

# ซาร์ : โรคติดต่อระหว่างสัตว์และคน หรือเพียงแค่การข้ามสปีชีส์

## SARS : ZONOSIS OR INTERSPECIES TRANSMISSION

พรทิพภา เล็กเจริญสุข  
PORNTIPA LEKCHAROENSUK

### บทคัดย่อ

การทบทวนเอกสารครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายถึงเชื้อก่อโรคระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันหรือ Severe acute respiratory syndrome (SARS) และบทบาทของสัตว์ในการระบาดของโรค SARS เป็นโรคติดต่อของระบบทางเดินหายใจที่รุนแรงในคน มีการระบาดถึง 29 ประเทศทั่วโลก และ องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้จัดให้เป็นโรคที่ทั่วโลกต้องเฝ้าระวัง SARS มีสาเหตุจากเชื้อโคโรนาไวรัสชนิดใหม่ ที่แตกต่างจากโคโรนาไวรัสที่มีรายงานก่อนหน้านี้ ในการระบาดครั้งใหญ่ในฮ่องกง ได้มีการตรวจหาเชื้อก่อโรค SARS ในสัตว์เลี้ยงและพบว่า แมวและสุนัขให้ผลบวกต่อการตรวจวินิจฉัย นอกจากนี้ยังพบว่า 40% ของผู้ค้าสัตว์ป่าและคนฆ่าสัตว์ป่าในตลาดกวางตุ้ง ประเทศจีน มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส SARS และสามารถแยกไวรัสที่มีความคล้ายคลึงกับไวรัสก่อโรค SARS จากสัตว์ป่าประเภท ชะมด และ แรคคูน ซึ่งมีความคล้ายคลึงของพันธุกรรมกับไวรัสก่อโรค SARS ถึง 99.8% ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไวรัส SARS สามารถติดต่อข้ามสปีชีส์ได้ และสัตว์น่าจะเป็นแหล่งกักเก็บโรคที่สำคัญ

### Abstract

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a virulent respiratory disease of human, which World Health Organization (WHO) has been declared as a global threat. This is a review of a causative agent of SARS and roles of animals in SARS outbreaks. SARS is caused by a new emerging coronavirus, which

ภาควิชาจุลชีววิทยาและวิทยาภูมิคุ้มกัน คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ กรุงเทพฯ 10900

Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Kasetsart University Bangkok 10900

is genetically distinct from previously known coronaviruses. In an outbreak in Hong Kong, domestic animals such as cats and dogs were tested positive for SARS coronavirus. In mainland China, 40% of wild animal traders had sero-conversion to SARS coronavirus. Additionally, SARS-like coronavirus was isolated from palm civets and raccoon dogs. The SARS-like coronavirus has 99.8% homology to SARS coronavirus at nucleotide level. This indicates that interspecies transmission of SARS is possible and animals are likely to be reservoirs.

## บทนำ

โรคระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน หรือ SARS เป็นโรคติดเชื้อไวรัสที่อุบัติขึ้นครั้งแรกในจังหวัดกวางตุ้ง (Guangdong) ซึ่งอยู่ทางตอนใต้ของประเทศจีน ในเดือนพฤศจิกายน 2545 (WHO, 2003) จากนั้นการป่วยของ Dr. Carlo Urbani ในเวียดนามทำให้ WHO เริ่มตระหนักถึงความรุนแรงของ SARS และประกาศให้ SARS เป็นโรคที่ต้องเฝ้าระวังทั่วโลกในเดือนมีนาคม 2546 การระบาดของ SARS เกิดขึ้นใน 29 ประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โดยมีช่วงของการระบาดสูงสุดตั้งแต่มีนาคม - พฤษภาคม 2546 (WHO, 2003) วงจรการระบาดของ SARS ครั้งนี้ได้สิ้นสุดลงในเดือนกรกฎาคม 2546 (<http://www.who.int/esr/sars/postoutbreak/en>) ซึ่งมีรายงานการติดเชื้อทั้งสิ้น 8,098 ราย และมีผู้ป่วยตาย 774 ราย ([http://www.who.int/esr/sars/country/table\\_2003\\_09\\_23/en](http://www.who.int/esr/sars/country/table_2003_09_23/en))

## โรค SARS

ไวรัสที่ก่อให้เกิดโรค SARS สามารถติดต่อโดยการสัมผัสอย่างใกล้ชิด เพื่อสามารถผ่านเข้าร่างกายทางเยื่อเมือกต่างๆ (mucous membrane) เช่น เยื่อเมือก เยื่อเมือกช่องจมูก และปาก นอกจากนี้

การสัมผัสกับละอองสิ่งขับถ่ายจากระบบหายใจ โดยการไอหรือจาม หรือวัสดุที่มีเชื้อปนเปื้อน (fomite) สามารถทำให้ติดโรคได้ (WHO, 2003) SARS มีระยะฟักตัวประมาณ 2-7 วัน อาการแสดงของโรคประกอบด้วย ไข้สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 38°C ซึ่งอาจจะพบร่วมกับอาการหนาวสั่น ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย หลังจากนั้นจะเริ่มมีอาการของระบบหายใจ ซึ่งเริ่มจากไอแห้งๆ ไม่มีเสมหะ ตามด้วยหายใจลำบาก ซึ่งอาจจะมากขึ้นจนถึงภาวะขาดออกซิเจน ภาพรังสีวินิจฉัยแสดงให้เห็นถึง focal interstitial infiltrate จนถึง generalized, patchy infiltration ในระยะสุดท้าย 50% ของเนื้อปอดจะแน่นกว่าปกติ (lung consolidation) (Hoey, 2003) ส่วนลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าข่าย SARS (case definition) ซึ่งกำหนดโดย WHO สามารถอ่านได้จาก [www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm)

## ไวรัส SARS

จากผลการตรวจสอปตัวอย่างที่ได้จากผู้ป่วย SARS (Ksiazek et.al, 2003) พบว่าสาเหตุของโรคเป็นเชื้อไวรัสที่สามารถเจริญได้ในเซลล์ไตลิง (Vero 6) ไวรัสก่อให้เกิดพยาธิสภาพของเซลล์ (cytopathic effect) ในวันที่ 5 ซึ่งมีลักษณะเป็นวงแคบๆ เซลล์กลมขึ้นและสะท้อนแสง ตามด้วยการหลุดลอกของเซลล์จากพื้นผิว (detachment)

การตรวจสอบเซลล์ Vero 6 ที่มีพยาธิสภาพโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบกลุ่มไวรัสที่มีลักษณะคล้ายโคโรนาไวรัส (coronaviruses) อยู่ใน cisternae ของ rough endoplasmic reticulum และใน vesicles ซึ่งไวรัสมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 80-140 นาโนเมตร มีโครงสร้างที่ยื่นออกมาจากอนุภาคไวรัส (surface projection) ยาวประมาณ 20-40 นาโนเมตร และไม่พบว่ามี hemagglutinin esterase ซึ่งเป็น glycoprotein ที่พบในโคโรนาไวรัสกลุ่มเดียวกับโคโรนาไวรัสในโคและหนู mouse การทดสอบทางซีรัมวิทยาพบว่าไวรัส SARS ไม่มีความสัมพันธ์กับโคโรนาไวรัสทั้งสองชนิดที่ก่อโรคในคน (Human coronavirus 229-E และ Human coronavirus OC43)

นอกจากนั้น นักวิทยาศาสตร์กลุ่มอื่นๆ ได้ทำการศึกษาหาสาเหตุของ SARS โดยใช้วิธีต่างๆ เช่น การตรวจหาเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน microarrays, random primed Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) และการทดสอบทางซีรัมวิทยา ยืนยันว่า SARS เป็นไวรัสกลุ่มโคโรนาที่แตกต่างจากโคโรนาไวรัสชนิดอื่นๆ ที่ปรากฏในรายงาน (Drosten, *et al.*, 2003; Kaiser, *et al.*, 2003; Kuiken, *et al.*, 2003; Peiris, *et al.*, 2003) Kuiken และคณะ (2003) ได้ทำการทดสอบสมมติฐานของ Koch โดยทำให้ลิง macaque ติดเชื้อไวรัส SARS พบว่าไวรัส SARS ที่แยกได้จากผู้ป่วย SARS ทำให้ลิงแสดงอาการของโรค และสามารถก่อรอยโรคได้เช่นเดียวกับที่ก่อโรคในคน และสามารถตรวจยืนยันได้ว่ามีไวรัส SARS ปรากฏในเนื้อเยื่อของลิง macaque ที่ป่วย

แต่เดิมไวรัสในกลุ่มโคโรนาถูกแบ่งออกตามคุณสมบัติทางซีรัมวิทยาได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ (Lai

and Holmes, *et al.*, 2001) **กลุ่มที่ 1** ประกอบด้วยไวรัสที่ไม่มี glycoprotein ชนิด hemagglutinin esterase ได้แก่ human coronavirus – 229E (HCoV-229E), porcine epidemic diarrhea coronavirus (PEDV), transmissible gastroenteritis virus (TGEV), canine coronavirus (CCoV) และ feline infectious peritonitis virus (FIPV) **กลุ่มที่ 2** ประกอบด้วยไวรัสที่มี hemagglutinin esterase ได้แก่ mouse hepatitis virus (MHV), rat sialodacryoadenitis virus (Rat SDAV), human coronavirus-OC43 (HCoV-OC43), bovine coronavirus (BCoV) และ porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (HEV) และ**กลุ่มที่ 3** ประกอบด้วยไวรัสในสัตว์ปีก เช่น avian infectious bronchitis virus (IBV) และ Turkey coronavirus (TCoV)

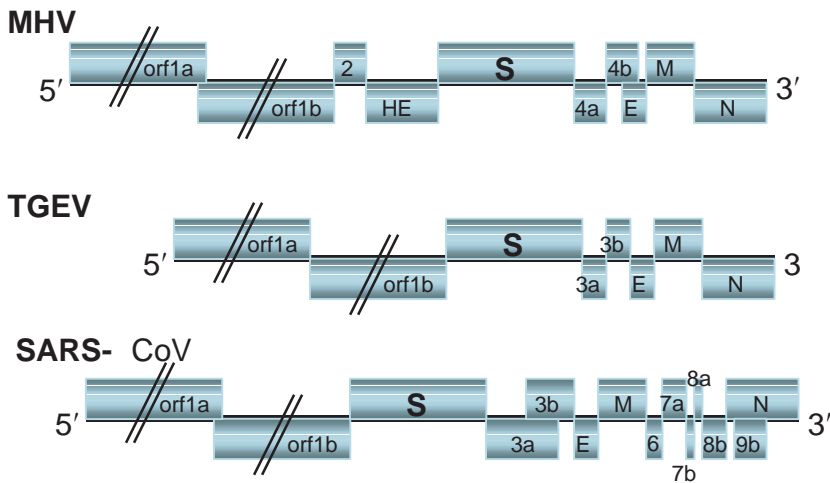
### ผลการวิเคราะห์พันธุกรรมของไวรัส SARS

การวิเคราะห์ลำดับเบสทั้งจีโนม (complete genomic RNA) ของไวรัส SARS (Rota, *et al.*, 2003 และ Marra, *et al.*, 2003) ยืนยันอย่างแน่ชัดว่าไวรัส SARS เป็นไวรัสในกลุ่มโคโรนา และให้ชื่อว่า SARS Coronavirus (SARS-CoV) SARS-CoV มีพันธุกรรมชนิด RNA สายเดี่ยวชนิดบวก ขนาดประมาณ 29 กิโลเบส ประกอบด้วย 11 open reading frames (ORF) ซึ่งมีการจัดเรียงหน่วยพันธุกรรม (genome organization) เหมือนโคโรนาไวรัสทั้งสามกลุ่มข้างต้น (Rota, *et al.*, 2003; Morra, *et al.*, 2003; Ruan *et al.*, 2003 และ Snijder *et al.*, 2003) มีลำดับการเรียงของยีนส์หลักๆ จากปลาย 5' ไปยัง 3' ดังนี้ replicase/transcriptase (ORF 1 ab), peplomer ซึ่งเป็นยีนส์ที่บรจุรหัสของ glycoprotein ที่ประกอบเป็นโครงสร้างที่ยื่นออกมาจากอนุภาค

ไวรัส (ORF 2; S), small envelop protein (ORF 4; E), Matrix ซึ่งเป็นโปรตีนโครงร่างของอนุภาคไวรัส (ORF 5; M), และ nucleocapsid (ORF 9 ; N) (รูปที่ 1)

ผลการวิเคราะห์ลำดับกรดอะมิโนที่ถูกถอดรหัสจากยีนส์ (deduced amino acids) ของ SARS-CoV เปรียบเทียบกับของโคโรนาไวรัสชนิดอื่นๆ ที่มีรายงาน (Rota, *et al.*, 2003; Morra, *et al.*, 2003; Fouchier, *et al.*, 2003; Snijder, *et al.*, 2003) พบว่า SARS-CoV ไม่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิด กับโคโรนาไวรัสที่แยกได้จากคน สุกร วัว สุนัข แมว หนู mice หนูบ้าน ไก่และไก่วง แต่ละยีนส์ของ

SARS-CoV มีความคล้ายคลึงกับยีนส์แต่ละส่วนของโคโรนาไวรัสอื่นๆ เพียง 70% การวิเคราะห์และเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนในส่วน ORF1b (replicase gene) ของ SARS-CoV กับโคโรนาไวรัสอื่น ๆ ซึ่งให้เห็นว่า SARS-CoV แตกต่างจากโคโรนาไวรัสอื่นๆ อย่างเด่นชัด และสามารถแยกออกเป็นกลุ่มใหม่ได้ (รูปที่ 2) ถึงแม้ว่า SARS-CoV มีความใกล้ชิดกับโคโรนาไวรัสกลุ่มที่ 2 มากกว่ากลุ่มที่ 1 แต่ SARS-CoV ไม่มียีนส์ที่บรจุรหัสของ hemagglutinin esterase เช่นเดียวกับโคโรนาไวรัสกลุ่มที่ 1 จากลำดับเบสที่ประกอบเป็นจีโนม

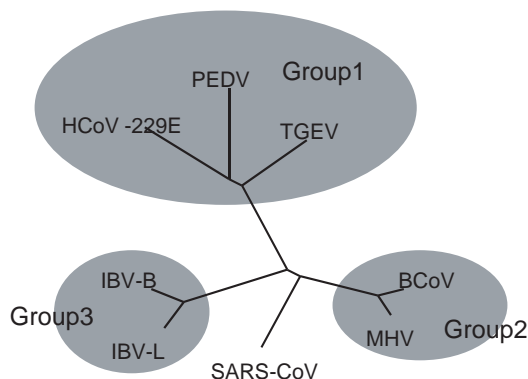


**รูปที่ 1** ลำดับของยีนส์หรือ ORFs ของโคโรนาไวรัส จีโนม (genome) ของโคโรนาไวรัสมีขนาด 29-31 กิโลเบส ประกอบด้วย 7-9 ORFs ORF1 ประกอบด้วย ORF 1a และ ORF 1b ซึ่งมีกรอบของการอ่านรหัสพันธุกรรม ซ้อนทับกัน ORF 1b บรจุรหัสของโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการจำลองแบบ RNA (Replicase) ลำดับการเรียงยีนส์โครงสร้างของโคโรนาไวรัสที่สำคัญคือ S, E, M และ N ซึ่งมีรายละเอียดในเนื้อหา SARS-CoV ประกอบด้วยยีนส์ทั้งสิ้นชนิด และมีลำดับของ ORFs เหมือนกัน mouse hepatitis virus (MHV) เป็นตัวแทนของโคโรนาไวรัสกลุ่มที่ 2 ซึ่งมียีนส์ที่บรจุรหัสของ glycoprotein ชื่อ hemagghetinin esterases (HE) transmissible gastroenteritis virus (TGEV) เป็นตัวแทนของโคโรนาไวรัสกลุ่มที่ 1 ซึ่งไม่มียีนส์ HE SARS-Coronavirus (SARS-CoV) ประกอบด้วย 9 ORFs ซึ่งรวมถึง ORF 1ab, S, E, M และ N แต่ไม่มียีนส์ HE

(genome) ของ SARS-CoV ยืนยันว่า SARS-CoV ไม่ได้เกิดจากการผสมรวมกัน (recombination) ระหว่างจีโนมของโคโรนาไวรัสชนิดอื่น ที่มีรายงานอยู่ในขณะนั้น แต่อาจเป็นไปได้ว่า SARS-CoV เป็นไวรัสที่พบในสัตว์บางชนิดที่เราไม่รู้จัก ซึ่งปกติไม่มีโอกาสใกล้ชิดกับคน แล้วมีการติดเข้าไปยังคน (interspecies transmission) และก่อโรคอย่างรุนแรงในคน (Holmes, *et al.*, 2003)

### หลักฐานสนับสนุนการข้ามสปีชีส์ของ SARS-CoV

ความคิดที่ว่าสัตว์อาจเป็นตัวนำเชื้อ SARS-CoV (Vector) สืบเนื่องมาจากการระบาดของ SARS ที่แฟลต Amoy Garden ในฮ่องกง ช่วงเดือนมีนาคม



**รูปที่ 2** ที่มา : Holmes, K.V., 2003. The Journal of Clinical Investigation 11 (11) : 1605-1609 แผนผังต้นไม้ทางพันธุกรรมของโคโรนาไวรัส ที่สร้างจากการเปรียบเทียบยีนในส่วนของ ORF 1b ของ SARS-CoV และโคโรนาไวรัสชนิดอื่นๆ แสดงให้เห็นว่า SARS-CoV มีความแตกต่างโคโรนาไวรัสที่มีในรายงานทั้งสามกลุ่ม

2546 ซึ่งทำให้ผู้พักอาศัยในแฟลตดังกล่าวจำนวน 321 คน จาก 15 บล็อก ป่วยเป็นโรค SARS เหตุการณ์ดังกล่าวเรียกว่า “super-spreader event” เนื่องจากคนเพียงคนเดียวที่สัมผัสโรคและแสดงอาการ ไม่น่าจะแพร่โรคให้กับคนอื่นได้ถึง 321 คน ซึ่งไม่ได้มีโอกาสใกล้ชิดและทำให้ป่วยได้ในคราวเดียวกัน จึงมีการตั้งสมมติฐานว่าสัตว์อาจจะมีบทบาทสำคัญในการระบาดครั้งนั้น (Stephen, 2003) จากการทดสอบสัตว์เลี้ยงที่อยู่ในบริเวณที่มีผู้ป่วย พบว่า แมว 8 ตัว และสุนัข 1 ตัว มีสารพันธุกรรมของ SARS-CoV เมื่อตรวจด้วยวิธี RT-PCR และสามารถแยกเชื้อ SARS-CoV ได้จากแมวที่ให้ผลบวกต่อการตรวจด้วย RT-PCR ผลการวิเคราะห์ลำดับเบสจาก SARS-CoV ที่แยกได้จากแมวพบว่าไม่แตกต่างจาก SARS-CoV ของคน (WHO, 2003) นอกจากนั้นสิ่งขับถ่ายของหนูบ้านที่ถูกเก็บในช่วงการสำรวจ Amoy Garden ให้ผลบวกจากการตรวจด้วย RT-PCR

เนื่องจากผู้ป่วยที่พบในช่วงแรกของการระบาดในจังหวัดกวางตุ้งของจีน ส่วนใหญ่เป็นคณงานในร้านอาหารซึ่งมีโอกาสสัมผัสกับสัตว์ป่า (Zhong, *et al.*, 2003) จึงมีการเพาะแยกเชื้อ SARS-CoV จากมูลสัตว์และสิ่งคัดหลั่งหลังจากจุมูกของสัตว์ป่าที่มีจำหน่ายในตลาด (Guan, *et al.*, 2003) และพบ SARS-like Coronavirus (SARS-like CoV) จากมูลและ/หรือสิ่งคัดหลั่งหลังจากจุมูกของชะมด (palm civet) และแรคคูน (raccoon dog) จีโนมของ SARS-like CoV ที่แยกได้ประกอบด้วย 29,701 เบส และมีความคล้ายคลึง (homologous) กับจีโนมของ SARS-CoV ถึง 99.8% แต่อย่างไรก็ตามจีโนมของ SARS-like CoV ที่แยกได้จากสัตว์ป่าแต่ละชนิดมีความคล้ายคลึงกันภายในกลุ่มมากกว่าจีโนมของ

SARS-CoV ที่แยกได้จากคน และจีโนมของ SARS-CoV จากผู้ป่วย SARS ในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก มีความคล้ายคลึงกันภายในกลุ่มมากกว่าจีโนมของ SARS-like CoV ที่แยกได้จากสัตว์ป่า ทำให้สามารถแยกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ SARS-CoV ของคน และ SARS-CoV ของสัตว์ป่า นอกจากนี้ยังพบว่า 40% ของคนขายสัตว์ป่าและคนฆ่าสัตว์ป่าเพื่อประกอบอาหารมีภูมิคุ้มกันต่อ SARS-CoV

### บทสรุป

รายงานครั้งนี้เป็นหลักฐานที่สำคัญ ซึ่งบ่งชี้ว่า การติดเชื้อข้ามสปีชีส์ระหว่างสัตว์ชนิดหนึ่งไปยังสัตว์อีกชนิดหนึ่งหรือจากสัตว์ข้ามไปยังคน เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถยืนยันได้ว่า SARS-CoV มาจากไหน สัตว์ป่าที่ถูกนำมาขายในตลาด เช่น ชะมด และ แรคคูน อาจเป็นเพียงแค่อีกกลางที่นำ SARS-like CoV จากสัตว์ป่าชนิดอื่นๆ แล้วรอที่จะถ่ายต่อไปยังสปีชีส์อื่น ถึงแม้ว่า SARS-CoV จะติดต่อไปยังแมวบ้านได้ แต่ในขณะนี้ยังไม่มีความรู้ยืนยันว่า แมวจะสามารถถ่ายทอดโรคไปยังคนได้ และในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชี้ชัดว่า SARS-CoV เป็นโรคติดต่อระหว่างสัตว์และคน (zoonosis) แต่เป็นไปได้ว่าสัตว์อาจจะเป็นแหล่งกักเก็บโรค (reservoir) ที่สำคัญของ SARS-CoV ดังนั้นการศึกษา SARS-CoV ในสัตว์ชนิดต่างๆ เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ทราบว่าสัตว์ชนิดใดเป็นแหล่งกักเก็บโรค และทราบถึงที่มาของ SARS-CoV

### เอกสารอ้างอิง

- Drosten, C., S. Gunther, W. Preiser, S. van der Werf, H.R. Brodt, S. Becker, H. Rabenau, M. Panning, L. Kolesnikova, R.A. Fouchier, A. Berger, A.M. Burguiere, J. Cinatl, M. Eickmann, N. Escriou, K. Grywna, S. Kramme, J.C. Manuguerra, S. Muller, V. Rickerts, M. Sturmer, S. Vieth, H.D. Klenk, A.D. Osterhaus, H. Schmitz and H.W. Doerr. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 348(20):1967-76.
- Fouchier, R.A., T. Kuiken, M. Schutten, G. van Amerongen, G.J. van Doornum, B.G. van den Hoogen, M. Peiris, W. Lim, K. Stohr, A.D. Osterhaus. 2003. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature.* 423(6937):240.
- Guan, Y., B.J. Zheng, Y.Q. He, X.L. Liu, Z.X. Zhuang, C.L. Cheung, S.W. Luo, P.H. Li, L.J. Zhang, Y.J. Guan, K.M. Butt, K.L. Wong, K.W. Chan, W. Lim, K.F. Shortridge, K.Y. Yuen, J.S. Peiris and L.L. Poon. 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 302(5643):276-8.
- Holmes, K.V. 2003. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest.* 111(11):1605-9. Review.
- Hoey, J. 2003. Severe acute respiratory syndrome. *CMAJ.* 168(8):1013.
- Kaiser, L., C. Deffernez, Y. Thomas, D. Koch, V.M.

- Spicher, I. Uckay, D. Schultze, G. Siegl, L. Perrin, H.C. Matter and W. Wunderli. 2003. Viral aetiology of acute respiratory illnesses in patients with a suspicion of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 133(27-28):400-1.
- Ksiazek, T.G., D. Erdman, C.S. Goldsmith, S.R. Zaki, T. Peret, S. Emery, S. Tong, C. Urbani, J.A. Comer, W. Lim, P.E. Rollin, S.F. Dowell, A.E. Ling, C.D. Humphrey, W.J. Shieh, J. Guarner, C.D. Paddock, P. Rota, B. Fields, J. DeRisi, J.Y. Yang, N. Cox, J.M. Hughes, J.W. LeDuc, W.J. Bellini, L.J. Anderson and SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1953-66.
- Kuiken, T., R.A. Fouchier, M. Schutten, G.F. Rimmelzwaan, G. van Amerongen, D. van Riel, J.D. Laman, T. de Jong, G. van Doornum, W. Lim, A.E. Ling, P.K. Chan, J.S. Tam, M.C. Zambon, R. Gopal, C. Drosten, S. van der Werf, N. Escriou, J.C. Manuguerra, K. Stohr, J.S. Peiris and A.D. Osterhaus. 2003. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 362(9380):263-70.
- Lai, M. M. C. and C. V. Holmes. 2001. Coronaviridae: The viruses and their replication, pp1163-1185. In *Fields Virology* fourth edition. Knipe, D. *et al.*, editors. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Marra, M.A., S.J. Jones, C.R. Astell, R.A. Holt, A. Brooks-Wilson, Y.S. Butterfield, J. Khattra, J.K. Asano, S.A. Barber, S.Y. Chan, A. Cloutier, S.M. Coughlin, D. Freeman, N. Girn, O.L. Griffith, S.R. Leach, M. Mayo, H. McDonald, S.B. Montgomery, P.K. Pandoh, A.S. Petrescu, A.G. Robertson, J.E. Schein, A. Siddiqui, D.E. Smailus, J.M. Stott, G.S. Yang, F. Plummer, A. Andonov, H. Artsob, N. Bastien, K. Bernard, T.F. Booth, D. Bowness, M. Czub, M. Drebot, L. Fernando, R. Flick, M. Garbutt, M. Gray, A. Grolla, S. Jones, H. Feldmann, A. Meyers, A. Kabani, Y. Li, S. Normand, U. Stroher, G.A. Tipples, S. Tyler, R. Vogrig, D. Ward, B. Watson, R.C. Brunham, M. Krajden, M. Petric, D.M. Skowronski, C. Upton and R.L. Roper. 2003. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science.* 300(5624):1399-404.
- Peiris, J.S., S.T. Lai, L.L. Poon, Y. Guan, L.Y. Yam, W. Lim, J. Nicholls, W.K. Yee, W.W. Yan, M.T. Cheung, V.C. Cheng, K.H. Chan, D.N. Tsang, R.W. Yung T.K., Ng, K.Y. Yuen and SARS study group. 2003. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 361(9366):1319-25.
- Rota, P.A., M.S. Oberste, S.S. Monroe, W.A. Nix, R. Campagnoli, J.P. Icenogle, S. Penaranda, B. Bankamp, K. Maher, M.H. Chen, S. Tong, A. Tamin, L. Lowe, M. Frace, J.L. DeRisi, Q. Chen, D. Wang, D.D. Erdman, T.C. Peret, C. Burns, T.G. Ksiazek, P.E. Rollin, A. Sanchez, S. Liffick, B. Holloway, J. Limor, K. McCaustland,

- M. Olsen-Rasmussen, R. Fouchier, S. Gunther, A.D. Osterhaus, C. Drosten, M.A. Pallansch, L.J. Anderson and W.J. Bellini. 2003. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 300(5624):1394-9.
- Ruan, Y.J., C.L. Wei, A.L. Ee, V.B. Vega, H. Thoreau, S.T. Su, J.M. Chia, P. Ng, K.P. Chiu, L. Lim, T. Zhang, C.K. Peng, E.O. Lin, N.M. Lee, S.L. Yee, L.F. Ng, R.E. Chee, L.W. Stanton, P.M. Long and E.T. Liu. 2003. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet*. 361(9371):1779-85.
- Snijder, E.J., P.J. Bredenbeek, J.C. Dobbe, V. Thiel, J. Ziebuhr, L.L. Poon, Y. Guan, M. Rozanov, W.J. Spaan and A.E. Gorbalenya. 2003. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol*. 331(5):991-1004.
- Stephen, C.K. Ng. 2003. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens. *Lancet*. 362(9383):570-2.
- WHO. 2003. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CRS/GAR/2003.11  
[http://www.who.int/crs/sars/country/table2003\\_09\\_23/en](http://www.who.int/crs/sars/country/table2003_09_23/en)  
<http://www.who.int/crs/sars/postoutbreak/en>