävdar att det är ett virus från rymden eller att det är tillverkat på laboratoriet av USA för att hindra Kinas ökande ekonomiska makt. Forskning har dock utförts som pekar åt att det skulle komma från djurriket. Med största sannolikhet har djurhandlare som handlar med levande, ibland viltfångade, djur blivit infekterade av maskpalmmård som fångas eller föds upp för dess kött skull. Det visade sig dock med ytterligare forskning att den vilda populationen maskpalmmård totalt avsaknar antikroppar mot SARS-CoV och är därför troligtvis inte virusets naturliga reservoar. Fladdermusläktet hästskonäso agerar dock reservoar för SARS-Co-liknande virus. Eftersom dessa två arter dessutom är geografiskt sammankopplade tror man att det kan ha skett en infektion mellan hästskonäso och maskpalmmård som sedan fungerade som smittspridare till människor. Ytterligare forskning måste ske för att man ska kunna säkerställa den fullständiga smittvägen för SARS-CoV och den naturliga reservoaren för att kunna förhindra ytterligare utbrott.

SUMMARY

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is the disease that 2003 caused an epidemic which had its origin in Guangdong province in China and spread to 26 countries around the globe. The causative agent SARS-coronavirus (SARS-CoV) infected 8098 people from which 774 died. SARS is an excellent example of how a deadly disease can appear from nowhere and rapidly spread with the help of our modern globalised world. The virus is excreted via respiratory droplets, faeces and urine. In favourable environments can be infectious for up to four days. The normal route of transmission is though direct or close contact to an infected person, though a broken sewagepipe is thought to be the cause of one outbreak, the normal route of transmission is through direct or close contact to an infected person.

Coronavirus generally only cause mild pneumonia with flu-like symptoms, SARS-CoV on the other hand was something completely new and unexpected. To this day the origin of the virus is still unknown; conspirators claim that it is a virus from outer space or a man-made virus, constructed by USA to slow down the economical growth of China. Research suggests that it has its origin in the animal kingdom. It is with great probability that an animal trader who trades with live, sometimes wild, animals has become infected from masked palm civet, an animal captured or reared for its meat. However the wild population of masked palm civet does not express antibodies for SARS-CoV, which leads to the conclusion that the animal most likely isn't the natural reservoir for the virus. It has however been shown that the wild population of horseshoe bats does act as a reservoir to a SARS-like CoV. Since the two species are geographically connected a theory is that a horseshoe bat may have infected a masked palm civet who in turn infected an animal trader. Further research is needed for the complete transmission of SARS-CoV, which is of great importance in order to prevent future possible outbreaks.

INLEDNING

SARS-Coronavirus (SARS-CoV) orsakade under 2003-2004 en serie utbrott i 26 länder runt om i världen, hårdast drabbat var Kina. Man identifierade snabbt etiologiskt agens och kunde förhindra en pandemi genom strikt karantän och reglering av insjuknade. Det är inte klart varifrån SARS-CoV kommer. En trolig direkt smittkälla till människa är maskpalmård, men det råder fortfarande stora osäkerheter kring från vad och när maskpalmården infekterades. Det har konstaterats SARS-liknande CoV infekterade fladdermöss av släktet hästskonäsor i den vilda populationen, dessa skulle kunna vara den naturliga reservoaren. WHO har konfirmerat 11 nya fall av ett virus som till viss del liknar SARS-CoV, fem av de insjuknade dog. Man tror att även detta virus skulle kunna komma från fladdermöss.

Syftet med detta arbete är att försöka hitta samband mellan de mest troliga reservoarer till SARS-CoV, samt att försöka belysa faran med att inte veta den fullständiga smittvägen.

MATERIAL OCH METODER

För att hitta tillförlitliga källor användes Scopus och Web of knowledge. De sökord som användes i början för att få en överblick var ”SARS AND outbreak AND epidemiology”. Sökningarna övergick sedan till mer specifika djurslag; ”Civet” eller ”Bat”. Även referenslistor från sökta artiklar användes för att hitta originalartiklar samt ny information. I vissa fall fanns enbart abstract och result av artiklar tillgängligt, delvis på grund av tillgänglighet till databaser och delvis eftersom det var de delar som var skrivna på engelska.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund

SARS (severe acute respiratory syndrome) är en infektiös sjukdom som hade sitt första utbrott i november 2002 i Guangdong provinsen i södra Kina. 2003 hade sjukdomen med infekterade människor spritt sig till 26 länder, infekterat 8098 personer och orsakat 774 dödsfall (WHO, 2004). Man identifierade det då okända SARS-CoV som sjukdomens agens. Tidigare kände man till två andra grupper av coronavirus som kunde smitta människa, dessa yttrar sig dock som enklare luftvägsinfektioner (Ekdal 2003). Mortaliteten varierar beroende på förekomsten av bakomliggande svåra sjukdomar och ålder. Dödligheten hos äldre patienter är ca 50% medan barn får normalt ett lindrigare sjukdomsförlopp (SMI 2012). Man räknar dock totalt att 10% av de insjuknade under utbrottet dog av infektionen (WHO, 2004).

Mikrobiologi

SARS-CoV är ett höljeförsett coronavirus med enkelsträngat, icke-segmenterat RNA genom. Genomet är 29.7 kilobaspar, vilket gör det till ett av de största kända RNA virus. Precis som många andra Coronavirus kodar SARS-CoV för replicase samt fyra strukturella proteiner: nukleokapsid (N), membran (M), hölje (E) och spike (S). Funktionen för S-protein är att binda till species specifik cellreceptor och skapa en sammanslutning av virusets hölje och cellmembranet. S-protein är en av de viktigaste virulensfaktorerna hos många coronavirus och det är mot detta protein kroppen bildar sina antikroppar (Kamps et al. 2003).

Smittan sprider sig via direktkontakt eller nära kontakt med en infekterad person och viruset kan utsöndras med luftvägssekret, feces och urin. I torra miljöer överlever SARS-CoV inte några längre perioder men i avföring kan det överleva i upp till fyra dygn. De vanligaste initiala kliniska symtomen är feber, huvudvärk, myalgi och diarré. Efter några dagar övergår dessa till hosta och dyspné. Det finns ingen specifik behandling av SARS, patienter symtombehandlas vanligast. En äldre människa eller någon som har nedsatt immunförsvar kan agera ”super-spreader”, dessa utsöndrar en större mängd virus (Ekdal 2003, SMI 2012). Ett sådant fall inträffade i mars 2003, Beijing när en äldre kvinna inlagd på sjukhus för behandling av diabetes mellitus blev smittad av en annan patient inlagd för behandling av SARS. Man räknade ut att kvinnan, som senare avled, hade haft nära kontakt med 74 personer, varav 33 (45%) utvecklade SARS. De 33 infekterade hade i sin tur nära kontakt med 98 personer där 31 (32%) personer insjuknade (Shen et al. 2004).

Reservoarer

Efter att man lyckats identifiera orsakande agens för utbrottet, riktade man fokus mot att ta reda på varifrån viruset kom. De data man samlade redan i utbrottets början pekade åt att viruset hade smittat från djur; det förekom en överrepresentation bland de första fallen hos personer som höll eller slaktade vilda djur och serveringspersonal på restauranger som serverade kött från vilda djur (Guan et al. 2003).

Det lät göras serologiska studier på köpmän i Guangzhou, vilka visade att de som handlade med vilda djur i större utsträckning, än de som handlade med grönsaker, hade antikroppar mot SARS-CoV. Detta gjorde att man tog nasal och faeces prover från 25 individer; 6 maskpalmårdar (*Paguma larvata*), 4 tamkatter (*Felis catus*), 4 kinesiska harar (*Lepus sinensis*), 3 europeiska bävvar (*Castor fiber*), 3 svingrävlingar (*Arctonyx collaris*), 2 kinesisk muntjac (*Muntiacus reevesi*), 2 kinesiska solgrävlingar (*Melogale moschata*) och 1 mårdhund (*Nyctereutes procyonoides*). Genom direkt virusisolation och reverse transcription-PCR såg man att alla 6 maskpalmårdarna samt mårdhunden var positiva för SARS-CoV. Man kunde säkerställa att det SARS-CoV man hittat hos maskpalmården var till 99.6% homologt med det man identifierat hos människa. Detta tydde på att smittkällan för de fall i Guangdong härstammade från maskpalmård (Guan et al. 2003).

De reservoarer som man tror har störst betydelse för bevarandet och spridningen av SARS-CoV kommer att granskas djupare i detta arbetet d.v.s. den forskning som gjordes på maskpalmård (*Paguma larvata*) och fladdermöss. Maskpalmård länkades som en direkt smittkälla till människa vid utbrottet i slutet av 2002 (Guan et al., 2003). Osäkerheter kring huruvida maskpalmård var naturlig reservoar eller ej förekom dock. Li et al. (2004) studerade ett stort antal fladdermöss i Kina. De fann att den vilda populationen av släktet hästskonäsor (*Rhinolophus*) i stor utsträckning visade prevalens för antikroppar mot SARS-CoV.

I studien av Guan et al. (2003) testades även mårdhund (*Nyctereutes procyonoides*) positiv för antikroppar mot SARS-CoV. Mårdhundar härstammar från asien, men har introducerats i Europa där den har spridit sig och finns i ett stort antal länder, däribland även Sverige (Wilson, Reeder 2005). Det gjordes en mer omfattande studie på mårdhundar av Kan et al.

(2005) i vilken man tog rektal och hals prover på 15 mårhundar. Tolv utav dessa individer visade positivt resultat för SARS-Co-liknande virus i både rektal- och hals proverna, tre visade positivt resultat för enbart hals proverna. I samma studie provtogs även burar, bord och väggar på en djurmarknad i Guangdong. På djurmarknaden hade man samlat ett stort antal olika djurarter både, vildfångade och djur från farmar, på en liten yta. Tjugotvå av 24 prover visade positivt för förekomst av SARS-CoV (Kan et al., 2005). Det har däremot inte gjorts forskning i större omfattning på om mårhundar är reservoar för SARS-CoV, varken i den vilda stammen eller på de som är uppfödda på farmar. Även huruvida mårhund har smittat maskpalmmård, vice versa eller om de båda blivit smittade från en gemensam oidentifierad källa är osäkert.

Undersökningar utförda av Wang et al., 2005 (refererad av Shi & Hu, 2007) visade att även följande djurslag kan vara bärare av SARS-CoV: Katt (*Felis catus*), gris (*Sus domesticus*), vildsvin (*Sus scrofa*), lesser rice-field rat (*Rattus losea*), mink (*Musctela vision*) och rödräv (*Vulpes vulpes*) (undersökning av Wang et al. 2005 refererad av Shi & Hu 2008)

Maskpalmmård

Maskpalmmården (*Paguna larvata*) är en generalist vars föda varierar beroende på tillgång och säsong. Från juni till oktober äter de framför allt frukt, från november till maj består deras primära föda av gnagare och fåglar (Zhou et al. 2008). Maskpalmmård jagas och föds upp på farmar i Kina, och närliggande länder, för dess kött skull (Internationella naturvårdsunionen, 2012).

För att påvisa spridningen av SARS-CoV bland maskpalmmårdar gjordes 2004 en undersökning på 56 djur; 38 individer från fyra olika farmar spridda i Guangdong provinsen samt 18 individer från Xinyuan Live Animal Market i Guangzhou, Guangdong. Man hade i studien även inkluderat 47 serumprover tagna i Juni 2003 från ytterligare två farmar. Alla farmar var av liknande standard; lågt biosäkerhetstämkannde med få tillämpade hygienåtgärder. Det behövdes varken certifiering eller veterinärundersökning som krav för att få hålla eller handla med maskpalmmård. Av totalt 103 testade maskpalmmårdar visade 18 st ett positivt antikroppssvar vilket motsvarar 17% total seroprevalens. När man kontrollerade resultaten från de olika farmarna och de från marknaden såg man stora skillnader i seroprevalens. Prover tagna från marknaden visade sig vara överrepresenterade och utgjorde 78% av de positiva proverna (14/18). Resterande fyra positiva svar kom från en och samma farm (Tu et al. 2004).

Kan et al. (2005) konfirmerade ytterligare att djur på Xinyuan Live Animal Market till mycket större utsträckning var positiva för antikroppar mot SARS-CoV. I en studie där man provtog 91 maskpalmmårdar från djurmarknaden visade samtliga positivt svar för SARS-Co liknande virus, åttiofyra av fallen var positiva på både rektal- och halsproverna medan resterande sju var positiva på antingen hals- eller rektalproverna. För att spåra en trolig geografisk härkomst lät det testas ytterligare 1107 maskpalmmårdar på de farmar de infekterade djuren från djurmarknaden härstammade. Samtliga prover var negativa. Kan et al. (2005) spekulerade därför kring om djurmarknaden var smittkällan gjorde därför kvantitativ analys av sjuttiosex av de 91 prover som tagits. De visade att djur som varit på marknaden i

sju dagar hade nästan dubbelt så hög förekomst av virus än de som varit på marknaden i två dagar.

Wu et al. (2005) lyckades infektera maskpalmård med isolat från human SARS-CoV vilket resulterade i att djuren visade uppenbara kliniska symtom. Man kunde nu anta att maskpalmården var den direkta smittkällan till människa, men antagligen inte den naturliga reservoaren för SARS-CoV eftersom tidigare forskning, som sagt hade visat att SARS-CoV förekom hos maskpalmården på djurmarknader i Guangdong men hade inte kunnat påvisa det i någon större utsträckning på de farmar där de var uppfödda (Guan et al. 2003, Kan et al. 2005, Tu et al. 2004).

Fladdermus

Fladdermöss är naturliga reservoarer för ett stort antal zoonotiska virus där ibland rabiesvirus, nipah virus och hendravirus (Centers for disease control and prevention, 2013). År 2004 gjordes en undersökning av fladdersmöss i fyra olika regioner (däribland Guangdong) av Kina. Studien utfördes genom att man fångade 408 vilda fladdermöss av olika släkter; *Rousettus*, *Cynopterus*, *Myotis*, *Rhinolophus*, *Nyctalus* och *Miniopterus*. Man tog faeces- och blodprov samt halsprover. Av dessa genus var det *Rhinolophus* (*Hästskonäsor*) som visade störst prevalens av SARS-CoV antikroppar, upp till 71% seroprevalens i vissa områden. När man fastslog den kompletta genomsekvensen såg man att den till 92% stämde överens med det SARS-CoV man tidigare hade hittat. Man namngav därför det till SARS-liknande coronavirus (SL-CoV) (Li et al. 2005). Ungefär samtida med Li utförde Lau et al. (2005) en studie på fladdermöss, där togs totalt 414 nasofaryngeal- och analprover från 127 fladdermöss, 60 gnagare och 20 apor. Av fladdermössen visade 29 ett positivt svar för CoV, varav 23 var från släktet hästskonäsa. Det coronavirus som visade positivt svar hos hästskonäsorna var till 88% likt SARS-CoV.

Forskning kring fladdermöss som reservoar till coronavirus har fortsatt även utanför Kinas gränser. Detta har lett till att man identifierat coronavirus som liknar SARS-liknande CoV i den vilda populationen av fladdermöss i flera länder; i Slovenien 2009 (Rihtarič et al. 2010), Bulgarien (Drexler et al. 2010) och Kenya (Tong et al. 2009)

DISKUSSION

Trots att man identifierat SARS-Co liknande virus hos hästskonäsor och att man med största sannolikhet har hittat den direkta smittkällan till människa i maskpalmmård, är man osäker på om maskpalmmården har blivit smittad av hästskonäsan. Om, som man tror, maskpalmmården blev infekterad precis innan utbrottets början borde SARS-CoV även hos hästskonäsan vara mer likt det som smittat människan (Hon et al. 2008).

Med största sannolikhet är det fastställt att smittan från djur till människa har skett via maskpalmmården, eftersom man har kunnat isolera ett SARS-CoV vars genom var så pass homologt med det SARS-CoV som infekterade personer i utbrottets början. Med lite epidemiologiskt detektivarbete kunde man härleda smittkällan till maskpalmmårdar på en djurmarknad i provinsen Guangdong (Guan et al. 2003). Däremot kunde man inte se en utbredd SARS-CoV infektion hos maskpalmmårdpopulationen, varken på farmar runt om i Kina eller bland den vilda populationen (Tu et al. 2004, Kan et al. 2005). Detta borde tyda på att maskpalmmården har blivit smittad på djurmarknaden, antingen av människor, andra djur på marknaden eller genom de burar de sitter i (Kan et al. 2005). Eftersom viruset kan överleva i gynnsamma förhållanden i upp till fyra dygn (Ekdahl 2003) skulle burarna kunna vara en trolig smittkälla, dock talar avsaknaden av infektion på farmarna mot att det är en cirkulerande infektion inom stammen. Däremot skulle det kunna vara en orsak till smittspridning mellan individer på djurmarknaden (Kan et al. 2005).

Fladdermöss tycks vara naturliga reservoarer för ett flertal allmänfarliga patogener såsom rabies virus, nipah virus och hendra virus (Centers for disease control and prevention, 2013). Man upptäckte snart att hästskonäsor även var bärare av SARS-liknande CoV. I teorin skulle de kunna ha infekterat maskpalmmården, vilka i sin tur skulle ha smittat människor då de rent geografiskt befinner sig i samma region av Kina, Guangdong. Eftersom viruset utsöndras via feces och urin borde risken finnas att en vild maskpalmmård kommit i indirekt kontakt med exkrement från en infekterad hästskonäsa, vilken sedan skulle kunna ha blivit infångad och förd till marknaden och där smittat andra individer (Guan et al. 2003, Li et al. 2005, Lau et al. 2005). Även om de virus som smittat de olika arterna är genetiskt väldigt lika (Lau et al. 2005), är likheterna troligtvis inte tillräckligt stora för att en direkt överföring mellan maskpalmmård och hästskonäsa ska ha kunnat ske. Om smittspridning har skett mellan hästskonäsa och maskpalmmård har den troligtvis skett genom en idag okänd vektor. Den stora art mångfalden på djurmarknaden borde öka risken för smittöverföring till en vektor och vidare till maskpalmmård. Det är bevisat att flertalet djurarter kan bli infekterade av SARS-CoV (Wang et al. 2005) vilket inte bara gör det svårt att hitta dess naturliga reservoar utan även gör det svårt att hindra smittspridningen. Ytterligare en faktor som försvårar arbetet kring sökandet av ursprungs reservoar är det faktum att man på djurmarknaden hade flera olika djurarter samlade på en mindre yta. Flera olika arters vägar korsades från olika delar av landet, vissa viltfångade medan andra är uppväxta på farmar (Kan et al. 2005).

Det har gjorts väldigt begränsad forskning kring hur utbredd SARS-CoV infektionen är bland mårdhundar. Samtliga av de prover som togs på djurmarknader av Kan et al. (2005) och Guan

et al. (2003) visade positivt resultat för infektion. Det är oklart om maskpalmmården smittat mårddhunden, vice versa eller om de blivit smittade av en hittills okänd källa (Kan et al 2005). Mårddhunden finns vilt i den europeiska faunan, är ett anpassningsbart och migrerande djur (Wilson, Reeder 2005), detta skulle kunna leda till att den för viruset med sig och startar ett nytt utbrott.

Efter påvisandet av det SARS-liknande CoV hos hästskonäsor (Lau et al. 2004, Li et al. 2004) har forskning på fladdermöss som reservoar till coronavirus fortsatt. Den har visat att flertalet av viltfångade fladdermöss bär coronavirus relaterade till SARS-liknande CoV eller visar antikroppar för de i Slovenien, Bulgarien och Kenya (Rihtarič et al. 2010, Tong et al. 2009, Drexler et al. 2010).

Införseln av mårddhund i Europa har resulterat i att det geografiska sambandet, inte bara i asien, mellan mårddhund och fladdermöss bärande på virus relaterade till SARS-liknande CoV blivit större (Guan et al. 2003, Wilson, Reeder 2005, Rihtarič et al. 2010, Drexler et al. 2010). Den stora prevalensen av mårddhundar smittade med SARS-CoV på djurmarknaden i Guangdong i början av 2003 tyder på att de kan agera potenta bärare av viruset (Guan et al. 2003). Detta skulle kunna vara en fara om smittade mårddhundar lever tätt med människa eller dess husdjur. Även om smittöverföring inte skulle ske direkt mellan fladdermöss och mårddhund, borde virusets förmåga att infektera olika arter, vilka kan agera vektorer, spela en roll vid eventuell smittspridning.

Spridningen av viruset skulle eventuellt ha kunnat begränsas om det hade förekommit veterinärbesiktning, vilket inte var ett krav (Tu et al. 2004), av djuren på levandedjurmärknaden. Sjuka och smittbärande djur skulle då ha kunnat uteslutas ur livsmedelskedjan och därigenom hindrats från att föra viruset vidare till andra djur på marknaden och även slutkonsument. Eftersom undersökningarna visade att majoriteten av infekterade djur troligtvis blivit smittade under vistelsen på djurmarknaden (Kan et al., 2005) borde en striktare hygienkontroll kunna förbättra ursprungsläget för begränsning av smittspridning. Då man handlade med levande djur, dels viltfångade och dels uppfödda (Guan et al. 2003), och höll dem på små ytor kunde spridning av sjukdomen ske, inte bara mellan olika individer av samma art utan även till ett stort antal olika arter. Att slakta de viltfångade djuren innan de förs in i marknaden skulle kunna begränsa spridning av virus från den vilda populationen. Eftersom smittan kan ha en fekal-oral smittväg torde även en förbättrad hygienkontroll minska spridningen av sjukdomen. Prover tagna på inredning och burar på en marknad visade prevalens av SARS-CoV (Kan et al. 2005). Eftersom SARS-CoV kan vara infektionsdugligt i upp till fyra dygn under gynnsamma förhållanden (Ekdahl 2003) skulle en bur med faeces från en infekterad individ kunna smitta ytterligare individer. Ett all-in all-out system med ökad sanering av burarna på marknaden borde kunna sänka smittrycket eftersom man då kan reglera kontakten mellan individer som varit på djurmarknaden under en längre tid med de som just anlänt och att saneringsarbetet av burarna underlättas.

Det faktum att man än idag inte kunnat fastställa den fullständiga smittvägen från djur till människa och inte är helt säker på sjukdomens ursprung kan försvåra arbetet med att

förhindra ytterligare utbrott. Det är därför av stor vikt att man fortsätter forskningen kring SARS-CoV härkomst samt möjliga vektorer mellan reservoaren och människa.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Drexler, J.F., Gloza-Rausch, F., Glende, J., Corman, V.M., Muth, D., Goettsche, M., Seebens, A., Niedrig, M., Pfefferle, S., Yordanov, S., Zhelyazkov, L., Hermanns, U., Vallo, P., Lukashev, A., Muller, M.A., Deng, H., Herrler, G., Drosten, C., (2010). Genomic Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus in European Bats and Classification of Coronaviruses Based on Partial RNA-Dependent RNA Polymerase Gene Sequences. *Journal of Virology* vol. 84, ss. 11336–11349.
- Ekdahl, K., (2003). Närmaste tidens utveckling i Kina avgör sannolikt hur världen drabbas. *Läkartidningen* vol. 100, ss. 1970-1973.
- Guan, Y., (2003). Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* vol. 302, ss. 276–278.
- Hon, C.C., Lam, T.-Y., Shi, Z.-L., Drummond, A.J., Yip, C.W., Zeng, F., Lam, P.Y., Leung, F.C.-C., (2007). Evidence of the Recombinant Origin of a Bat Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Like Coronavirus and Its Implications on the Direct Ancestor of SARS Coronavirus. *Journal of Virology* vol. 82, ss. 1819–1826.
- Centers for disease control and prevention. [online] (2013-04-01) Tillgänglig <http://www.cdc.gov/features/bats> [2013-05-13]
- Internationella naturvårdsunionen. [online] (2012) Tillgänglig <http://www.iucnredlist.org/details/41692/0> [2013-04-20]
- Smittskyddsinstitutet. [online] (2012-09-26) Tillgänglig <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/sars-svar-akut-respiratorisk-sjukdom> [2013-02-24]
- Kan, B., Wang, M., Jing, H., Xu, H., Jiang, X., Yan, M., Liang, W., Zheng, H., Wan, K., Liu, Q., 2005. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *Journal of virology* vol. 79, ss.11892–11900.
- Li, W., (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science* vol. 310, ss. 676–679.
- Ren, W., Li, W., Yu, M., Hao, P., Zhang, Y., Zhou, P., Zhang, S., Zhao, G., Zhong, Y., Wang, S., Wang, L.-F., Shi, Z., (2005). Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. *Journal of General Virology* vol. 87, ss. 3355–3359.
- Rihtarič, D., Hostnik, P., Steyer, A., Grom, J., Toplak, I., (2010). Identification of SARS-like coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus hipposideros*) in Slovenia. Vol. 155, ss. 507–514.
- Shen, Z., Ning, F., Zhou, W., He, X., Lin, C., Chin, D.P., Zhu, Z., Schuchat, A., (2004). Superspreading SARS events, Beijing, 2003. *Emerging infectious diseases* vol. 10, ss. 256.
- Tong, S., Conrardy, C., Ruone, S., Kuzmin, I.V., Guo, X., Tao, Y., Niezgoda, M., Haynes, L., Agwanda, B., Breiman, R.F., Anderson, L.J., Rupprecht, C.E., (2009). Detection of Novel SARS-like and Other Coronaviruses in Bats from Kenya. *Emerging Infectious Diseases* vol.15, ss. 482–485.

- Tu, C., Cramer, G., Kong, X., Chen, J., Sun, Y., Yu, M., Xiang, H., Xia, X., Liu, S., Ren, T., 2004. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerging infectious diseases* vol. 10, ss. 2244.
- Wang, M., Jing, H.Q., Xu, H.F., Jiang, X.G., Kan, B., Liu, Q.Y., Wan, K.L., Cui, B.Y., Zheng, H., Cui, Z.G., Yan, M.Y., Liang, W.L., Wang, H.X., Qi, X.B., Li, Z.J., Li, M.C., Chen, K., Zhang, E.M., Zhang, S.Y., Hai, R., Yu, D.Z., Xu, J.G., 2005. Surveillance on severe acute respiratory syndrome associated coronavirus in animals at a live animal market of Guangzhou in 2004. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 26, 84–87. (Refererad genom Shi, Z., Hu, Z., (2008). A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Research* vol. 133, ss. 74–87).
- Wilson Don E., Reeder DeeAnn M. “Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference, Volym 12” (2005)
- World Health Organization (WHO), ”WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS) Updated recommendations October 2004”, (2004).http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf
- Wu, D., Tu, C., Xin, C., Xuan, H., Meng, Q., Liu, Y., Yu, Y., Guan, Y., Jiang, Y., Yin, X., (2005). Civets are equally susceptible to experimental infection by two different severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates. *Journal of virology* vol. 79, ss. 2620–2625.
- Zhou, Y., Zhang, J., Slade, E., Zhang, L., Palomares, F., Chen, J., Wang, X., Zhang, S., (2008). Dietary shifts in relation to fruit availability among masked palm civets (*Paguma larvata*) in central China. *Journal of Mammalogy* vol. 89, ss. 435–447.