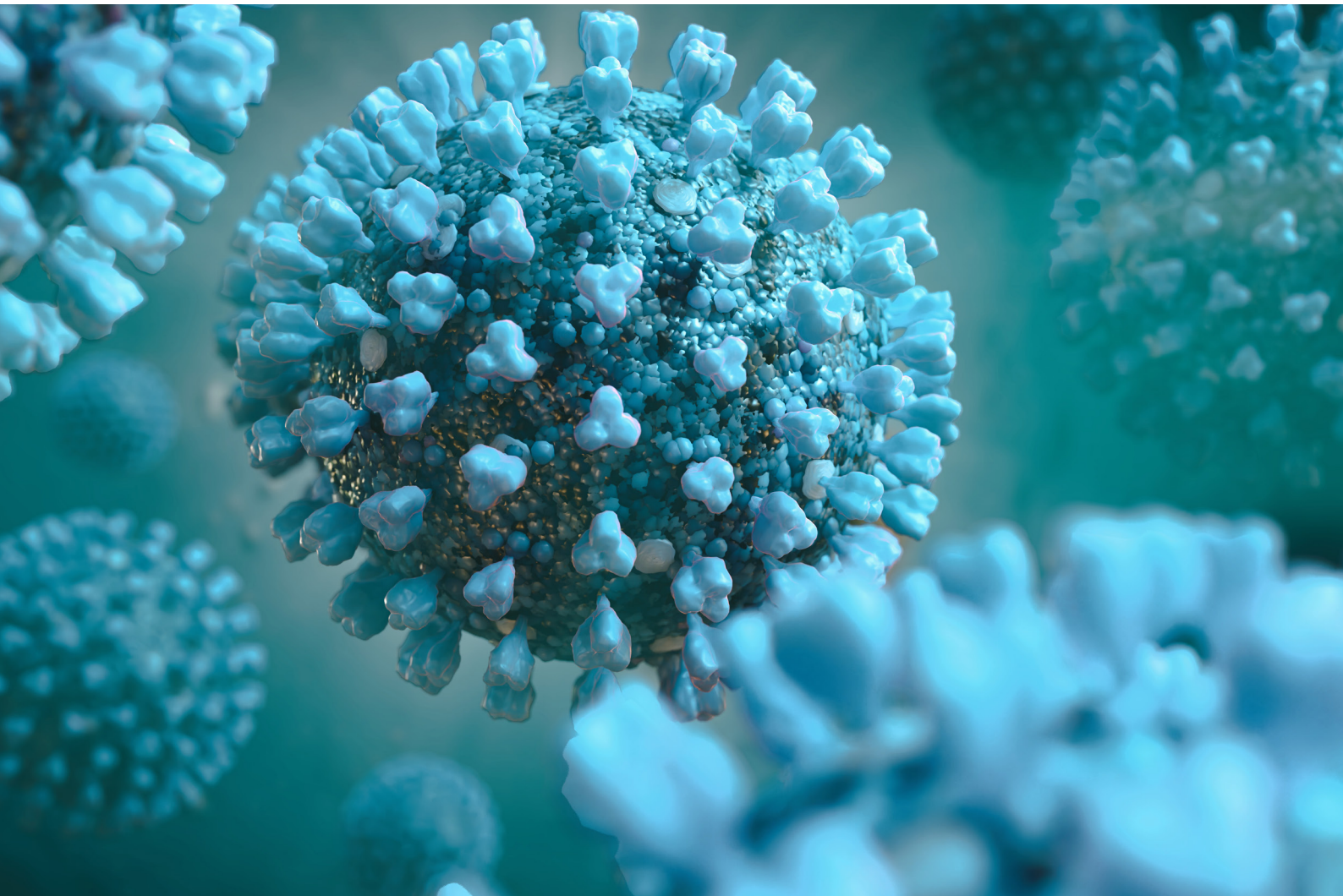


SARS-CoV-2 / COVID-19 Deel 1

Diagnostische benaderingen bij biovis



Prof. Dr. med. Burkhard Schütz



SARS-CoV-2 / COVID-19 Deel 1

Diagnostische benaderingen bij biovis

- 
- De door het nieuwe coronavirus (**SARS-CoV-2**) veroorzaakte luchtwegaandoening **COVID-19** is na **MERS** en **SARS** de derde, door **coronavirussen (CoV)** veroorzaakte epidemie in de 21^e eeuw.

Achtergrond

De incubatietijd van een SARS-CoV-2 infectie varieert van 2 tot 14 dagen. In deze fase zijn reeds geïnfecteerde mensen besmettelijk, ook als ze geen symptomen vertonen. Dit bevordert de snelle verspreiding enorm. Symptomen kunnen koorts, droge hoest en spierpijn zijn, maar ook algehele vermoeidheid of diarree kunnen optreden. In ernstige gevallen kan een longontsteking ontstaan waarvoor intensieve medische zorg nodig is.

SARS-CoV-2 infecties verspreiden zich via druppelinfectie. Het virus is aangetroffen in neus- en keelsecreties, maar ook in speeksel, traanvocht en feces.

Omdat het ziekteverloop heel verschillend kan zijn en het virus zeer besmettelijk is, is het niet voldoende om alleen de mensen met klinische symptomen quarantaine maatregelen op te leggen. Ook mensen die mogelijk met het nieuwe virus geïnfecteerd zijn maar die geen symptomen vertonen, moeten getest en geïsoleerd worden. Net als bij andere infectieziekten zijn testmethoden zoals qPCR of serologische testmethoden geschikt voor onderzoek. Biovis biedt nu beide methodes aan.

SARS-CoV-2 Directe diagnostiek (qPCR)

Vooraf in de **vroege fase** van een virusinfectie speelt de **PCR-technologie** een belangrijke rol. In deze fase vermenigvuldigen virussen zich snel. Patiënten met COVID-19 infecties zijn bijvoorbeeld al 1-2 dagen voordat ziekteverschijnselen optreden besmettelijk. SARS-CoV-2 is bij patiënten met COVID-19 al in de eerste 5 dagen aantoonbaar in nasofarynx-uitstrijken en orofarynx-uitstrijken. Dit betekent dat geïnfecteerde mensen vroegtijdig kunnen worden opgespoord en dat de infectieketen onderbroken kan worden. IgM-antilichamen worden meestal pas 5-6 dagen na ziekteverschijnselen gedetecteerd.

Serologische diagnostiek IgM- of IgG-antilichamen tegen het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2)

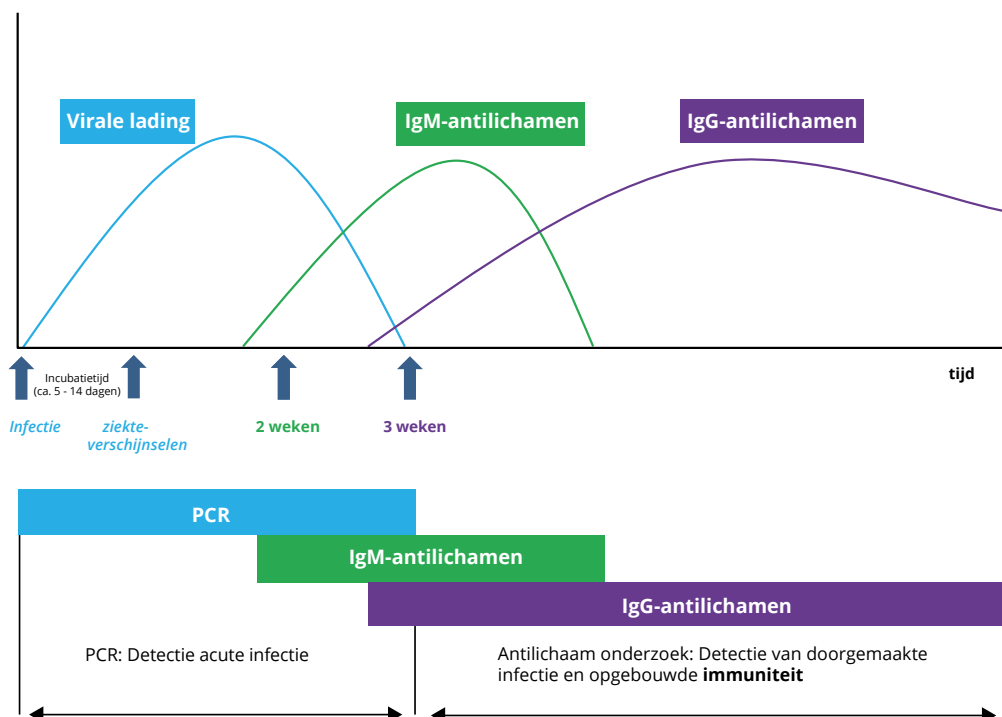
Bij serologische tests worden antilichamen in bloed bepaald. Deze tests worden ingezet wanneer er al een immuunrespons op de ziekteverwekker is opgetreden. Er wordt onderzocht op IgM- en IgG antilichamen tegen SARS-CoV-2. IgM- en IgG-antilichaam testen zijn niet geschikt voor het opsporen van acute infecties, maar ze maken het mogelijk om vast te stellen of mensen al dan niet een infectie hebben gehad. Het detecteren van antilichamen duidt op een bestaande immuniteit en daarmee dus een laag risico op her-infectie. Dit zal in de toekomst belangrijk zijn voor veel sectoren in het bedrijfsleven, niet in de laatste plaats voor beroepsgroepen zoals ziekenhuismedewerkers, of medewerkers in medische praktijken of zorginstellingen.



Materiaal: De **ELISAs** zijn specifiek voor humane **IgM-** resp. **IgG-antilichamen**, die tegen SARS-CoV-2- antigenen gericht zijn. Voor deze test is **serum-** of **capillairbloed** nodig.

IgM-antilichamen zijn de eerste immuunreactie van het lichaam als respons op virus-antigenen. IgM-antilichamen zijn voornamelijk aanwezig tijdens het vroege ziekteverloop en dienen als bewijs van een infectie met SARS-CoV-2 oftewel COVID-19. Een positieve IgM-antilichaam reactie kan gemiddeld ongeveer 5-6 dagen na het begin van ziekteverschijnselen verwacht worden.

IgG-antilichamen worden ook geproduceerd als reactie op het virus-antigeen en zijn gemiddeld 14 dagen na het begin van de symptomen aantoonbaar. Aanwezigheid van IgG-antilichamen spreekt voor een reeds doorgemaakte SARS-CoV-infectie en wordt volgens de huidige inzichten geassocieerd met een meerjarige immuniteit.



Afb. 1
Verloop van COVID-19 specifieke antilichamen en de virale lading

Preventieve diagnostiek

EliSpot Virus afweer (D890)

Het samenspel tussen de aangeboren en verworven immuunrespons is van groot belang bij de afweer tegen virale infecties. NK-cellen vormen een belangrijke eerste verdedigingslinie. Als het virus echter niet onder controle gebracht kan worden door het aangeboren immuunsysteem, wordt een adaptief immuunrespons geactiveerd. Naast de vorming van antilichamen door B-lymfocyten spelen met name cytotoxische T-cellen hierin een doorslaggevende rol. Dat cytotoxische T-lymfocyten van bijzondere belang zijn bij de afweer tegen virale luchtweginfecties wordt in talrijke onderzoeken benadrukt [1].

Met de Elispot (D890) kan de functionaliteit van het adaptieve immuunsysteem tegen virussen worden beoordeeld. Daartoe worden immuuncellen gestimuleerd met antigenen van virussen (recall antigenen) en vervolgens wordt de reactie van de cytotoxische T-lymfocyten beoordeeld op basis van IFN-gamma secretie. Als er tekorten worden geconstateerd, kan het adaptieve immuunsysteem door gerichte maatregelen preventief worden versterkt.

Orthomoleculaire preventieve maatregelen

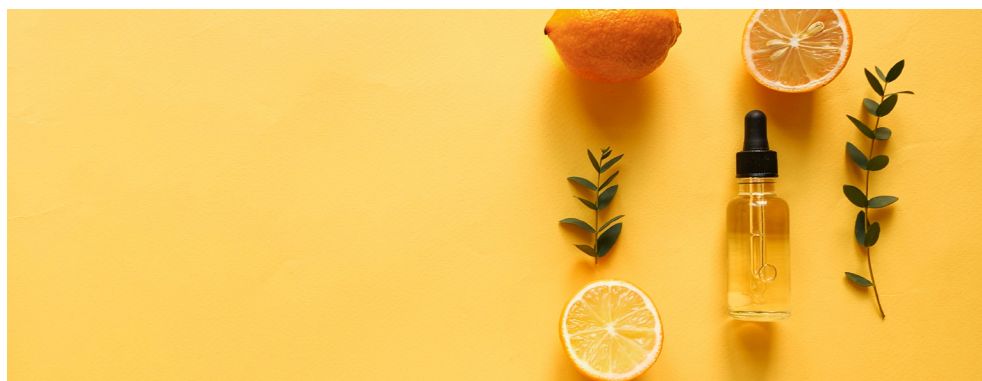
● Melatonine

Melatonine is in staat de pro-inflammatoire cytokine-stormen, die door activering van de NLRP3-inflammasomen veroorzaakt worden, te remmen (zie pag. 12 "Feiten over SARS-CoV-2 en COVID-19").

In dierstudies naar acute longschade (ALI) leidde melatonine tot een significant verminderde infiltratie van macrofagen en neutrofielen in de longen. Het beschermt tegen acute longschade door de activering van de NLRP3-inflammasomen te remmen [2]. Een andere studie toonde aan dat langdurige inname van lage doses melatonine ontstekingen, oxidatieve stress en mitochondriale stoornissen tegen kunnen gaan [3, 4].

● Vitamine C (ascorbinezuur)

Ascorbinezuur werkt op verschillende niveaus: door oxidatieve stress te verminderen; het mitochondriale membraanpotentieel, de furine expressie en het immuunsysteem te reguleren; en de progressie van de cytokine-stormen te remmen [45]. Ascorbinezuur kan, afhankelijk van de doses, NLRP3-inflammasomen remmen en de IL-1 β -secretie verminderen, zonder cytotoxische effecten of celdood te veroorzaken [5].



Daarom kan de combinatie van melatonine en ascorbinezuur effectief zijn bij de behandeling van patiënten met COVID-19. Dit geldt met name voor patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met hypertonie, aangezien ascorbinezuur ook leidt tot een verhoogde vorming van stikstofmonoxide [6].

Doseringen

● Melatonine

De inname van melatonine wordt tijdens de COVID-19 pandemie aanbevolen, omdat de normale endogene productie bij volwassenen gewoonlijk onvoldoende is om tegen COVID-19 te beschermen. Kinderen zijn beter beschermd tegen COVID-19 omdat ze 10 keer hogere spiegel hebben dan volwassenen. De lichtvervuiling 's nachts verlaagt de toch al lage melatoninespiegel bij volwassenen nog verder. Een preventieve suppletie van melatonine in lage fysiologische doses tijdens de COVID-19 pandemie is zinvol en kan extra bescherming bieden tegen infecties.

Bij volwassenen zonder gezondheidsproblemen zijn dagelijkse doses van 0,2 mg - 0,5 mg voldoende *. Melatonine moet 's nachts worden ingenomen, ca. 1 uur voor het slapen gaan.

Tip: De verlichting in de ruimte moet 's nachts worden verminderd en uitgezet omdat zelfs kleinste hoeveelheden licht de melatonine productie verstoren. Melatonine wordt niet alleen in de pijnappelklier gevormd, maar in alle cellen, inclusief mitochondriën [7].

Vitamine C (ascorbinezuur)

Hierbij speelt ook leeftijd een rol. Oudere patiënten of diegenen die gevoeliger zijn voor COVID-19 kunnen een onderhoudsdoses van 1 gram per uur nemen, tot een totale hoeveelheid van 10-12 gram per dag, afhankelijk van de darmtolerantie *. Wanneer de tolerantiegrens is bereikt, kan losse ontlasting of diarree optreden. Als infectie wordt vermoed kunnen hogere doses melatonine en vitamine C nodig zijn.

*** Let op:** De doseringsinformatie is een advies dat uitsluitend bestemd is voor gezondheidsprofessionals (artsen of therapeuten).

De verantwoordelijkheid voor het gebruik van de supplementen, een combinatie daarvan en/of de doseringsaanbevelingen ligt in elk individueel geval bij de behandelende arts of therapeut.

Om een gericht therapeutisch doel te bereiken kunnen de doseringsaanbevelingen voor individuele stoffen hoger zijn dan die in de EU-verordening 2016/128.

Verdere orthomoleculaire maatregelen

● Zink

Een verhoging van de intracellulaire zink concentratie kan de replicatie van talrijke RNA-virussen effectief remmen. Een studie uit 2010 [8] toonde aan dat de toediening van zink in lage doseringen ook de replicatie van het SARS-coronavirus (SARS-CoV) remt. Preventieve dosering van zink liggen tussen 30-45 mg per dag *. Bij optreden van symptomen 60-100 mg per dag *.

● Selenium

Een aantal studies laten zien dat selenium enige werkzaamheid heeft tegen ebola-HIV- of influenza-A-virussen [9, 10]. Bij de preventie tegen corona-infecties moet er daarom voor gezorgd worden dat er een toereikende toevoer van selenium is, vooral omdat selenium ook een krachtige radicaalvanger is. Volbloedspiegels van 140-160 µg/l zijn wenselijk *, aangezien bij deze concentratie seleenaafhankelijke enzymen een maximale activiteit hebben.

Let op: Selenium kan ook het angiotensine-converterend enzym (ACE) remmen [11, 12], dat tot een verhoogde expressie van ACE2-receptoren leidt [13]. Hoge doses selenium bij COVID-19 infecties kunnen daarom ook problemen geven, vooral bij patiënten met hoge bloeddruk en therapie met ACE-remmers, die ook de expressie van ACE2-receptoren verhogen. Aangezien SARS-CoV-2 de gastheercellen infecteert, door zich te binden aan ACE2-receptoren, is het mogelijk dat selenium en ACE-remmers COVID-19 infecties verergeren. Er is dus voorzichtigheid geboden bij het combineren van ACE-remmers en selenium.

● Vitamines

Het is wetenschappelijk bewezen dat **vitamine A, vitamine B6, vitamine B12, foliumzuur** en **vitamine D** bijdragen aan de normale werking van het immuunsysteem. Ook al zijn er maar nog weinig studies in verband met het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2, weten we uit jarenlange eigen ervaring hoe belangrijk het is om een optimale status van deze vitamines te hebben voor een goed werkend immuunsysteem. Vooral preventief gezien moeten de gemeten bloedwaardes hoog-normaal liggen. Orthomoleculair therapeuten en artsen spreken van “preventief medisch optimaal bereik”, omdat bij deze concentraties enzymen een maximale activiteit vertonen.

Met name voor **vitamine D** zijn er meta-analyses die de rol van vitamine D suppletie bij de preventie van luchtweginfecties onderzoeken. Volgens deze meta-analyses vermindert vitamine D de symptomen die gepaard gaan met luchtweginfecties aan-



zienlijk. Er zijn verschillende redenen voor het beschermende effect van vitamine D bij de preventie van luchtweginfecties. Er wordt aangenomen dat vitamine D de productie van natuurlijke antilichamen verhoogd [14; 15]. Van vitamine D is ook bekend dat het de immuniteit verhoogt door de differentiatie van monocyten te induceren en de proliferatie van de lymfocyten te remmen [16, 17]. Ten slotte wordt ook aangenomen dat vitamine D de fagocytische activiteit van de macrofagen verhoogt [14; 15]. Om deze effecten te bereiken zijn bloedspiegels van 25OH-vitamine D3 vereist, die idealiter in het bereik van 75-200 nmol/L liggen. *.



Darmimmunititeit

De rol van de darm

Wetenschappelijke inzichten van de COVID-19 pandemie suggereren dat SARS-CoV-2 ook bindt aan de ACE2-receptoren in de darm en daar cellen zou kunnen infecteren. Retrospectieve studies beschrijven dit mechanisme in het oorspronkelijke virus, dat verantwoordelijk was voor de eerste SARS-pandemie in 2002-2003 [18].

De fecaal-orale infectie door SARS-CoV-2 is nog niet eenduidig bewezen, maar het nieuwe coronavirus is detecteerbaar in de feces van COVID-19 patiënten. Ook kunnen fecesmonsters nog lange tijd positief zijn, zelfs als het virus niet meer aan te tonen is in de luchtwegen [19]. De epitheelcellen in de dunne en dikke darm exprimeren grote hoeveelheden ACE2-receptor mRNA en vormen mogelijk een potentiële infectieroute voor het nieuwe coronavirus [20, 21]. Deze aanname wordt ondersteund door de waarneming dat een aantal COVID-19 patiënten gastro-intestinale symptomen vertonen, zoals bijvoorbeeld diarree. Dat kan mogelijk het gevolg zijn van de binding van het virus aan de ACE2-receptoren, waardoor verhoogde vochtafscheiding uit de darm optreedt [22].

In een eerdere studie uit China werd diarree bij slechts 3,8% van de COVID-19 patiënten als symptoom beschreven [23]. In een latere studie was het al 17% [24]. In een nieuwe multicenter studie, gepubliceerd in het American Journal of Gastroenterology kwam diarree uiteindelijk bij 29% van de patiënten voor.

De verschillen in deze studies zijn zeer waarschijnlijk te wijten aan het feit dat gastro-intestinale symptomen multifactorieel zijn en er aanvankelijk weinig aandacht aan werd besteed. De auteurs van recente studies waarschuwen dat patiënten met gastro-intestinale klachten al eerder in de gaten moeten worden gehouden, omdat gastro-intestinale symptomen zich in een aantal gevallen al vóór luchtwegsymptomen voordoen [25].

Deze verzamelde data moet nog bevestigd worden, maar het suggereert de betrokkenheid van de darm bij de pathogeniteit van SARS-CoV-2. Daarom denken wij dat het zinvol is om preventieve maatregelen te nemen om de darmimmunitet en de slijmvliesbarrière te versterken. De belangrijkste factoren worden hieronder beschreven:

Secretair IgA

Op de slijmvliezen van mensen is secretair IgA het belangrijkste immunoglobuline en kan het een van de eerste stappen van infectieprocessen remmen door de adhesie of penetratie van antigenen, toxines, vreemde eiwitten en micro-organismen op het slijmvlies te blokkeren. Dit proces werd bijzonder goed onderzocht op bacteriële pathogenen, maar kon ook worden getoond in de afweer tegen virussen [26, 27, 28]. Onafhankelijk van de oblige pathogene micro-organismen is intestinaal sIgA ook essentieel voor de regulatie van het gehele commensale microbiom. Een tekort kan translocatie van bacteriën veroorzaken, wat vervolgens tot een lokale en systemische activatie van het immuunsysteem kan leiden [29, 30].

Talrijke bekende enteropathogene virussen die diarree en braken veroorzaken, veroorzaken een sterke toename van sIgA binnen de eerste week na blootstelling van het virus [28]. Tot zover is er geen onderzoek gedaan om te bepalen of sIgA een beschermende functie heeft in de gepostuleerde gastro-intestinale infectieroute van SARS-CoV-2, maar het lijkt ons zeer waarschijnlijk dat het relevant zal zijn. Onderzoek naar sIgA in feces lijkt ons zinvol en in het geval van een tekort kan de secretie van sIgA door probiotica gestimuleerd worden.

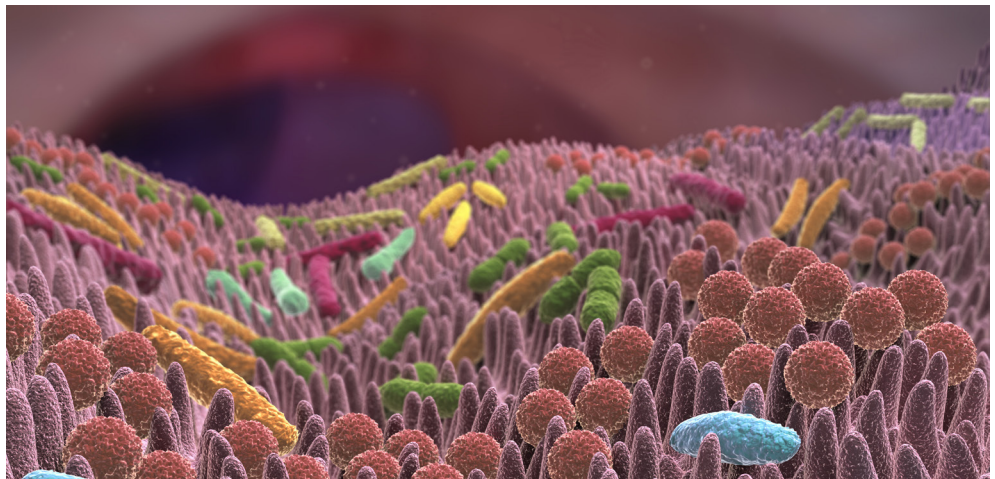
β -defensine 2

Defensinen zijn effectormoleculen van het aangeboren immuunsysteem die sterke antibacteriële, antimycotische en antivirale activiteit vertonen. Ze hebben op verschillende manieren een direct antiviraal werkingsmechanisme, maar moduleren ook indirect de respons van ons immuunsysteem op virale infecties. In tegenstelling tot β -defensine 1 wordt β -defensine 2 niet continu door de epitheelcellen van de dunne en dikke darm uitgescheiden, maar alleen wanneer er een infectie of een ontsteking van de darm aanwezig is [31]. Deze inductie vindt plaats door de pro-inflammatoire cytokines of door de micro-organismen zelf.

Er is aangetoond dat β -defensine 2 het antivirale immuunrespons verhoogt wanneer het receptorbindende domein van het MERS-coronavirus (MERS-CoV)

wordt gebruikt als een stimulerend antigeen. In de monocyten nam het expressieniveau van antivirale interferonen (IFN- β , IFN- γ , MxA, PKR en RNaseL) en moleculen die een primaire immuunrespons induceren toe (NOD2, TNF- α , IL-1 β en IL-6) [32].

Bij veel ziektebeelden leidt een tekort aan β -defensine 2 voor een negatief ziekteverloop. Dit is bijvoorbeeld beschreven voor de ziekte van Crohn [33] en bij patiënten met COPD, bij wie lage expressie van β -defensine 2 co-infecties met virussen en bacteriën bevordert [34].



Bacteriële immuunmodulatie, kolonisatie-resistentie en slijmvliesbarrière

Het darm-microbioom bevat talrijke bacteriesoorten die van invloed zijn op lokale en systemische immuunreacties. Met name bifidobacteriën, lactobacillen en enterococci verhogen de productie van sIgA en de activering van de TH1-immuunrespons. Naast immuunmodulatie in de afweer tegen pathogenen, produceren bifidobacteriën en lactobacillen ook microbiële peptiden, zoals bacteriocines en enterocines, waarvan de antivirale activiteit is aangetoond, maar tot nu toe slechts gedeeltelijk wordt begrepen [35]. Deze eigenschappen zijn de reden voor de inzet van bifido-, lactobacillen en enterococci species in probiotica. Om inzicht te krijgen in de darmbarrière moeten ook de markereiwitten zoals calprotectine, zonuline en alfa-1-antitripsine onderzocht worden.

Interessante feiten over SARS-CoV-2 en COVID-19

De verspreiding van het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2 domineert al weken de media. We horen over toenemende aantallen infecties over de hele wereld en zien foto's van overvolle intensive-care afdelingen. Wat is dit voor een virus dat al weken het nieuws in de media overheerst? Veel vragen over het virus zelf en de gevaarlijkheid ervan zijn nog grotendeels onbeantwoord. Informatie over de letaliteit fluctueert aanzienlijk. De reden hiervoor is het ontbreken van of vaak onjuist verzamelde statistische gegevens. Een actuele publicatie in het New England Journal of Medicine wakkert de discussie opnieuw aan, omdat hier wordt uitgegaan van een sterftepercentage van 0,1% [36]. Betrouwbare gegevens zullen pas achteraf, na het einde van de pandemie, verzameld kunnen worden.

In de volgende alinea's willen we ons concentreren op het virus zelf. We hebben de wetenschappelijke inzichten van de afgelopen maanden voor u samengevat.

SARS-CoV-2 is, net zoals andere coronavirussen, bijzonder gevaarlijk voor ouderen of mensen met relevante co-morbiditeit. Desalniettemin vertoont het vaardigheden die aanzienlijke problemen kunnen veroorzaken. Deze bijzondere eigenschappen van het virus moet men kennen en begrijpen, omdat dit de enige manier is om jezelf effectief tegen infecties te beschermen en nuttige preventieve oftewel therapeutische maatregelen te nemen.

Hier een korte samenvatting van de actuele bevindingen over het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2:

De door het nieuwe coronavirus (SARS-CoV-2) veroorzaakte luchtwegaandoening COVID-19 is na MERS en SARS de derde epidemie, die in de 21e eeuw is uitgebroken. Het virus treft een populatie die nog geen immuniteit tegen het virus heeft opgebouwd, wat ertoe leidt dat er meer mensen geïnfecteerd en ziek worden dan bij andere coronavirussen, waarvoor vaak al in de kinderleeftijd een basisimmuniteit verworven is.

Op 11 maart 2020 heeft de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) COVID-19 tot een pandemie verklaard, aangezien het aantal bevestigde COVID-19 gevallen buiten China 13 keer toegenomen is en het aantal getroffen landen verdrievoudigd is. Hoewel infecties bij jongeren meestal zonder symptomen of mild verlopen, ligt het risico op ernstige ziekteverschijnselen vooral bij ouderen en mensen met co-morbiditeit. Sterftcijfers variëren sterk van land tot land. De redenen die hiervoor worden aangehaald zijn dat in sommige landen meer getest wordt dan in andere landen en er grote regionale verschillen zijn in luchtverontreiniging en de frequentie van antibiotica resistentie.

Opvallend is echter dat in landen met een hoog sterftecijfer significant meer ouderen zijn besmet dan in landen met een laag sterftecijfer. In ernstige gevallen van COVID-19 worden symptomen van bilaterale interstitiële pneumonie vertoond die intubatie vereisen om de ademhaling te ondersteunen. Volgens rapporten uit China is het sterftecijfer van ernstig zieke patiënten met SARS-CoV-2 pneumonie hoog. In één onderzoek overleefde slechts 14% van de patiënten, ondanks invasieve mechanische beademing [37].

Leeftijd	Sterftecijfer
80 +	14,8 %
70 – 79	8,0 %
60 – 69	3,6 %
50 – 59	1,3 %
40 – 49	0,4 %
30 – 39	0,2 %
20 – 29	0,2 %
10 – 19	0,2 %
0 – 9	geen sterftegevallen

Afb. 2 Sterftecijfer per leeftijdsgroep

Bron: Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths [38]

Leeftijdsgroep (jaar)	Duitsland	Korea	Spanje	Italië
Sterfecijfer	0,5 %	1,4 %	4,3 %	8,7 %
80 +	3 %	4 %	16 %	18 %
60 - 79	16 %	19 %	32 %	38 %
0 - 59	80 %	76 %	52 %	44 %

*Het sterftecijfer beschrijft de relatie tussen de overledenen en de geregistreerde ziektegevallen. Het daadwerkelijke sterftecijfer zou lager kunnen zijn in verband met de niet-geregistreerde ziektegevallen.

Abf. 3 Corona geïnfecteerde per land en leeftijdsgroep

Bron: Robert-Koch-Instituut, KCDC, Ministerie van Volksgezondheid van Spanje en Italië [39]

COVID-19 Besmettingsgevaar en incidentie van pneumonie

Van coronavirussen is bekend dat ze ademhalingsproblemen veroorzaken [40]. De SARS-CoV epidemie van 2002 (SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome) infecteerde meer dan 8.000 mensen wereldwijd met een sterftcijfer van 10% [41]. Net als bij SARS stierven mensen aan de nauw verwante MERS-CoV van 2012 voornamelijk aan de gevolgen van acute longontsteking [5]. Ook de huidige SARS-CoV-2 veroorzaakt bij volwassenen een longontsteking die varieert in ernst. In tegenstelling tot SARS-CoV, dat in 8 maanden tijd wereldwijd slechts 8.000 mensen had geïnfecteerd, wordt er geschat dat het huidige SARS-CoV-2 tot 1.000 keer zo besmettelijk is als SARS-CoV of andere coronavirussen [43].

De virale lading van de bovenste luchtwegen is bij COVID-19 1.000 keer hoger dan bij SARS-CoV (2003)

Een studie die in maart 2020 werd gepubliceerd toonde aan dat het huidige coronavirus (SARS-CoV-2) niet alleen de onderste luchtwegen infecteert. Bij het nemen van een keeluitstrijkje in een vroeg stadium van de ziekte werd een hoge virale lading gedetecteerd, wat duidde op een actieve virusreproductie in de keel gedurende de eerste 5 dagen na het begin van de symptomen [44].

De positieve uitslagen van de vroege keeluitstrijkjes verschillen aanzienlijk van SARS, waarvan slechts 39% van de nasale of nasofaryngeale uitstrijkjes van geïnfecteerde patiënten positief waren [8]. Ook de verschillen in de virale lading zijn duidelijk. Bij SARS-CoV-2 zijn de viruskopieën per keeluitstrijkje 1.000 keer hoger dan die van SARS-CoV in 2003! [45, 46, 47]

SARS-CoV-2 – Overdracht en onderzoek

SARS-CoV-2 infecties verspreiden zich via druppelinfectie. Het virus werd aangetroffen in afscheiding uit neus en keel, maar ook in speeksel, traanvocht en feces. Volgens een onderzoek worden de hoogste virale ladingen gevonden in monsters uit broncho-alveolair lavagevocht (93%), gevolgd door sputum (72%), in nasaal (63%) en keeluitstrijkjes (32%) en bloed (1%). Interessant is dat geen van de urinemonsters positief testten op coronavirus [48]. Coronavirussen kunnen ook worden aangetroffen in fecesmonsters (29%). Het besmettingsgevaar hiervan wordt door sommige auteurs nog in twijfel getrokken.

ARDS/ALI, cytokinestormen en NLRP3-ontstekingen

Kritisch zieke COVID-19 patiënten ontwikkelen vaak het acute respiratory distress syndrome (ARDS) en acute longschade (ALI). Ongecontroleerde ontsteking in de longen veroorzaakt acute diffuse schade aan de alveolen [49], die intubatie en invasieve mechanische beademing vereist, om de ademhaling te ondersteunen [37, 50]. ARDS/ALI worden vaak gekenmerkt door een ophoping van neutrofielen in de longen en een overmatige productie van inflammatoire cytokines, chemokines, proteasen en oxidanten. De ontwikkeling van ARDS/ALI is afhankelijk van de activering van inflammasomen. Inflammasomen maken deel uit van ons aangeboren immuunsysteem. Ze herkennen ziekteverwekkers en bij hun activering komen pro-inflammatoire cytokine IL-1 β en IL-18 vrij. Vooral het NLRP3-inflammasoom lijkt belangrijk te zijn voor de inductie van ARDS/ALI [51]. Het geeft IL-1 β vrij, een krachtige pro-inflammatoire cytokine dat betrokken is bij de pathogenese van het acute respiratory distress syndrome [52, 53]. Sterke activering van NLRP3-inflammasomen kan cytokinestormen induceren en hiermee tot multi-orgaanschade leiden [54].

Wat is de relatie tussen NLRP3-inflammasomen en de SARS-CoV-2 coronavirus?

Alle virussen coderen proteïne die het aangeboren immuunsysteem kunnen verstoren. Deze verstoringen kunnen de immunoreacties van de gastheer remmen of versterken. SARS-CoV-2 veroorzaakt, via de activering van NLRP3-inflammasomen, een ongecontroleerde toename, een cytokinestorm [55, 56, 57].

SARS-CoV-2 gebruikt viroporines om immunoreacties te stimuleren

Viroporines zijn virus-gecodeerde ion-kanalen. De viroporines ORF3a en het E-proteïne spelen een cruciale rol bij virusrelicatie en pathogenese. Een virus dat zowel E- als ORF3a-proteïne mist zou niet levensvatbaar zijn. De hoge replicatie en virulentie van het SARS-CoV-2 coronavirus is het directe gevolg van de viroporine-proteïnes E en ORF3a [58]. Dit betekent dat de replicatiesnelheid, de besmettelijkheid en de schade die een virus als SARS-CoV-2 kan veroorzaken volledig afhankelijk is van de functionaliteit van deze viroporines. Viroporine-proteïne E, bijvoorbeeld, vormt proteïne-lipidekanalen in de celmembranen, die het mogelijk maken voor calcium om de cel in te stromen. Deze ionkanaal activiteit bevordert de activering van NLRP3a-inflammasomen, wat leidt tot overproductie van pro-inflammatoire IL-1 β cytokines.

De cytokine – Een gevaarlijk tweesnijdend zwaard van coronavirussen

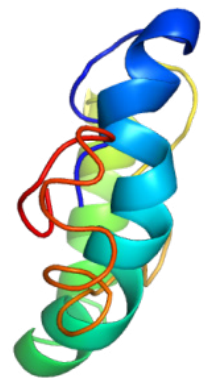
De hieronder beschreven bevindingen voor SARS-CoV zijn in gelijke mate van toepassing op het nieuwe SARS-CoV-2 virus, dat verantwoordelijk is voor de ziekte van COVID-19 [59].

Pro-inflammatoire cytokines verdedigen de gastheercellen tegen binnendringen van pathogenen, maar kunnen ook pathologische ontstekingen aansturen [60]. Ontstekingsreacties kunnen enerzijds de virale replicatie remmen en de infectie verminderen. Aan de andere kant heeft een ontsteking ook het vermogen om een groot aantal virionen af te geven aan cellen zoals macrofagen, die het virus uiteindelijk naar verschillende andere weefsels en organen van de gastheer verspreiden [60].

SARS-coronavirussen coderen voor viroporines om de inflammasomen te activeren en zo de verspreiding van het virus te ondersteunen. De meest recente ontdekking van ORF3a-viroporine maakt ons duidelijk waarom SARS-CoV zoveel schade bij de gastheer kan aanrichten. Net als de E-proteïne activeert ORF3a het NLRP3-inflammasoom. ORF3a wordt in de geïnfecteerde cellen verhoogd geëxprimeerd. Deze viroporine geleidt calcium- of natriumionen door membranen, net als het E-proteïne [61]. Wat de viroporine ORF3a onderscheidt van het E-proteïne, is het unieke vermogen om de activatie van NF- κ B en de productie van chemokines te induceren. De activiteit van de ORF3a-ionenkanalen is uiteindelijk verantwoordelijk voor het initiëren van pro-apoptotische celdood [62, 63, 64, 65].



ORF3a viropoteïne van SARS-CoV-2 [59]



E viropoteïne van SARS-CoV-2 [59]

Risico's bij inname van ACE-remmers bij COVID-19

Selenium is een krachtige vrije radicalenvanger. Selenium zou effectief zijn tegen virussen zoals ebola, HIV en het influenza A virus [9, 10]. Selenium kan echter ook een effectieve remmer zijn van het angiotensine-converterend enzym (ACE) [11, 12]. Patiënten met hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk of diabetes krijgen vaak medicijnen voorgeschreven die ACE remmen of de angiotensine II-receptor (type I) (ARB) blokkeren. Beide soorten medicatie verhogen de expressie van ACE2 [13].

Het gebruik van selenium bij COVID-19 kan daarom problematisch zijn. ACE-remmers verhogen de expressie van de ACE-2 receptoren waaraan SARS-CoV-2 bindt, en zo de gastheercellen binnendringt en deze infecteert [18]. ACE2-receptoren worden aangetroffen in de epitheelcellen in de longen, in de darmen, in de nieren en in de bloedvaten. Daarom bestaat bij de inname van ACE-remmers het risico dat de COVID-19 infectie versterkt wordt en dat er ernstige of zelfs dodelijke complicaties optreden [13].

De meeste mensen herstellen van een COVID-19 infectie. Desalniettemin kunnen er gevolgen op de langere termijn ontstaan, die kunnen worden toegeschreven aan het feit dat SARS-CoV-2 aan ACE2-receptoren bindt. De wijze waarop SARS-CoV-2 de gastheercellen infecteert, namelijk door binding aan ACE2-receptoren, maakt het virus bijzonder gevaarlijk voor patiënten met bestaande hart- en vaatziekten en verhoogt bij hen het sterfterisico [38]. Het is niet onwaarschijnlijk dat het hart- en vaatstelsel op lange termijn kan worden beschadigd door COVID-19 infecties.

Door de binding van SARS-CoV-2 aan ACE2 lopen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen een hoger risico op longontsteking en ernstigere symptomen. Uit rapporten uit China bleek dat 58% van de COVID-19 patiënten met ernstige symptomen hypertensie had, 25% hartaandoeningen en 44% rapporteerde hartrit-mestoornissen [22]. Gegevens over de doodsoorzaak die door de Chinese NHC gepubliceerd zijn, toonden aan dat 35% van de patiënten die aan een SARS-CoV-2 infectie overleden, een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk had en 17% een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte [67].

Bronvermelding

- [1] Schmidt, Megan E., und Steven M. Varga. „The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections“. *Frontiers in Immunology* 9 (9. April 2018): 678. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00678>.
- [2] Zhang, Yong, Xiru Li, Jamison J. Grailer, Na Wang, Mingming Wang, Jianfei Yao, Rui Zhong, u. a. „Melatonin Alleviates Acute Lung Injury through Inhibiting the NLRP3 Inflammasome“. *Journal of Pineal Research* 60, Nr. 4 (Mai 2016): 405–14. <https://doi.org/10.1111/jpi.12322>.
- [3] Acuña-Castroviejo, Darío, Miguel Carretero, Carolina Doerrier, Luis C. López, Laura García-Corzo, Jesús A. Tresguerres, und Germaine Escames. „Melatonin Protects Lung Mitochondria from Aging“. *AGE* 34, Nr. 3 (Juni 2012): 681–92. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9267-8>.
- [4] Rodríguez, María I., Germaine Escames, Luis C. López, Ana López, José A. García, Francisco Ortiz, und Darío Acuña-Castroviejo. „Chronic Melatonin Treatment Reduces the Age-Dependent Inflammatory Process in Senescence-Accelerated Mice“. *Journal of Pineal Research* 42, Nr. 3 (April 2007): 272–79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00416.x>.
- [5] Sang, Xuesong, Hongbin Wang, Yihui Chen, Qihong Guo, Ailing Lu, Xiaoli Zhu, und Guangxun Meng. „Vitamin C inhibits the activation of the NLRP3 inflammasome by scavenging mitochondrial ROS“. *Inflammasome* 2, Nr. 1 (18. Januar 2016). <https://doi.org/10.1515/inf-2016-0001>.
- [6] Mohammad, Amani, Noroozadeh Ali, Badalzadeh Reza, und Khoshbaten Ali. „Effect of Ascorbic Acid Supplementation on Nitric Oxide Metabolites and Systolic Blood Pressure in Rats Exposed to Lead“. *Indian Journal of Pharmacology* 42, Nr. 2 (2010): 77. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.64501>.
- [7] Grubisic, Maja, Abraham Haim, Pramod Bhusal, Davide M. Dominoni, Katharina M. A. Gabriel, Andreas Jechow, Franziska Kupprat, u. a. „Light Pollution, Circadian Photoreception, and Melatonin in Vertebrates“. *Sustainability* 11, Nr. 22 (14. November 2019): 6400. <https://doi.org/10.3390/su11226400>.
- [8] Aartjan J. W. te Velthuis, Sjoerd H. E. van den Worm, Amy C. Sims, Ralph S. Baric, Eric J. Snijder, und Martijn J. van Hemert. „Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture“. Herausgegeben von Raul Andino. *PLoS Pathogens* 6, Nr. 11 (4. November 2010): e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.
- [9] Abd-ElMoemen, Nouran, Ahmed Menshawy, Ahmed Negida, Marwa Alaa El-Din, Ahmed Kamel, und Alaa Ehab Farouk. „Ebola Outbreak in West Africa; Is Selenium Involved?“ *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 22, Nr. 1 (März 2016): 135–41. <https://doi.org/10.1007/s10989-015-9491-7>.
- [10] Steinbrenner, Holger, Saleh Al-Quraishy, Mohamed A Dkhil, Frank Wunderlich, und Helmut Sies. „Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections“. *Advances in Nutrition* 6, Nr. 1 (1. Januar 2015): 73–82. <https://doi.org/10.3945/an.114.007575>.
- [11] Seko, Takuya, Shintaro Imamura, Kenji Ishihara, Yumiko Yamashita, und Michiaki Yamashita. „Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme by Selenoneine“. *Fisheries Science* 85, Nr. 4 (Juli 2019): 731–36. <https://doi.org/10.1007/s12562-019-01321-3>.

- [12] Bhuyan, Bhaskar J., und Govindasamy Mugesh. „Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors“. *Org. Biomol. Chem.* 9, Nr. 5 (2011): 1356–65. <https://doi.org/10.1039/C0OB00823K>.
- [13] Fang L et al. (2020) Fang, Lei, George Karakiulakis, und Michael Roth. „Are Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus at Increased Risk for COVID-19 Infection?“ *The Lancet Respiratory Medicine*, März 2020, S2213260020301168. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- [14] Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300–303. doi:10.4103/0976-500X.103685
- [15] Raloff, Janet. „The antibiotic vitamin: deficiency in vitamin D may predispose people to infection.“ The Free Library 11 November 2006. 06 April 2020 <[https://www.thefreelibrary.com/The antibiotic vitamin: deficiency in vitamin D may predispose people...-a0154757122](https://www.thefreelibrary.com/The+antibiotic+vitamin%3A+deficiency+in+vitamin+D+may+predispose+people...-a0154757122)>
- [16] Liu PT et al. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3. Doi: 10.1126/science.1123933
- [17] Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection.* 2007 Oct;135(7):1095-6; author reply 1097-8. DOI: 10.1017/s0950268807008308.
- [18] Wan, Yushun, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S. Baric, und Fang Li. „Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus“. Herausgegeben von Tom Gallagher. *Journal of Virology* 94, Nr. 7 (29. Januar 2020): e00127-20, [/jvi/94/7/JVI.00127-20.atom](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20). <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
- [19] Xiao, Fei, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, und Hong Shan. „Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2“. *Gastroenterology*, März 2020, S0016508520302821. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
- [20] Hamming, I, W Timens, Mlc Bulthuis, At Lely, Gj Navis, und H van Goor. „Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis“. *The Journal of Pathology* 203, Nr. 2 (Juni 2004): 631–37. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- [21] Gu, Jinyang, Bing Han, und Jian Wang. „COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission“. *Gastroenterology*, März 2020, S001650852030281X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
- [22] Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, u. a. „Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China“. *JAMA* 323, Nr. 11 (17. März 2020): 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [23] Liang, Weicheng, Zhijie Feng, Shitao Rao, Cuicui Xiao, Zexiao Lin, Qi Zhang, und Wei Qi. „Diarrhea May Be Underestimated: A Missing Link in 2019 Novel Coronavirus“. Preprint. *Gastroenterology*, 11. Februar 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020289>.
- [24] Young, Barnaby Edward, Sean Wei Xiang Ong, Shirin Kalimuddin, Jenny G. Low, Seow Yen Tan, Jiashen Loh, Oon-Tek Ng, u. a. „Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore“. *JAMA*, 3. März 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.

- [25] Pan, Lei, Mi Mu, Pengcheng Yang, Yu Sun, Junhong Yan, Pibao Li, Baoguang Hu, u. a. „Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study“, o. J., 25.
- [26] Corthésy, Blaise. „Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces“. *Frontiers in Immunology* 4 (2013). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00185>.
- [27] Mantis, N J, N Rol, und B Corthésy. „Secretory IgA's Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut“. *Mucosal Immunology* 4, Nr. 6 (November 2011): 603–11. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.41>.
- [28] Suzuki, Keiichiro, Bob Meek, Yasuko Doi, Masamichi Muramatsu, Tsutomu Chiba, Tasuku Honjo, und Sidonia Fagarasan. „Aberrant Expansion of Segmented Filamentous Bacteria in IgA-Deficient Gut“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, Nr. 7 (17. Februar 2004): 1981–86. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307317101>.
- [29] Peterson, Daniel A., Nathan P. McNulty, Janaki L. Guruge, und Jeffrey I. Gordon. „IgA Response to Symbiotic Bacteria as a Mediator of Gut Homeostasis“. *Cell Host & Microbe* 2, Nr. 5 (November 2007): 328–39. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.013>.
- [30] Blutt, Sarah E., und Margaret E. Conner. „The Gastrointestinal Frontier: IgA and Viruses“. *Frontiers in Immunology* 4 (2013). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00402>.
- [31] Holly, Mayumi K., Karina Diaz, und Jason G. Smith. „Defensins in Viral Infection and Pathogenesis“. *Annual Review of Virology* 4, Nr. 1 (29. September 2017): 369–91. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-101416-041734>.
- [32] Kim, Ju, Ye Lin Yang, Sun-Hee Jang, und Yong-Suk Jang. „Human β -Defensin 2 Plays a Regulatory Role in Innate Antiviral Immunity and Is Capable of Potentiating the Induction of Antigen-Specific Immunity“. *Virology Journal* 15, Nr. 1 (Dezember 2018): 124. <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1035-2>.
- [33] Wehkamp, Jan, Klaus Fellermann, Klaus R. Herrlinger, Steffi Baxmann, Klaus Schmidt, Bettina Schwind, Michael Duchrow, Charlotte Wohlschläger, Alfred C. Feller, und Eduard F. Stange. „Human β -Defensin 2 but Not β -Defensin 1 Is Expressed Preferentially in Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease“. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 14, Nr. 7 (Juli 2002): 745–52. <https://doi.org/10.1097/00042737-200207000-00006>.
- [34] Arnason, Jason W., James C. Murphy, Cora Kooi, Shahina Wiehler, Suzanne L. Traves, Christopher Shelfoon, Barbara Maciejewski, u. a. „Human β -Defensin-2 Production upon Viral and Bacterial Co-Infection Is Attenuated in COPD“. Herausgegeben von Shama Ahmad. *PLOS ONE* 12, Nr. 5 (10. Mai 2017): e0175963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175963>.
- [35] Al Kassaa, I., D. Hober, M. Hamze, N. E. Chihib, und D. Drider. „Antiviral Potential of Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins“. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 6, Nr. 3–4 (Dezember 2014): 177–85. <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9162-6>.
- [36] Fauci, Anthony S., H. Clifford Lane, und Robert R. Redfield. „Covid-19 — Navigating the Uncharted“. *New England Journal of Medicine* 382, Nr. 13 (26. März 2020): 1268–69. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>.
- [37] Ndamendys-Silva, Silvio A. „Respiratory Support for Patients with COVID-19 Infection“. *The Lancet Respiratory Medicine*, März 2020, S2213260020301107. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7).

- [38] Hout, Gerardus P. J. van, und Lena Bosch. „The Inflammasomes in Cardiovascular Disease“. In *Inflammasomes: Clinical and Therapeutic Implications*, herausgegeben von Mario D. Cordero und Elísabet Alcocer-Gómez, 108:9–40. *Experientia Supplementum*. Cham: Springer International Publishing, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89390-7_2.
- [39] Berit Uhlmann und Sören Müller-Hansen: Warum ist die Todesrate in Deutschland bislang so niedrig?, in: *Süddeutsche Zeitung* (2020), URL: <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/coronavirus-sterberate-deutschland-italien-1.4858618> Stand: 01.04.2020)
- [40] Graham, Rachel L., Eric F. Donaldson, und Ralph S. Baric. „A Decade after SARS: Strategies for Controlling Emerging Coronaviruses“. *Nature Reviews Microbiology* 11, Nr. 12 (Dezember 2013): 836–48. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3143>.
- [41] Drosten, Christian, Stephan Günther, Wolfgang Preiser, Sylvie van der Werf, Hans-Reinhard Brodt, Stephan Becker, Holger Rabenau, u. a. „Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome“. *New England Journal of Medicine* 348, Nr. 20 (15. Mai 2003): 1967–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
- [42] Pan, Feng, Tianhe Ye, Peng Sun, Shan Gui, Bo Liang, Lingli Li, Dandan Zheng, u. a. „Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia“. *Radiology*, 13. Februar 2020, 200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
- [43] Xin Li et al. „A furin cleavage site was discovered in the S protein of the 2019 novel coronavirus“. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2020, 18(2): 1-4. doi: <https://doi.org/10.12113/202002001>
- [44] Woelfel, Roman, Victor Max Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A Mueller, Daniela Niemeyer, u. a. „Clinical Presentation and Virological Assessment of Hospitalized Cases of Coronavirus Disease 2019 in a Travel-Associated Transmission Cluster“. Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, 8. März 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>.
- [45] Poon, Leo L M, Kwok Hung Chan, On Kei Wong, Timothy K W Cheung, Iris Ng, Bojian Zheng, Wing Hong Seto, Kwok Yung Yuen, Yi Guan, und Joseph S M Peiris. „Detection of SARS Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome by Conventional and Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Assays“. *Clinical Chemistry* 50, Nr. 1 (1. Januar 2004): 67–72. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.023663>.
- [46] Drosten, C., L.-L. Chiu, M. Panning, H. N. Leong, W. Preiser, J. S. Tam, S. Gunther, u. a. „Evaluation of Advanced Reverse Transcription-PCR Assays and an Alternative PCR Target Region for Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus“. *Journal of Clinical Microbiology* 42, Nr. 5 (1. Mai 2004): 2043–47. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.2043-2047.2004>.
- [47] Peiris, Jsm, Cm Chu, Vcc Cheng, Ks Chan, Ifn Hung, Llm Poon, Ki Law, u. a. „Clinical Progression and Viral Load in a Community Outbreak of Coronavirus-Associated SARS Pneumonia: A Prospective Study“. *The Lancet* 361, Nr. 9371 (Mai 2003): 1767–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5).
- [48] Wang, Wenling, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, Guizhen Wu, und Wenjie Tan. „Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens“. *JAMA*, 11. März 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.

- [49] Gattinoni, Luciano, Pietro Caironi, Paolo Pelosi, und Lawrence R. Goodman. „What Has Computed Tomography Taught Us about the Acute Respiratory Distress Syndrome?“ *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164, Nr. 9 (November 2001): 1701–11. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103121>.
- [50] ARDS Definition Task Force et al. „Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition“. *JAMA* 307, Nr. 23 (20. Juni 2012). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- [51] Grailer, Jamison J., Bethany A. Canning, Miriam Kalbitz, Mikel D. Haggadone, Rasika M. Dhond, Anuska V. Andjelkovic, Firas S. Zetoune, und Peter A. Ward. „Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury“. *The Journal of Immunology* 192, Nr. 12 (15. Juni 2014): 5974–83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400368>.
- [52] Ding, Hong-Guang, Yi-Yu Deng, Ren-qiang Yang, Qiao-Sheng Wang, Wen-Qiang Jiang, Yong-Li Han, Lin-Qiang Huang, u. a. „Hypercapnia Induces IL-1 β Overproduction via Activation of NLRP3 Inflammasome: Implication in Cognitive Impairment in Hypoxemic Adult Rats“. *Journal of Neuroinflammation* 15, Nr. 1 (Dezember 2018): 4. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1051-y>.
- [53] Jones, Heather D, Timothy R Crother, Romer Gonzalez, Madhulika Jupelli, Shuang Chen, Jargalsaikhan Dagvadorj, Moshe Arditi, und Kenichi Shimada. „The NLRP3 Inflammasome Is Required for the Development of Hypoxemia in LPS/Mechanical Ventilation Acute Lung Injury“. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 5. September 2013, 130905074658006. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0087OC>.
- [54] Lin, Lan, Lei Xu, Weihua Lv, Li Han, Yaozu Xiang, Lei Fu, Meilin Jin, Rui Zhou, Huan-chun Chen, und Anding Zhang. „An NLRP3 Inflammasome-Triggered Cytokine Storm Contributes to Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome (STSLs)“. Herausgegeben von Dana J. Philpott. *PLOS Pathogens* 15, Nr. 6 (6. Juni 2019): e1007795. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007795>.
- [55] Wei, Congwen, Caifei Ni, Ting Song, Yu Liu, XiaoLi Yang, Zirui Zheng, Yongxia Jia, u. a. „The Hepatitis B Virus X Protein Disrupts Innate Immunity by Downregulating Mitochondrial Antiviral Signaling Protein“. *The Journal of Immunology* 185, Nr. 2 (15. Juli 2010): 1158–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903874>.
- [56] Gillet, Laurent, und Alain Vanderplasschen. „Viral Subversion of the Immune System“. In *Applications of Gene-Based Technologies for Improving Animal Production and Health in Developing Countries*, herausgegeben von Harinder P.S. Makkar und Gerrit J. Viljoen, 257–91. Dordrecht: Springer Netherlands, 2005. https://doi.org/10.1007/1-4020-3312-5_20.
- [57] Cornell, C. T., W. B. Kiosses, S. Harkins, und J. L. Whitton. „Coxsackievirus B3 Proteins Directionally Complement Each Other To Downregulate Surface Major Histocompatibility Complex Class I“. *Journal of Virology* 81, Nr. 13 (1. Juli 2007): 6785–97. <https://doi.org/10.1128/JVI.00198-07>.
- [58] Castaño-Rodríguez, Carlos, Jose M. Honrubia, Javier Gutiérrez-Álvarez, Marta L. DeDiego, Jose L. Nieto-Torres, Jose M. Jimenez-Guardeño, Jose A. Regla-Nava, u. a. „Role of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporins E, 3a, and 8a in Replication and Pathogenesis“. Herausgegeben von Mark R. Denison. *MBio* 9, Nr. 3 (22. Mai 2018): e02325-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02325-17>.
- [59] Structure models of all mature peptides in 2019-nCoV genome by C-I-TASSER <https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/C-I-TASSER/2019-nCoV>

- [60] Gram, Anna M., Joost Frenkel, und Maaïke E. Ressing. „Inflammasomes and Viruses: Cellular Defence versus Viral Offence“. *Journal of General Virology* 93, Nr. 10 (1. Oktober 2012): 2063–75. <https://doi.org/10.1099/vir.0.042978-0>.
- [61] Minakshi, Rinki, Kartika Padhan, Safikur Rehman, Md. Imtaiyaz Hassan, und Faizan Ahmad. „The SARS Coronavirus 3a Protein Binds Calcium in Its Cytoplasmic Domain“. *Virus Research* 191 (Oktober 2014): 180–83. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.08.001>.
- [62] Narayanan, Krishna, Cheng Huang, und Shinji Makino. „SARS Coronavirus Accessory Proteins“. *Virus Research* 133, Nr. 1 (April 2008): 113–21. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.10.009>.
- [63] Minakshi, Rinki, Kartika Padhan, Manjusha Rani, Nabab Khan, Faizan Ahmad, und Shahid Jameel. „The SARS Coronavirus 3a Protein Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Induces Ligand-Independent Downregulation of the Type 1 Interferon Receptor“. Herausgegeben von Niyaz Ahmed. *PLoS ONE* 4, Nr. 12 (17. Dezember 2009): e8342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008342>.
- [64] Freundt, E. C., L. Yu, C. S. Goldsmith, S. Welsh, A. Cheng, B. Yount, W. Liu, u. a. „The Open Reading Frame 3a Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Promotes Membrane Rearrangement and Cell Death“. *Journal of Virology* 84, Nr. 2 (15. Januar 2010): 1097–1109. <https://doi.org/10.1128/JVI.01662-09>.
- [65] Chan, Chak-Ming, Ho Tsoi, Wing-Man Chan, Shenyu Zhai, Ching-On Wong, Xiao-qiang Yao, Wood-Yee Chan, Stephen Kwok-Wing Tsui, und Ho Yin Edwin Chan. „The Ion Channel Activity of the SARS-Coronavirus 3a Protein Is Linked to Its pro-Apoptotic Function“. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41, Nr. 11 (November 2009): 2232–39. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.019>.
- [66] Zhang, Jin-jin, Xiang Dong, Yi-yuan Cao, Ya-dong Yuan, Yi-bin Yang, You-qin Yan, Cezmi A. Akdis, und Ya-dong Gao. „Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China“. *Allergy*, 27. Februar 2020, all.14238. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- [67] Chan, Jasper Fuk-Woo, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing, u. a. „A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster“. *The Lancet* 395, Nr. 10223 (Februar 2020): 514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Heeft u nog vragen?

Bel gerust, we staan u graag te woord!

Tel. NL: 088 - 10 10 880

info@biovis.de

Illustratieverantwoording:

© tilialucida - stock.adobe.com

© tapaton- stock.adobe.com

© Alex - stock.adobe.com

© dottedyeti - stock.adobe.com

© Елена Юдина - stock.adobe.com

© Kateryna_Kon- stock.adobe.com

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de