

UNIVERZITET U BEOGRADU  
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA  
XLII SEMINARA  
ZA INOVACIJE  
ZNAJJA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLII SEMINARA  
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2021

**XLII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA  
18-19.02.2021, BEOGRAD**

***Organizator:***

Fakultet veterinarske medicine  
Univerzitet u Beogradu

***Organizacioni odbor:***

**Predsednik:** Prof. dr Mirilović Milorad

**Članovi:** prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Jovanović B. Ivan, prof. dr Milanović Svetlana,  
prof. dr Petrujković Branko, dr Vejnović Branislav, Gabrić Maja

***Programski odbor:***

**Predsednik:** Prof. dr Kirovski Danijela

**Članovi:** prof. dr Aleksić-Kovačević Sanja, prof. dr Karabasil Neđeljko, prof. dr Šefer Dragan,  
prof. dr Radojičić Sonja, prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Andrić Nenad



***Izdavač:***

Fakultet veterinarske medicine, Beograd  
Centar za izdavačku delatnost i promet učila



***Za izdavača:***

Prof. dr Mirilović Milorad, v.d. dekan FVM

***Urednik:***

Prof. dr Lazarević Miodrag

***Lektura i korektura:***

Prof. dr Jovanović B. Ivan  
Prof. dr Lazarević Miodrag

***Dizajn korica:***

Prof. dr Jovanović B. Ivan

***Tehnički urednik:***

Lazarević Gordana

***Štampa:***

Naučna KMD, Beograd, 2021.

**Tiraž:** 450 primeraka

**ISBN 978-86-80446-41-7**

## OD SARS-A DO KOVID-A 19: OD DELIMIČNO ISTRAŽENE BOLESTI PROŠLOSTI DO PANDEMIJE SADAŠNJOSTI

Jelesijević Tomislav, Aleksić-Kovačević Sanja\*

---

*U novembru 2002. godine, u kineskoj provinciji Guandong počela je epidemija, životno ugrožavajuće respiratorne bolesti nepoznate etiologije. Bolest se odlikovala teškim akutnim respiratornim sindromom i skraćeno se naziva SARS, a pred kraj ove pandemije, otkriveno je da je prouzrokovana novim korona virusom (SARS-CoV). Iako su azijske cibetke (Pagumalarvata) direktno prenosile prepandemijski soj virusa na ljude, stvarni izvori virusa bile su različite vrste slepih miševa. Bolest se iz Kine proširila na 30 zemalja, dijagnostikovana je kod 8 000 ljudi i prouzrokovala je stopu smrtnosti od 10 posto. Slično prvoj, druga pandemija SARS-a je počela u kineskom gradu Vuhanu 2019. Godine i bila je povezana sa najmanje dve vrste sisara: pangolinima i slepim miševima. SARS-CoV 2, kao i bolest koja iz njega proističe - COVID 19, su ovoga puta zarazili desetine miliona ljudi, godinu dana od izbijanja pandemije. COVID 19 je prouzrokovao stopu smrtnosti od 2,4% i značajno je uticao na zdravstvene, obrazovne i ekonomske sisteme i živote ljudi. Pokrenuta su brojna komparativna ispitivanja na animalnim modelima i uočene su razlike, ali i brojne sličnosti koronavirusnih infekcija mačaka i ljudi. Ponovljeni način prenošnja i procena postojanja nekoliko hiljada korona virusa slepih miševa sugerišu da prošla, sadašnja i buduća pandemija SARS-a, ne treba da budu iznenađenje.*

**Ključne reči:** COVID19, koronavirusi mačaka, koronavirusi slepih miševa, SARS-CoV, SARS-koronavirus.

### Uvod u istoriju SARS koronavirusa

U novembru 2002. godine, u kineskoj provinciji Guangdong u Kini započela je epidemija nepoznate respiratorne bolesti sa stopom mortaliteta od približno 10 procenata. Bolest je okarakterisana teškim akutnim respiratornim sindromom, a iz anglosaksonskog naziva bolesti (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*)

---

\* Jelesijević Tomislav PhD, Assistant Professor, College of Veterinary Medicine Department of Veterinary Pathology, Iowa State University (ISU), Ames, USA, dr Aleksić-Kovačević Sanja, redovni profesor, Katedra za patološku morfologiju Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

formirana je skraćenica - SARS. Marta 2003. godine, naučnici su ustanovili da je bolest prouzrokovana novim koronavirusom, koji je nazvan SARS-koronavirus (SARS-CoV) (Fouchier i sar. 2003). SARS je diagnostikovao kod nešto više od 8 000 ljudi u 30 zemalja sveta i zvanično je postao prva pandemija dvadeset prvog veka. Nekoliko meseci posle početka pandemije, ova zarazna bolest je uspešno stavljena pod kontrolu i u drugoj polovini 2003. godine zabeležen je mali broj slučajeva.

Azijske cibetke (*Paguma larvata*) su u početku pandemije smatrane izvorom SARS CoV. Ove životinje pripadaju nadporodici mačaka, u Aziji se se koriste za ishranu ljudi, a njihova najveća vrednost je u upotrebi za proizvodnju najskuplje kafe na svetu kopi luwak. Međutim, daljim istraživanjem se ispostavilo da su pravi izvor novog korona virusa različite vrste slepih miševa. Sojevi SARS CoV, izolovani iz slepih miševa, su u proseku bili 90 posto podudarani sa pandemijskim sojem iz 2002/2003 godine. Zbog razlike u genskoj sekvenci virusa, smatralo se da je nekoliko životinjskih vrsta učestvovalo u lancu prenošenja ove bolesti i adaptiranju virusa, od slepih miševa do čoveka. Mada su u to vreme sprovedena opsežna istraživanja i proverene mnogobrojne hipoteze, lanac prenosa i adaptacije virusa nikada nije uspostavljen. Nedostatak nalaza i shodno tome negativni rezultati hipoteze o prenosu i adaptaciji virusa od slepog miša do čoveka, formirao je mišljenje, da je pandemija bila neverovatno splet slučajnosti i da se okolnosti pod kojom se ona razvila nikada neće ponoviti (Jelesijevic, 2011).

Desetak godina kasnije kineski istraživači su izolovali sojeve SARS CoV-a koji su bili preko 99 posto identični sa pandemijskim sojem iz 2002/2003 (Ge i sar. 2013). Tada je bilo očigledno da je hipoteza o lancu prenošenja bila slepa ulica, ali je istovremeno, po prvi put uspostavljena direktna veza između SARS CoV-a slepih miševa i pandemijskog soja iz 2002/2003. Stručnjacima u ovoj oblasti je bilo jasno da je sledeća pandemija SARS-a samo pitanje vremena. Krajem 2019. i početkom 2020. godine nova pandemija izazvana novim sojem SARS koronavirusa (SARS CoV2), se proširila po celom svetu, a bolest je postala poznata pod skraćenicom COVID19 (Coronavirus disease 2019).

Tokom nešto više od godinu dana od izbijanja pandemije COVID19, preko 90 miliona ljudi u svim zemljama sveta se zarazilo sa SARS CoV2. Prosečna smrtnost u početku pandemije (proleće 2020) je bila oko 5 posto, međutim modifikacije u terapiji su značajno smanjile stopu smrtnosti i ona je pri kraju 2020 iznosila oko 2 procenata. Terapije za ovu bolesti se i dalje menjaju u hodu, ali se generalno mogu svesti na: potpurnu, antivirusnu, anti-inflamatornu i regulisanje vaskularnog sistema. Remdesivir je za sada jedini lek odobren za antivirusnu terapiju, a nekoliko lekova je u procesu kliničke evaluacije uključujući: lopinavir, ivermektin i azithromycin.

Ostatak teksta će pružiti informacije o poreklu SARS CoV, virusnom ćelijskom i tkivnom tropizmu, prijemčivosti životinjskih vrsta na ovaj virus, sličnostima koronavirusnih infekcija mačaka i ljudi, kao i kratkom osvrtu na kliničke simptome i patomorfološke nalaze kod bolesti izazvane SARS koronavirusima.

## Poreklo SARS CoV

Tokom prve pandemije SARS-a pokrenute su brojne spekulacije kako bi se objasnilo poreklo novog koronavirusa. Predloženo je da je virus ljudskog, životinjskog ili čak vanzemaljskog porekla. Zoonotska teorija o poreklu virusa podržana je izolacijom SARS CoV kod azijskih cibetki (Shi i sar. 2008). Serološke studije su dokazale da je značajan deo trgovaca na pijacama životinja u provinciji Guangdong imao antitela protiv SARS koronavirusa. Zanimljivo je, da nijedan od ovih radnika, nije razvio kliničku formu SARS-a pre izbijanja pandemije, što je sugerisalo da SARS CoV poreklom od životinja može da izazove samo asimptomatsku infekciju.

Iako je prepandemijski soj SARS CoV izolovan kod cibetki, ove životinje nisu prirodni rezervoari virusa. Analiza virusne sekvence je otkrila visoku stopu mutacije koronavirusa kod cibetki, što je ukazivalo da virus nije u potpunosti bio prilagođen ovoj životinjskoj vrsti. Pored toga, od ukupnog broja testiranih cibetki: 0% u divljini, 1 posto na farmama i 67 posto na urbanim tržištima životinja, je bilo pozitivno na SARS CoV. Ovo otkriće je ukazivalo da su cibetke zarazene SARS CoV-om kao posledica mešanja različitih životinjskih vrsta. Sekvenca SARS CoV-a u cibetkama je bila 99,6 posto identična sa pandemijskim sojem iz 2002/2003, a virus je najverovatnije bio prisutan u ovoj populaciji životinja u relativno kratkom vremenskom periodu. Svi nalazi su upućivali na to da su cibetke najverovatnije dobile ovu virusnu infekciju od druge životinjske vrste (Shi i sar 2008).

Dalja potraga za izvorom pandemijskog soja SARS CoV rezultirala je identifikacijom virusa sličnog pandemijskom soju SARS CoV-a kod nekoliko vrsta slepih miševa. Najfrekventnija prisutnost ovog virusa je zabeležena kod *Rhinolophus macrotis* (71 posto), *Rhinolophus sinicus* (67 posto), *Rhinolophus pussilus* (33 posto) i *Rhinolophus pearsoni* (28 posto). Identifikovani sojevi koronavirusa kod slepih miševa su imali 87-92% sličnu RNK sekvencu sa pandemijskim sojem SARS CoV-a. Tadašnji nalazi su sugerisali da slepi miševi nisu ljudima i cibetkama direktno preneli ovaj virus (Shi i sar. 2008).

Molekularne analize RT-PCR i serološki testovi su identifikovali pandemijski soj SARS CoV kod nekoliko životinjskih vrsta: rakunolikog psa, crvene lisice, domaće mačke, kineskog jazavca, tvora, norke, svinje, divlje svinje, pirinčanog poljskog pacova i sive guske (Shi i sar. 2008). Uprkos opsežnoj potrazi i pronalasku virusa kod brojnih životinjskih vrsta, naučnici nisu mogli da uspostave lanac prenosa ove bolesti i adaptacije virusa sa slepog miša na čoveka. Smatralo se da je prva pandemija 21-og veka posledica spleta okolnosti koje se nikad više neće ponoviti i bolest je delimično pala u zaborav.

Tokom 2013 godine, kineski naučnici su iz populacije slepih miševa izolovali sojeve SARS CoV-a koji su bili preko 99 posto podudarni sa pandemijskim sojem iz 2002/2003 (Ge i sar. 2013). Mišljenje ovih istraživača da je sledeća pandemija SARS-a neizbežna, se obistinilo 2019. godine (Zhou i sar. 2020).

Slično prvoj pandemiji, sprovedena su opsežna istraživanja u cilju identifikacije izvora virusa koji je izazvao COVID19, ali do sada takav soj virusa nije pronađen. Soj SARS CoV2 koji je do sada najbliži pandemijskom soju je izolovan iz malezijskih pangolina. Njegovi strukturni proteini E, M, N i S imaju 100 posto, 98,6 posto, 97,8 posto i 90,7 posto identične aminokiselinske sekvence sa pandemijskim sojem, tim redom (Xiao i sar. 2020). Međutim, trenutno je opšte prihvaćeno mišljenje da SARS CoV2 pangolina nije preteča pandemijskog soja, pa se potraga za izvorom pandemijskog soja SARS CoV2 nastavlja. Obzirom na iskustvo prve pandemije SARS-a, do pronalaska soja virusa koji je izazvao SARS pandemiju 2019/2020 godine može proći i više od deset godina.

### **Strukturne karakteristike SARS CoV i funkcionalne karakteristike virusnih proteina**

Porodica *Coronaviridae* ima četiri filogenetske grupe: alfa, beta, gama i delta koronavirusa. Oba pandemijska SARS CoV-a pripadaju beta koronavirusima (Xu i sar. 2020). Koronavirusi su prečnika od 80-120 nm i imaju jednolančanu genomsku RNK, plus lanca za RNK grupu virusa, imaju relativno veliki genom. Genomska RNK ima približno 30 000 nukleotida i kodira najmanje 32 proteina. Svi proteini se mogu se podeliti u tri grupe: strukturni, nestrukturni (nsps) i pomoćni protein (Jelesijevic, 2011).

Postoje najmanje četiri strukturna proteina, a SARS-CoV spike (S) protein omogućava vezivanje virusa za ćelijske receptore i fuziju virusnog omotača sa ćelijskim membranama. Interakcija S proteina sa ćelijskim receptorom - *Angiotensin Converting Enzyme type II* (ACE2) obezbeđuje najpovoljnije uslove za početnu fazu virusne replikacije - vezivanje, ulazak i fuziju virusnog omotača sa ćelijskim membranama. Ovaj protein, je glavna meta u razvoju vakcina. Uspešna blokada ovog proteina može u potpunosti da spreči razvoj bolesti. Pored ovog postoje još tri strukturna proteina: protein virusnog omotača (E), membranski (M) protein koji prožima omotač i komunicira sa nukleoproteinom (N) koji obavlja virusnu RNK. Mada se formiranje progenih virusnih čestica (pupljenje) može dogoditi uz prisustvo samo jednog od M, E i N proteina, određeni odnos ovih proteina je neophodan za uspešnu replikaciju virusa (Jelesijevic, 2011).

Virusna RNK kodira i 16 nestrukturnih proteina koji upravljaju procesom replikacije virusa. Najznačajni među njima su virusna polimeraza i glavna virusna proteaza, a oba proteina su neophodna za replikaciju virusa. Obzirom na njihov značaj u tom procesu, ovi proteini su meta mnogobrojnih antivirusnih terapija. Remdesivir delimično blokira aktivnost virusne polimeraze, dok lopinavir ima sličnu funkciju u pogledu glavne virusne proteaze.

Pomoćni proteini nisu neophodni za uspešnu replikaciju virusa *in vitro* ali *in vivo*, oni imaju brojne značajne funkcije: blokiraju progresiju iz G0 u G1 fazu ćelijskog ciklusa, modifikuju ćelijski odgovor na interferon i produkciju proinflamatornih citokina, a pomažu i u procesu pupljenja progenog virusa (Jelesijevic, 2011).

RNK i aminokiselinske sekvence SARS CoV i SARS CoV2 su u proseku 80 posto identične, a u zavisnosti od gena/proteina ova sličnost može biti relativno niska 68 procenata (nestrukturni protein 2), umerno prisutna kao u slučaju S proteina (76%), relativno visoka u slučaju virusne polimeraze (96%) ili skoro identična u slučaju helikaze (99,83%) (Xui sar. 2020). Razlike i sličnosti u strukturnim, nestrukturnim i pomoćnim proteinima mogu biti polazna osnova za razvoj istih ili različitih antivirusnih terapija i vakcina.

## SARS i ACE2 receptor

Glavni funkcionalni receptor ćelije domaćina za SARS-CoV je ACE2. ACE2 je membranska cink proteaza (Donoghue i sar. 2000), prisutna pretežno na apikalnoj i u manjoj meri bazolateralnim površinama polarizovanih ćelija. Pored održavanja krvnog pritiska putem hidrolize angiotenzina II, ACE2 ima ulogu u metabolizmu angiotenzina I, bradikininina, neurotenzina, dinorfina A i apelina -1 (Jelesijevic, 2011).

Ekspresija ACE2 je otkrivena u više tkiva i ćelija, uključujući: plućne alveolarne epitelne ćelije, epitelne ćelije bubrežnih tubula, epitelne ćelije digestivnog trakta, Sertoli i Leidig-ove ćelije, adipocite, miokard, vaskularni endotel i glatke mišiće (Li i sar. 2020). Najveći deo ACE2 je prisutan na spoljnoj površini ćelijske membrane, ali se zbog aktivnosti metaloproteinaza, proteolitički odvaja sa ćelijske površine i njegova solubilna forma se nalazi u različitim telesnim tečnostima – cerebrospinalni likvor, serum i urin (Jelesijevic, 2011).

Kada se SARS CoV S protein veže za ACE2 oni se zajedno transportuju endocitozom unutar ćelije, gde se u ranim endozomima, uz prisustvo ćelijskih proteaza, aktivira virusni fuzioni protein koji potom stapa virusni omotač sa membranom ranog endozoma i ubacuje virusnu RNK u ćelijsku citoplazmu (Jelesijevic, 2011).

Posledica *in vivo* kao i *in vitro* infekcije sa SARS CoV je proteoliza i gubitak ACE2 sa površine zaraženih ćelija. Mnogobrojne *in vitro* i *in vivo* studije su dokazale značajne varijacije u ekspresiji ACE2 receptora. Na nivou ćelije, ekspresija zavisi od tipa ćelije, nivoa ćelijske diferencijacije, prisustva aldosterona, koncentracija glukoze i kiseonika. *In vivo* studije na laboratorijskim životinjama su dokazale da varijacije u ekspresiji ACE2 receptora zavise od starosti i pola laboratorijskih životinja. Mladi i sredovečni pacovi, imaju značajno veću ekspresiju ACE2 od starih, a ženski pacovi značajno više ACE2 nego mužjaci. Pored toga, dokazano je da polni hormoni mogu uticati na aktivnost ACE2 kod miševa, a povećana aktivnost ACE2 prisutna je u kardiomiopatijama ljudi, kao i nakon infarkta miokarda ljudi i pacova (Jelesijevic, 2011).

Studije na ljudima, sprovedene tokom 2020 godine, su ukazale da je veća količina ovog receptora prisutna kod osoba ženskog pola i mlađih osoba, nego kod muškaraca i starijih osoba. Ekspresija ACE2 receptora značajno opada sa: povećanjem starosti pacijenta, padom nivoa estrogena i androgena, kao i kod dia-



betesa tipa 2. Brojne studije su potvrdile da osobe sa većom ekspresijom ACE2 imaju značajno manji mortalitet (Chen i sar. 2020).

Gubitak ACE2 izazvan SARS CoV infekcijom je jedan od ključnih mehanizama bolesti. Ovaj gubitak kod osoba koje imaju nisku ekspresiju ACE2 veoma brzo može da dovede do: povećanja krvnog pritiska, plućne hipertenzije, plućnog edema, hipoksije koja sama po sebi dovodi do dodatnog gubitka ACE2, otežanog disanja i smrtnog ishoda.

### **Alternativni receptori za SARS CoV (CD209/DC SIGN, CD209L/L SIGN)**

Jedan od ranih modela infekcije je sugerisao da SARS-CoV inficira dendritične ćelije pluća, koje zatim prenose virus u alveolarne regione i inficiraju pneumocite. Oba receptora su prisutna u limfatičnom tkivu. CD209 je uglavnom ekspresiran na membrani dendritičnih ćelija, dok je prisustvo CD209L ustanovljeno u epitelnim ćelijama pluća, jetre, bubrega, kao i endotelnim ćelijama limfnih čvorova, pluća, gastrointestinalnog trakta i bubrega (Rahimi 2020).

Ovi nalazi ukazuju da SARS CoV ima alternativne puteve ulaska u ćelije, u situacijama kada ACE2 nije prisutan ili je prisutan u jako maloj količini.

### **SARS kod laboratorijskih životinja**

Utvrđeno je da nekoliko različitih životinjskih vrsta, uključujući nehumane primat, miševе, hrčke, feretke i mačke, podržava replikaciju SARS CoV-a. Međutim, stepen promena povezanih sa infekcijom je promenljiv i kod većine zaraženih životinja klinički simptomi mogu biti delimično prisutni ili u potpunosti odsutni.

Infekcija rezus i cinomologus majmuna je predložena kao potencijalni animalni model za SARS. Međutim, ni rezus ni cinomologus ne razvijaju kliničku bolest poput one koja se zapaža kod ljudi. Takođe su, plućne lezije uočene kod oba primata, bile relativno blage u poređenju sa slučajevima kod ljudi. Kod mačaka su promene na plućima bile blaže od promena opisanih kod cinomologusa. Mada su feretke zaražene virusom SARS uginjavale, nije bilo dokaza da je plućna infekcija bila kobna jer su lezije u plućima bile blage. Plućne lezije kod hrčaka su bile opsežnije od onih opisanih kod drugih laboratorijskih vrsta, ali nisu bile u potpunosti tipične i slične promenama koje su zapažene kod ljudi inficiranih SARS CoV.

Infekcija STAT1 nokaut miševa sa SARS-CoV je rezultirala široko rasprostranjenim infekcijama i mortalitetom od 100 posto. Ovi eksperimenti su ukazali na značaj STAT signalnih puteva u ishodu infekcije sa SARS-CoV-om. Genetski modifikovani miševi, u čiji je genom ubačena sekvenca humanog ACE2, su imali plućne lezije slične ljudima obolelim od SARS-a. Međutim, mortalitet ovih miševa je obično bio povezan sa zapaljenjem mozga (Jelesijevic, 2011).

Zaključak je, da nijedan od postojećih modela, nije u stanju da ispuni više-struke zahteve, uključujući ponovljivost, sličnost u patomorfologiji i kliničkom toku bolesti, sa promenama koje su uočene kod ljudi zaraženih SARS-CoV-om.

## Sličnosti korona virusnih infekcija mačaka i ljudi

### Uvod u istoriju korona virusnih infekcija mačaka

Pojava, ishod i transmisija COVID-19 kod ljudi, je pokrenula brojna komparativna ispitivanja na animalnim modelima, uglavnom eksperimentalno, a manje u vezi sa spontanom infekcijom virusima iz familije *Corona viridae*. Pažnja je do sada uglavnom bila posvećena species specifičnostima u pogledu transmisije, dok su površno prepoznate razlike i sličnosti u imunskom odgovoru, kliničkom toku i morfološkim manifestacijama korona virusnih infekcija kod ljudi i životinja.

Prema međunarodnoj klasifikaciji virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses* - ICTV), korona virus mačaka – (engl. *Feline Coronavirus virus* – FCoV) pripada redu *Nidovirales*, familiji *Coronaviridae*, subfamiliji *Orthocoronavirinae*, genusu **Alphacoronavirus**, subgenusu *Tegacovirus*, speciesu *Alphacoronavirus 1*, zajedno sa korona virusom pasa (engl. *Canine coronavirus* - CCoV) i virusom transmisivnog gastroenteritisa prasadi (engl. *Porcine transmissible gastroenteritis virus* - TGEV). Prema svojim genetskim karakteristikama, FCoV se klasifikuju dalje na tip I i tip II, a nedavno je predložena njihova klasifikacija na *Alphacoronavirus 1*, clade A i clade B) Tip I je najviše rasprostranjen FCoV kod mačaka širom sveta. Infektivni peritonitis mačaka (engl. *Feline infectious peritonitis* - FIP) prvi put je opisan 1963. godine u Americi, odakle prelazi u Nemačku i širi se dalje u Evropi (Lauzi sar. 2020).

U našem sekcionom materijalu, krajem devedesetih godina, u toku intenzivnog izučavanja retrovirusnih infekcija mačaka, (engl. *Feline Leukemia Virus* - FeLV) *Feline immunodeficiency virus* - FIV), dijagnostikovao je i prvi slučaj infektivnog peritonitisa mačaka FIP kod imunokompromitovanih jedinki (Aleksić-Kovačević i Jelesijević, 2001) i opisane su morfološke promene koje su odgovarale koinfekciji sa korona virusom FCoV (Aleksić-Kovačević i Marinković, 2004). U narednim godinama, infektivni peritonitis mačaka - FIP je bio čest nalaz na obdukciji, a u svetu je već godinama predstavljao vodeći uzrok uginuća mačaka.

Do sada su identifikovana dva biotipa korona virusa mačaka: avirulentni enterični korona virus mačaka (engl. *Feline enteric coronavirus* – FECV), koji je ograničen na digestivni sistem i promene se ne nalaze izvan regionalnih limfnih čvorova i virulentni FCoV koji je imunološki srodan sa FECV i sposoban da sistemski inficira monocite i makrofage izazivajući oboljenje pod nazivom infektivni peritonitis mačaka - FIP. Danas je poznato da je za razvoj patogenog virusa sposobnog da prouzrokuje FIP, odgovorna supstitucija amino-kiselina M1058L i S1060A u spike proteinu korona virusa mačaka (Sanglisar, 2019).

### **Sličnosti u imunskom odgovoru koronavirusnih infekcija mačaka i ljudi**

Mada se na prvi pogled razlikuju imunski odgovor i morfološke manifestacije COVID-19 infekcije kod ljudi i FCoV kod mačaka, novija istraživanja ukazuju na ključne sličnosti. Obe infekcije odlikuje izražena aktivacija neutrofilnih granulocita, odnosno niz vanćelijskih aktivnosti neutrofilnih granulocita (engl. *neutrophil extracellular traps* – NETs). Kod COVID-19 infekcije dokazano je da se neutrofilni granulociti aktiviraju pod uticajem citokina, pre svega IL-1 $\beta$  i IL-8, kao odgovor na prisustvo virusa. Kod mačaka sa eksudativnom formom FIP-a, dominantne ćelijske populacije u citološkom razmazu peritonealnog eksudata su neutrofilni granulociti i makrofagi. Pored korisne podrške imunskom odgovoru domaćina, tokom aktivacije neutrofilnih granulocita i formiranja NETs, nastaju kolateralna oštećenja tkiva. Tkivna destrukcija i sklonost ka formiranju tromba u različitim organima ljudi sa COVID-19 (pluća, srce, bubrezi), odnosno mačaka sa FCoV infekcijom (pluća, creva, jetra, mezenterijalni limfni čvorovi, mozak, oko), predstavljaju posledicu inflamatornog odgovora u toku koronavirusne infekcije. Kod obe infekcije je veoma izražena uloga monocitno-makrofagnog sistema. Aktivirani makrofagi FCoV inficiranih mačaka, takođe ekspimiraju CD18, TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i matriks-metaloproteinaze (MMP) - 9 (Kiparisar. 2005). Uloga monocitno-makrofagne aktivacije, je važna u procesu pokretanja inflamatornog odgovora, oštećenja endotela krvnih sudova i nastajanja granulomatoznog vaskulitisa kod FIP-a. Promene na nivou krvnih sudova ističu još jednu sličnost između FCoV i COVID-19 infekcije.

Promene u okviru subpopulacija limfocita, odnosno promene u ekspresiji antigena na T limfocitima, ukazuju na procentualni porast CD8+ i pad zastupljenosti CD4+ T limfocita, što rezultira smanjenjem CD4+ : CD8+ odnosa. Ove promene u ekspresiji antigena prisutne su kako kod mačaka sa eksudativnom, tako i kod onih sa proliferativnom formom FIP-a. Izmjenjena ekspresija je naglašena kod mačaka koje su istovremeno koinficirane sa FCoV i FIP, kao rezultat imunosupresivnog delovanja oba virusa. Klinička manifestacija FIP-a je u vezi sa imunosupresijom, odnosno sa kvantitativnim i funkcionalnim promenama leukocita. Kod mačaka sa FIP-om, izražene su neutrofilija i limfopenija, a uz porast koncentracije imunoglobulina i cirkulišućih imunskih kompleksa.

### **Sličnosti u morfološkim manifestacijama koronavirusnih infekcija mačaka i ljudi**

Kod ljudi sa COVID-19 infekcijom, prisutne su bilateralne pneumonične promene u plućima, koje mogu ući u dalju progresiju koja podrazumeva akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), a u nekim slučajevima i sindrom koji oponaša septični šok. Histološka ispitivanja pluća, ukazuju na difuzno alveolarno oštećenje, plućni edem i često, na formiranje mikrotromba. COVID-19 je uz ovo odgovorani za sistemsku destrukciju tkiva, praćenu koagulopatijom i povećanjem koncentracija fibrinogena i D dimera, ukazujući na izraženu sklonost ka formiranju tromba (Ji i sar. 2020). Kod mačaka inficiranih FCoV, posebno interesantan nalaz

predstavlja flebitis i periflebitis u plućima i drugim organima (jetri, bubrezima, mozgu i oku). U vezi sa ovim nalazom, opisano je primarno oštećenje endotelnih ćelija koje nastaje kao posledica priljublivanja inficiranih monocita na endotel krvnih sudova. Nakon faze priljublivanja, aktivirani monociti, napuštaju krvni sud i formiraju u samom zidu ili perivaskularno, granulomatozne infiltrate (Kiparisar, 2005). Kod mačaka inficiranih FCoV, pored subseroznih intraperitonealnih granuloma, čest nalaz predstavljaju subpleuralni granulomi u plućima, građeni od mononukleara, odnosno makrofaga i fibrinogena uz pojedinačne neutrofilne granulocite i limfocite.

### **Uticaj crevne mikrobiote na razvoj korona virusnih infekcija mačaka i ljudi**

Najnovija istraživanja posebno ističu sličnost korona virusnih infekcija mačaka i ljudi, a u vezi sa korelacijom crevne mikrobiote i razvoja infekcije, odnosno intenziteta bolesti. Novi nalazi ukazuju da kod COVID-19 infekcije metaboliti iz creva utiču na aktivnost ćelija mijeloidne loze u kostnoj srži, odakle monociti migriraju u pluća oblikujući različito intenzivan inflamatorni odgovor (Ceccarelli i sar, 2020).

Korona virus mačaka (FCoV) kolonizuje creva, a zahvaljujući mutacijama dalje se, putem monocita i makrofaga, širi sistemski prouzrokujući FIP. Razlike u crevnoj flori inficiranih mačaka ispitanih u nedavnoj studiji, ukazuju na moguću korelaciju crevne mikrobiote i intenziteta FCoV infekcije (Meazziisar. 2019).

## **Patomorfološki nalaz kod SARS-a**

### **Pluća**

Glavni morfološki nalaz kod SARS-a je difuzno oštećenje alveola. Ova promena je direktno izazvana virusom, ali takođe i imunskim faktorima. Tokom prve faze bolesti (7 do 10 dana), pluća obolelih od SARS-a imaju sledeće karakteristike: difuzni edem, formiranje alveolarinih hijalinskih membrana, kolaps alveola i deskvamaciju alveolarnih epitelnih ćelija. U slučajevima dužeg trajanja bolesti, nakon 10-14 dana, razvija se intersticijalna fibroza i proliferacija pneumocita tipa II. Slučajevi SARS koji su trajali više od 15-20 dana ispoljavali su jako izraženu septalnu i alveolarnu fibrozu. Dominantne inflamatorne ćelije su makrofagi ili kombinacija makrofaga i limfocita, sa ili bez neutrofilnih granulocita. Gigantske multinuklearne ćelije, uočene u plućima, su identifikovane kao makrofagi i pneumociti. Pored toga, atipični pneumociti sa velikim jedrima, amfofilnom citoplazmom i istaknutim jedarcima, primećeni su kod većine pacijenata sa SARS-om. Dodatni nalazi uključuju: skvamoznu metaplaziju bronhijalnih i alveolarnih epitelnih ćelija, subpleuralnu proliferaciju granulacionog tkiva u malim disajnim putevima, gubitak cilija bronhijalnih epitelnih ćelija, apoptozu epitelnih ćelija, limfocita, monocita, makrofaga kao i vaskularne lezije (Gu i sar. 2007).

### **Gastrointestinalni trakt**

Vodenasta dijareja je opisana u više od 20 posto slučajeva u vreme početne kliničke prezentacije. Do 2/3 pacijenata sa SARS-om razvilo je dijareju tokom bolesti. Nije bilo značajnih promena u morfologiji tankog i debelog creva, osim umerenog gubitka limfoidnog tkiva. Virusna RNK je detektovana u citoplazmi epitelnih ćelija sluznice želuca i creva, kao i u mukoznim i submukoznim limfocitima (Gu i sar. 2007).

### **Slezina**

U većini slučajeva se zapaža značajan gubitak limfocita, nekroza i atrofija bele pulpe slezine. Prosečna veličina makrofaga je povećana za više od 100 procenata. Prisustvo virusa je otkriveno u T limfocitima slezine i makrofagima (Gu isar. 2007).

### **Limfni čvorovi**

Glavni nalaz je gubitak germinalnih centara i limfocita. U nekoliko slučajeva je primećena hemofagocitoza. *In situ* hibridizacija i elektronska mikroskopija su potvrdile SARS CoV infekciju T limfocita i makrofaga (Gu isar. 2007).

### **Serum**

Antitela protiv SARS-CoV su ispod nivoa detekcije u prvih 7 dana bolesti. IgG titar dostiže vrhunac dva meseca posle infekcije i ostaje visok u narednih šest meseci. On se potom polako smanjuje i posle dve godine je ispod nivoa detekcije. IgM brzo dostiže vrhunac posle dve nedelje i njegova koncentracija opada ispod nivoa detekcije, šest meseci posle infekcije. Reaktivnost antitela je uglavnom usmerena protiv S proteina i delimično protiv N proteina (Jelesijevic, 2011).

### **CNS**

*In situ* hibridizacija i elektronska mikroskopija su detektovale prisustvo virusa u glija ćelijama, kao i kod brojnih neurona u hipotalamusu i korteksu mozga (Gu i sar. 2007).

### **Bubrezi**

Multifokalna krvarenja, nekroza i vaskulitis malih bubrežnih vena zabeleženi su kod obdukovanih pacijenata sa SARS-om. Pored toga, u bubrežnom tkivu takođe su zabeležene akutna tubulonekroza, monocitna infiltracija, glomerularna fibroza i nefroskleroza. *In situ* hibridizacija i imunohistohemija otkrili su virusne genomske sekvence i proteine u epitelnim ćelijama distalnih tubula (Gu i sar. 2007).

### **Testisi**

U testisima nije ustanovljeno prisustvo SARS CoV-a, ali je značajno bio povećan broj apoptotskih spermatozoidnih ćelija (Gu i sar. 2007).

### **Jetra**

Privremeni porast aktivnosti serumske alanin aminotransferaze zabeležen je kod pacijenata obolelih od SARS-a. Visoki nivo alanin aminotransferaze je obično bio povezan sa nepovoljnim ishodom (Gu i sar. 2007).

### **Kostna srž**

Virus nije otkriven u kostnoj srži (Gu i sar. 2007).

### **Štitasta i paraštitasta žlezde**

Nekroza folikularnih epitelnih ćelija štitaste žlezde primećena je kod pacijenata sa SARS-om, ali *in situ* hibridizacija nije otkrila nijednu virusnu sekvencu u tkivima štitaste žlezde, osim u intravaskularnim leukocitima. Za razliku od štitaste žlezde, acidofilne ćelije paraštitaste žlezde su bile pozitivne na prisustvo SARS CoV virusa (Gu i sar. 2007).

### **Skeletni mišići**

RT-PCR skeletnog mišićnog tkiva je bio pozitivan na SARS CoV u nekoliko slučajeva, ali *in situ* hibridizacija i elektronska mikroskopija nisu potvrdile prisustvo virusa (Gu i sar. 2007).

### **Ostali organi**

Nisu uočene značajne patološke promene na srcu, pankreasu i nadbubrežnoj žlezdi, iako su u tim organima pronađeni limfociti i makrofagi inficirani virusom. Ove ćelije su bile primarno lokalizovane u krvnim sudovima (Jelesijević, 2011).

## **ZAKLJUČAK**

Mnoge bolesti u humanoju populaciji su imale zoonotski karakter: bubonska kuga, besnilo, španska groznica, SARS iz 2002/03. i 2019. godine. Bubonska kuga i španska groznica su odnele preko 50 miliona ljudskih života, od besnila godišnje umire preko 50.000 ljudi, a od COVID 19 je do sada preminulo oko 2 miliona osoba. Imajući u vidu da izvor pomenutih bolesti predstavljaju različite životinjske vrste, njihova pojava se može indirektno pratiti planskim sakupljanjem relevantnih uzoraka iz prirode. Ovakav program se trenutno sprovodi u praćenju avijarne influence sa ciljem prevencije pojave nove španske groznice, a potreba da se program proširi na SARS CoV je više nego očigledna. Praćenje prisustva SARS CoV-u sličnih virusa bi trebalo da uključi pored slepih miševa i druge prijemčive domaće i divlje životinje poput: mačaka, kuna, lasica, tvorova i jazavaca. Detekcija SARS CoV kod ovih životinjskih vrsta bi trebalo da nas na vreme upozori na opasnost od izbijanja nove pandemije. Mada se na prvi pogled razlikuju, promene kod COVID-19 infekcije ljudi i FCoV mačaka, novijai straživanja ukazuju na ključne sličnosti u pogledu imunskog odgovora i morfoloških manifestacija bolesti.

Paulo Coelho je napisao: "Ako se nešto jednom desilo može ostati na tome ali ako se desilo dva puta ondaće se sigurno desiti i treći put." Šta to sa naučne strane podržava Coelho-vu izreku koja upućuje na moguću treću pandemiju SARS-a? U celom svetu postoji oko 1400 vrsta slepih miševa koji se mogu inficirati sa preko 3200 sojeva korona virusa (Burki 2020), a neki od ovih koronavirusa bi mogli da izazovu sledeću pandemiju. Prisustvo velikog broja mogućih novih pre-pandemijskih sojeva korona virusa slepih miševa, sve veća ekspanzija humane populacije, kao i naše sve prisnije interakcije sa populacijom divljih životinja, ukazuju da je pojava treće pandemije SARS-a samo pitanje vremena. Pred nama je težak zadatak da ustanovimo koji sojevi SARS CoV-a izolovanih iz populacije slepih miševa mogu da izazovu treću pandemiju i da potom razvijemo visokoeфикаsne antivirusne terapije i vakcine. Neophodna je sveobuhvatna međunarodna saradnja naučnika iz brojnih oblasti, medicinskih radnika i farmaceutske industrije da čovečanstvo spremno dočeka sledeću pandemiju SARS-a.

### Zahvalnica

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-68/2020-14/200143).

### LITERATURA

1. Aleksić-Kovačević S, Jelesijević T, 2001, Feline infectious peritonitis (FIP) - the first cases diagnosed on our section material, *Arch Oncol*, 9, 73-5.
2. Aleksić-Kovačević S, Marinković D, 2004, Infektivni peritonitis mačaka (FIP) u našem sekcijom materijalu, *Vet Glasnik*, 58, 121-6.
3. Burki T, 2020, The origin of SARS-CoV-2, *Lancet Infect Dis*, 20, 9, 1018-9.
4. Ceccarelli G, Scagnolari C, Pugliese F, Mastroianni C, d'Ettorre G, 2020, Probiotics and COVID-19, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5, 721-2.
5. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W et al, 2020, Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation, *Aging Cell*, 19, 7.
6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al, 2000, A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9, *Circ Res*, 87, 5, E1-9.
7. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG et al, 2003, Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus, *Nature*, 423, 6937, 240.
8. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH et al, 2013, Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor, *Nature*, 503, 7477, 535-8.
9. Gu J, Korteweg C, 2007, Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome, *Am J Pathol*, 170, 4, 1136-47.
10. Jelesijević T, 2011, Silencing SARS, PhD Dissertation, University of Georgia Athens.
11. Ji H, Zhao R, Matalon S, Matthay M, 2020, Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility, *Physiol Rev*, 100, 1065-75.
12. Kipar A, Maz HS, Weber M, Leukert W, Reinacher M, 2005, Morphologic Features and Development of Granulomatous Vasculitis in Feline Infectious Peritonitis, *Vet Pathol*, 42, 321-30.
13. Lauzi S, Stranieri A, Giordano A, Luzzago C, Zehender G, Paltrinieri S et al, 2020, Origin and transmission of Feline coronavirus type I in domestic cats from Northern Italy: a phylogeographic approach, *Vet Microbiol*, 244, doi: 10.1016/j.vetmic. 2020.108667.

14. Li M, Li YL, Zhang Y, Wang XS, 2020, Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues, *Infect Dis Poverty*, 9, 1, 45.
15. Meazzi S, Stranieri A, Lauzi S, Bonsembiante F, Ferro S, Paltrinieri S, 2019, Feline gut microbiota composition in association with feline coronavirus infection: A pilot study, *Res Vet Sci*, 125, 272-8.
16. Rahimi N, 2020, C-type Lectin CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN: Cell Adhesion Molecules Turned to Pathogen Recognition Receptors, *Biology (Basel)*, 10.
17. Sangl L, Matiasek K, Felten S, Gründl S, Bergmann M, Balzer H et al, 2019, Detection of feline coronavirus mutations in paraffin-embedded tissues in cats with feline infectious peritonitis and controls, *J Feline Med Surg*, 21, 133-42.
18. Shi Z, Hu Z, 2008, A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus, *Virus Res*, 133, 1, 74-87.
19. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ et al, 2020, Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins, *Nature*, 583, 7815, 286-9.
20. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L et al, 2020, Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV, *Viruses*, 12, 2.
21. Yang Y, Peng F, Wang R, Yange M, Guan K, Jiang T et al, 2020, The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China, *J Autoimmun*, 109, 102434.
22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al, 2020, A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*, 579, 7798, 270-3.

## FROM SARS TO COVID19: FROM PARTIALLY INVESTIGATED DISEASE OF THE PAST TO THE PANDEMIC OF THE PRESENT

Jelesijevic Tomislav, Aleksic - Kovacevic Sanja

In November 2002, an unusual life-threatening respiratory disease outbreak of unknown etiology began in Guandong province, China. A Severe Acute Respiratory Syndrome characterized the disease and thus it became known by the acronym SARS. Towards the end of the pandemic, it was discovered that the disease was caused by a novel coronavirus, which was named SARS-coronavirus (SARS-CoV). Although Asian palm civet cats (*Pagumalarvata*) passed the pre-pandemic virus strain to humans directly, the virus' actual sources were several species of horseshoe bats. The disease spread from China to 30 countries, affecting 8000 people and causing a 10% mortality rate. The 2019 pandemic started in Wuhan, China and it appears to be associated with at least two mammal species: ant-eating pangolins and horseshoe bats. This time SARS CoV2 and the illness that stems from it, COVID19, have already affected tens of millions of people, caused a 2.4% mortality rate, while disrupting countries' health, education, and economic systems, and people's lives. Numerous comparative studies have been initiated on animated models and differences have been observed, but also some similarities between coronavirus infections in cats and humans. The repeated transmission patterns and an estimated existence of thousands of bat coronaviruses suggest that the past, current, and future SARS-CoV pandemics should be no surprise.

**Key words:** bat coronaviruses, cat coronaviruses, COVID19, SARS-coronavirus, SARS-CoV



**Organizaciju XLII simpozijuma za inovacije znanja veterinara, finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:**

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu

Veterinarska komora Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad

Institut za higijenu i tehnologiju mesa

Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Veterinarski specijalistički institut Kraljevo

Veterinarski specijalistički institut Šabac

Veterinarski specijalistički institut Požarevac

Veterinarski specijalistički institut Sombor

Veterinarski specijalistički institut Jagodina

Veterinarski specijalistički institut Niš

Veterinarski specijalistički institut Zaječar

Veterinarski specijalistički institut Subotica

Veterinarski specijalistički institut Pančevo

Veterinarski specijalistički institut Zrenjanin

Veterinarski zavod Subotica – Labiana

Veterinarska stanica Zoolek

Veterinarska stanica Mladenovac

Veterinarska stanica Bujanovac

Beoveterina

Kinološki savez Srbije

Superlab

Promedia

Elixir feed aditives

Sano – savremena ishrana životinja

Biochem Balkan

Primavet

Korvet team

Fish Corp. 2000 feed

Royal Vet

Vetanova

Krka farm

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд  
636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (42 ; 2021 ; Београд)  
Zbornik predavanja XLII Seminara za inovacije znanja veterinara,  
Beograd, 2021 / [urednik Lazarević Miodrag]. - Beograd : Fakultet  
veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2021  
(Beograd : Naučna KMD). - [8], 195 str. : ilustr. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Univerzitet u Beogradu. - Tiraž 450. - Str. [3]:  
Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz svaki  
rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-41-7

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 31706889

ISBN 978-86-80446-41-7



МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,  
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ  
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ



VSI ЈАГОДИНА



VSI ЗРЕЊАНИН