

La epidemia del siglo XXI. Nuevo coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SRAS)

Tte. Corb. SSN. M.C.N. Miguel Leonardo Méndez-Rodríguez,*

Subtte. Q.B. Jesús Gabriel Silva-Escobedo**

Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN

En marzo de 2003, un nuevo coronavirus (CoV) se descubrió asociado a casos del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), una nueva enfermedad que ha afectado a muchos países, con más de 7,500 casos informados. El periodo de incubación para el SRAS es típicamente de dos a siete días. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por fiebre, disnea, linfopenia y cambios rápidamente progresivos en la radiografía. Los síntomas del tracto respiratorio superior no son prominentes, pero la diarrea se ha informado por algunos pacientes. No hay ninguna respuesta a los antibióticos convencionales para tratar la neumonía atípica. Se ha sugerido un protocolo del tratamiento que consiste en antibacterianos en combinación más ribavirina y metilprednisolona. Es más, la disponibilidad de agentes que podrían modular eventos importantes del ciclo de replicación del coronavirus podrían tener implicaciones terapéuticas importantes. Algunas ideas con respecto a los receptores del huésped de coronavirus humano podrían ayudar a encontrar la forma de detener la propagación viral, específicamente la metaloproteinasas de unión a membrana celular humana, aminopeptidasa N (CD13).

The epidemic of the XXI century. New coronavirus associated to the severe acute respiratory syndrome (SARS)

SUMMARY

In March 2003, a novel coronavirus (CoV) was discovered in association with cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). A new emerging disease which has affected many countries, with more than 7,500 cases reported. Incubation period for SARS is typically 2-7 days. Clinically, the disease is characterized by fever, dyspnea, lymphopenia, and rapidly progressing changes on radiography. Upper-respiratory-tract symptoms are not prominent, but diarrhea has been reported by some patients. There is no response to conventional antibiotics used to treat atypical pneumonia. A treatment protocol consisting of antibacterials and a combination of ribavirin and methylprednisolone has been suggested. Moreover, the availability of agents that could modulate key events of the coronavirus replicative cycle, could have important therapeutic implications. Some insights with respect to host receptors of human coronavirus could help to find ways of stopping viral spread, specifically, the human cell membrane-bound metalloproteinase, aminopeptidase N (CD13).

Palabras clave: coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), fiebre, disnea, aminopeptidasa N.

Key words: Coronavirus, severe acute respiratory syndrome (SARS), fever, dyspnea, aminopeptidase N.

Introducción

En el inicio del siglo XXI nos encontramos con un mundo que día a día sorprende con los increíbles avances tecnológicos y científicos en diversas áreas, nos vemos inmersos en un mundo globalizado donde necesaria y obligatoriamente dependemos de muy diversos artículos y servicios pro-

porcionados por otros países y se requiere de esta interacción en todos los ámbitos de nuestra sociedad.

Así, pues, lo que suceda en alguna parte del orbe genera un impacto a nivel mundial repercutiendo en áreas como la salud, la economía, la sociedad, la política, entre otras, tal como lo estamos viviendo con el conflicto bélico que actualmente ocupa la atención de todo el mundo. Por si esto fuera

*Alumno de Maestría en Ciencias Biomédicas en Inmunología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. México. ** Investigador adscrito al Laboratorio Multidisciplinario de Investigación. Área Inmunología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia:

Tte. Corb. SSN. M.C.N. Miguel Leonardo Méndez-Rodríguez

Laboratorio Multidisciplinario de Investigación. Área Inmunología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Cerrada de Palomas S/N Col. Lomas de San Isidro, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11620, México, D.F. Tel: 01(55) 5540-0759 Ext. 4. Fax: 01 (55) 5540-0759 Ext. 8.

Correo electrónico: leonardomiguel@prodigy.net.mx

Recibido: Mayo 20, 2003.

Aceptado: Mayo 30, 2003.

poco, hace algunos meses surgió una nueva enfermedad que está adquiriendo una magnitud pandémica y que se suma a la lista de aquellos padecimientos de los cuales no se vislumbra a corto plazo su control y erradicación, estamos frente a una nueva enfermedad conocida como “Síndrome Respiratorio Agudo Severo” o también llamada equivocadamente “neumonía atípica”.

Descripción clínica del síndrome respiratorio agudo severo

El síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) se ha identificado recientemente como una nueva entidad clínica y es causado por un agente infeccioso hasta hace poco desconocido.

El SRAS es una condición hasta hace poco de etiología desconocida que se ha presentado en personas de Asia, América del Norte y Europa. Esta información ha sido obtenida desde el mes de febrero del 2003 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos con la colaboración de las autoridades de salud y médicos de Hong Kong, Taiwan, Bangkok, Singapur, Reino Unido, Eslovenia y Canadá. Cabe mencionar que la información inicial era limitada debido a la poca especificidad de la definición de los casos identificados.

A partir del 21 de marzo del 2003, la mayoría de los pacientes identificados con el diagnóstico de SARS han sido adultos entre 25 y 70 años que eran aparentemente sanos, encontrándose pocos casos con sospecha de SARS entre niños menores de 15 años.¹

Inicio de la epidemia

La epidemia de SRAS se inició en Asia, la mayoría de los casos se han presentado en China y la región del Pacífico de Asia. La epidemia se ha extendido de Asia a otros continentes a través de viajes internacionales.²

Carlo Urbani, un médico de 32 años, fue el primero en identificar este padecimiento. Urbani examinó a Johnny Chen, un hombre de negocios chinoamericano, el 28 de febrero del 2003. Dos días después Chen fue hospitalizado en el hospital Francés-Vietnamita de Hanoi por sospecha de una infección aviar flu que posteriormente terminó en el síndrome respiratorio agudo severo. Urbani es conocido mundialmente como el primer oficial de la OMS en la identificación de esta enfermedad, pero desafortunadamente un mes y un día después del encuentro con Chen, el propio Urbani sucumbió por SRAS en un hospital en Bangkok. Cabe mencionar que Urbani fue una de las 80 personas, incluyendo principalmente a trabajadores de la salud infectados por Chen, que también han fallecido. Actualmente, los colegas del Dr. Urbani han decidido nombrar como “Virus Urbani” al agente causal de SRAS en memoria del médico que diagnosticó por primera vez esta enfermedad.³

En la actualidad el virus se ha expandido a más de 30 países, afectando, según el último reporte de la OMS del

día 17 de mayo, a más de 7,761 individuos, de los cuales 7,194 pertenecen a China y 205 a Singapur. A nivel mundial se reportan 623 muertes con 3,674 individuos recuperados, de los cuales 560 han muerto en China y 28 en Singapur y han resuelto la enfermedad 4,246 y 157, respectivamente.

En América, los países que han reportado casos son: Canadá con 140 enfermos, 23 muertes y 106 recuperados; Estados Unidos con 66 casos, de los cuales 34 han resuelto la enfermedad y ninguna muerte confirmada. Para Colombia y Brasil se reportan uno y dos casos, respectivamente, mismos que se han recuperado.⁴

Identificación del nuevo coronavirus

Los esfuerzos globales por entender la causa de esta enfermedad iniciaron en marzo del 2003 y se ha establecido que los nuevos casos se relacionan con el trabajador de salud de la Provincia de Guangdong, en China. Las muestras clínicas de los pacientes con diagnóstico de SRAS provenientes de Vietnam, Singapur, Tailandia, Hong Kong, Canadá y Taiwan se enviaron al Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos.

La naturaleza no específica de la presentación clínica de pacientes con SARS y la urgencia de encontrar uno o varios métodos para la identificación precisa del agente causal del SRAS han puesto en alerta a diversos centros de investigación en el mundo, los cuales han iniciado el desarrollo de metodologías para la identificación del virus causal de la enfermedad, así como para contar con técnicas específicas, sensibles y rápidas que nos permitan diagnosticarlo en etapas tempranas para poder tomar las medidas necesarias y el manejo correcto de los individuos que se vean afectados por el SRAS.

Dentro de las estrategias principales que se han empleado para estudiar e identificar al virus Urbani se cuenta con diversas pruebas que actualmente se están mejorando y que a pesar de su utilidad carecen de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, los datos obtenidos y las mencionadas pruebas han sido publicados y están disponibles para ser utilizados. Estas pruebas incluyen:

1. Determinación de anticuerpos séricos, donde se incluyen ensayos inmunoenzimáticos (EIA) e inmunofluorescencia indirecta (IFA). Cuando se han empleado ambas pruebas para la detección de anticuerpos, ambas resultan positivas, actualmente el CDC interpreta los resultados positivos para indicar una infección previa con este recién descubierto coronavirus humano. Sin embargo, algunas personas no muestran seropositividad sino hasta después de 21 días posteriores al inicio de la enfermedad; por lo tanto, un resultado negativo de la prueba puede ser considerado como tal sólo si la muestra fue tomada después del día 21 de inicio del padecimiento. Para pacientes con un resultado negativo cuyas muestras

fueron tomadas 21 o más días después del inicio de la enfermedad, se requiere la realización de una prueba adicional con el objetivo de confirmar si en verdad es negativo o positivo para el coronavirus.

2. La prueba de la reacción en cadena de la transcriptasa reversa (RT-PCR) también está disponible. Esta prueba puede detectar el ARN viral con el empleo de sondas específicas que reconocen determinados genes virales y esto se realiza en muestras clínicas de sangre, suero, esputo y secreción nasal.
3. También es posible realizar el aislamiento del nuevo coronavirus. En estas técnicas, las muestras biológicas son cocultivadas con líneas celulares bien caracterizadas (células Vero) y en estos cultivos celulares ha sido posible evidenciar la presencia y replicación del virus (Figura 1).
4. Otras de las metodologías utilizadas son la microscopía electrónica, microscopía de fluorescencia, y técnicas histológicas para identificar y estudiar al virus, así como para analizar el tejido pulmonar, el cual es el más afectado en los individuos con SRAS (Figuras 2 y 3).

Como podemos ver, el número de pruebas es limitado y su aplicación también depende de la cantidad y tipo de muestra con la que se cuente.

Por otro lado, el aislamiento del virus es la prueba más difícil y la que implica mayor tiempo además de que no puede realizarse en todos los pacientes.⁵

Descripción del coronavirus

Se sabe actualmente que el Coronavirus (orden *Nidovirales*, familia, *Coronaviridae*, género *Coronavirus*) pertenece a un grupo diverso de virus envueltos tipo ARN que causan enfermedades respiratorias y entéricas en humanos y animales.

Contiene ~30,000 nucleótidos y su genoma está dentro de los más grandes encontrados en cualquiera de los virus ARN.

Hay tres grupos de coronavirus, los grupos 1 y 2 contienen virus para mamífero, mientras que el grupo 3 contiene sólo virus de aves. Dentro de cada grupo, los coronavirus son clasificados según las distintas especies huésped por sus relaciones antigénicas y su organización genómica (Figura 4).

Los coronavirus tienen típicamente escasos huéspedes y son difíciles en los cultivos celulares. Los virus pueden causar enfermedad severa en muchos animales, y varios virus, incluyendo virus de la bronquitis infecciosa, el virus de la peritonitis infecciosa felina y el virus de la gastroenteritis infecciosa son patógenos veterinarios. Los coronavirus humanos (HCoV) se encuentran tanto en el grupo 1 (HCoV-229E) y grupo 2 (HCoV-OC43) y son responsables de ~30% de enfermedades del tracto respiratorio superior⁶ (Figura 5).

Inmunopatogénesis

Aún existe una falta de comprensión en la inmunopatogénesis de la lesión respiratoria causada por estos virus, aunque pudiera depender del efecto de los mediadores inflamatorios. Ningún estudio se ha realizado en el mecanismo de lesión pulmonar en la neumonía inducida por el coronavirus. Por otra parte, la diversidad antigénica del coronavirus capaz de causar la infección respiratoria permanece incierto. Hay varias variedades que manejan un tropismo hacia el tracto respiratorio humano, aunque la mayoría de las variedades conocidas es con antígenos relacionados con los dos coronavirus humanos principales y que son antigénicamente distintos, 229E y OC43,⁷ el coronavirus causante del SRAS es una nueva variedad.⁸

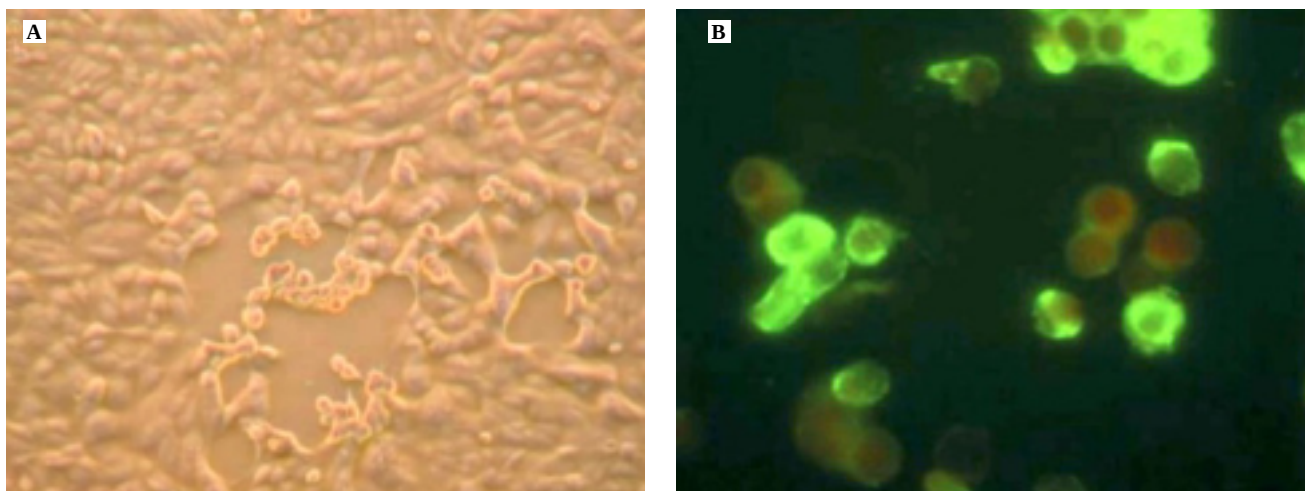


Figura 1. Células Vero E6 inoculadas con muestras de secreción orofaríngea de pacientes con SRAS. **A.** Muestra el efecto citopático del coronavirus aislado de pacientes con SRAS. **B.** Células Vero E6 infectadas que presentan reacción con el suero de un paciente donde se empleó la técnica de inmunofluorescencia indirecta. (Tomada de Ksiazek TG, et al. N Eng J Med 2003; 348: 1953-66).

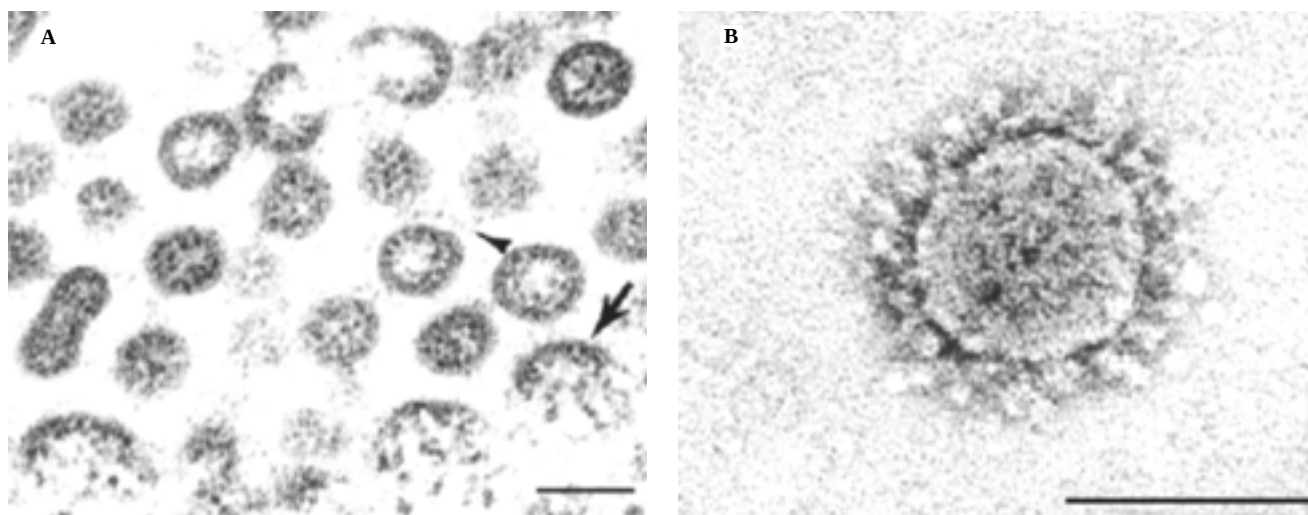


Figura 2. Características ultraestructurales del coronavirus asociado al SRAS. **A.** Muestras de un análisis de microscopía electrónica de nucleocápsides alineadas a lo largo de la membrana del retículo endoplásmico rugoso (flecha). **B.** Muestras de una partícula del coronavirus, con una estructura tipo nucleocápside interna helicoidal y proyecciones en la superficie y en la periferia de la partícula (tinción con turgato de metilamina). La barra representa 100 nm. (Tomada de Ksiazek TG, et al. N Eng J Med 2003; 348: 1953-66).

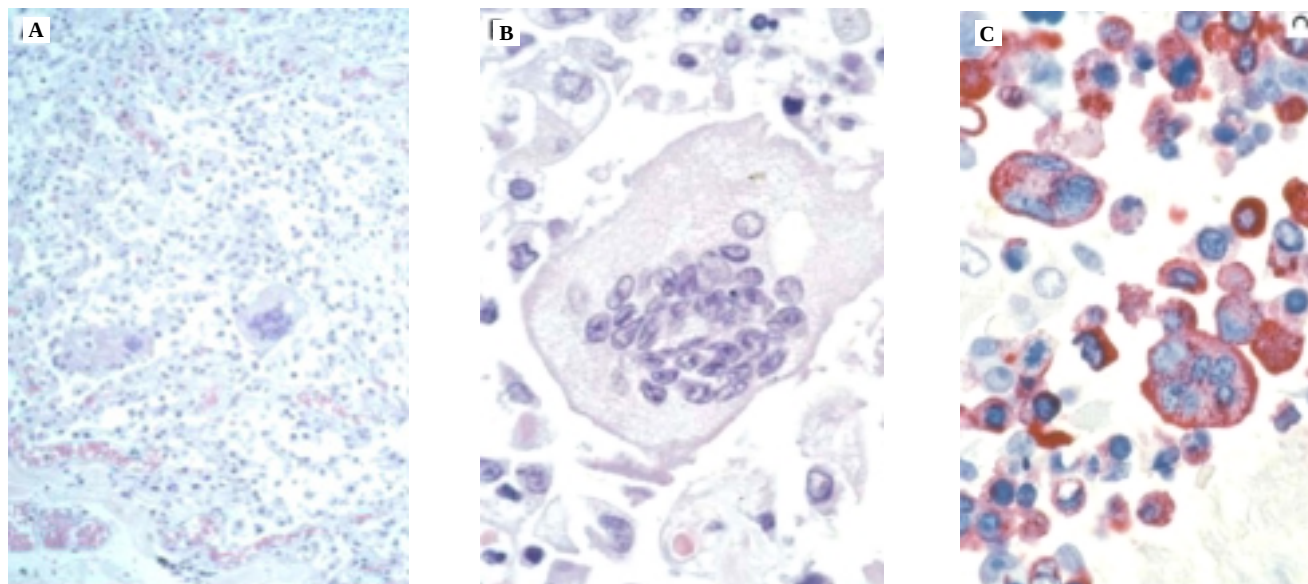


Figura 3. Evaluación histopatológica de tejido pulmonar de pacientes con SRAS. **A.** El tejido muestra el daño alveolar, abundantes macrófagos espumosos. **B.** Amplificación de células sincitiales mostrando inclusiones virales. **C.** Muestra tinción inmunohistoquímica de células infectadas con el coronavirus asociado al SRAS. (Tomada de Ksiazek TG, et al. N Eng J Med 2003; 348: 1953-66).

Cuadro clínico

El periodo de la incubación para SRAS es típicamente de dos a siete días; sin embargo, los informes aislados han hecho pensar en un periodo de la incubación de hasta 10 días. La enfermedad generalmente empieza con un pró-dromo de fiebre ($> 100.4^{\circ}\text{F}$ [$> 38.0^{\circ}\text{C}$]) y a veces está asociado con escalofríos y podría acompañarse por otros síntomas, como cefalea, malestar general y mialgias. Al inicio de la enfermedad, algunas personas tienen síntomas respiratorios leves. Típicamente, rash, datos neuro-

lógicos y gastrointestinales están ausentes; sin embargo, algunos pacientes han informado diarrea durante el periodo de pródromo febril.

Después del séptimo día, la fase respiratoria inicia con el ataque de una tos seca, no productiva o disnea que podrían acompañarse y progresar a la hipoxia. En 10% a 20% de casos, la enfermedad respiratoria es tan severa que requiere intubación y ventilación mecánica. El índice de casos fatales entre las personas con enfermedad de SRAS es aproximadamente de 4%.^{9,10}

La radiografía de tórax podría ser normal durante el pródromo febril y a lo largo del curso de la enfermedad. Sin

embargo, en una proporción sustancial de pacientes, la fase respiratoria se caracteriza por un temprano infiltrado inter-

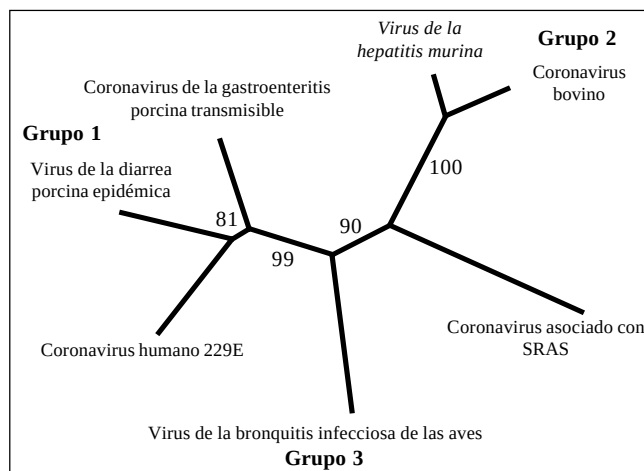


Figura 4. Clasificación de los coronavirus. (Tomada de Drosten C, et al. *www.nejm.org*) abril 10, 2003.

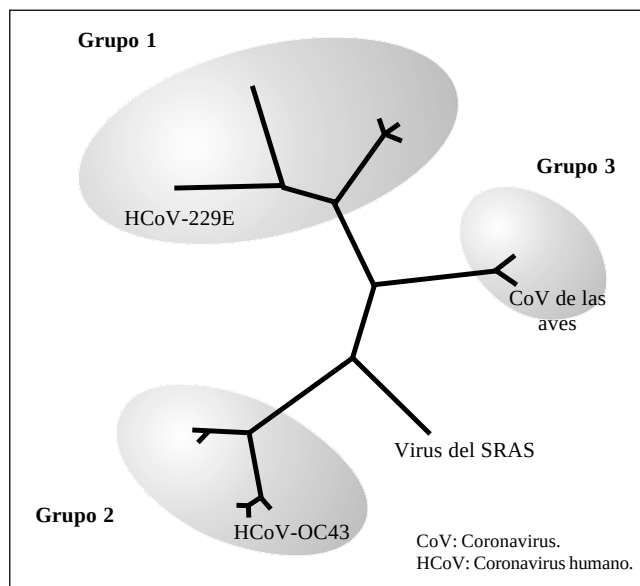


Figura 5. Clasificación de coronavirus humanos. (Tomada de <http://www.micro.msb.le.ac.uk/3035/Coronaviruses.html>).

ticial focalizado. Este infiltrado progresa hasta ser más generalizado, lleno de placas de infiltrado intersticial. Algunas radiografías de tórax de pacientes en las fases tardías de SRAS han mostrado áreas de consolidación (*Figura 6*).²

En el curso temprano de la enfermedad, la cuenta de leucocitos totales generalmente es normal o disminuida. Aproximadamente en el pico de la enfermedad respiratoria, 50% de los pacientes tienen leucopenia y trombocitopenia o cuenta de plaquetas normal-bajo (50,000-150,000/ μ L). Al inicio de la fase respiratoria, la creatinfosfoquinasa está elevada (a niveles tan altos como 3,000 IU/L) y las transaminasas hepáticas (dos a seis veces por encima de los límites superiores) están elevadas. En la mayoría de pacientes, la función renal permanece normal.

La severidad de la enfermedad podría ser muy inconsistente y abarcar desde la enfermedad leve hasta la muerte. Aunque unos contactos íntimos de pacientes con SRAS han desarrollado una enfermedad similar, la mayoría ha permanecido sin complicaciones. Algunos contactos han presentado una enfermedad leve, febril sin síntomas respiratorios, lo que hace pensar que la enfermedad no siempre podría progresar a la fase respiratoria.

Tratamiento

Los regímenes del tratamiento han incluido varios antibióticos con los que típicamente se tratan los agentes bacterianos conocidos de pulmonía atípica. En varias situaciones, la terapia ha incluido también a agentes antivirales como el oseltamivir o ribavirina. También a los pacientes se han administrado por vía oral o intravenosa esteroides en combinación con ribavirina y otros antimicrobianos.

La falta de tratamiento antiviral conocido contra el coronavirus y ante una epidemia crea un sentido de urgencia. La disponibilidad de agentes que podrían modular eventos importantes del ciclo de replicación del coronavirus, como la unión viral a las células blanco, podría tener las implicaciones terapéuticas importantes. Algunas visiones con respecto a los receptores del huésped del coronavirus humano podrían ayudar a encontrar formas de detener la unión viral. Específicamente, la metaloproteinas de unión a membra-



Figura 6. A. Radiografía de tórax de un hombre de 76 años con infiltrado intersticial en lóbulo superior derecho y bibasilar. B. Placas de infiltrado intersticial bilateral con enfermedad de aire espacio. C. Falla respiratoria progresiva con áreas de consolidación. (Tomada de Poutanen SM, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1-11).

nas celulares humanas aminopeptidasa N (CD13), es el receptor para coronavirus 229E (pero no para el OC43),¹⁰ la aminopeptidasa N también es un receptor para coronavirus enteropatógenos TGEV,¹¹ lo que indica algún grado de promiscuidad de ligando-receptor. Esta glicoproteína de superficie celular se expresa en muchos tejidos humanos, incluso los pulmones. Es más, la aminopeptidasa N es muy expresada en las células inmunes y en el endotelio vascular activado de sitios de inflamación,¹² que proporciona un sitio potencial de entrada. Los inhibidores potentes y selectivos de este receptor como el Ubenimex.¹ pueden ser una alternativa. Ubenimex se ha usado como un agente oral con toxicidad limitada en los pacientes con cáncer. También, este fármaco tiene efectos inmunomoduladores que podrían atenuar lesiones pulmonares inducidas por virus.¹²

Dado que los coronavirus son los patógenos, o copatógenos importantes, en el SRAS, el bloqueo de la aminopeptidasa N con Ubenimex o con anticuerpos monoclonales debe explorarse como una medida profiláctica en los grupos de alto riesgo, como trabajadores de la salud u otros individuos con contacto estrecho con los pacientes infectados. Adicionalmente, debe darse la consideración por la terapia del Ubenimex preventiva a viajeros que vuelven del sudeste de Asia, donde se desarrolla el SRAS.¹³

Actualmente, algunos médicos de Hong Kong han conseguido buenos resultados entre pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) al utilizar un protocolo de tratamiento que incluye antibióticos, ribavirina y metilprednisolona.

La Dra. Loletta Kit-Ting So explicó: “Los desenlaces clínicos favorables de nuestros pacientes no sólo dependen del protocolo de tratamiento en sí mismo, sino también en la adecuación del momento de iniciación de la terapia combinada”.

El protocolo propuesto incluye una dosis diaria única de 500 mg de levofloxacina, y, en pacientes menores de 18 años de edad, embarazadas o que puedan sufrir tuberculosis, este fármaco se sustituye por dos dosis diarias de 500 mg de claritromicina más 375 mg de amoxicilina y ácido clavulánico tres veces al día.

El tratamiento estándar con corticoesteroides se inicia con una dosis de 1 mg/kg de metilprednisolona tres veces al día durante cinco días, que luego se ajusta a la baja durante los siguientes 16 días. Sin embargo, si la enfermedad empeora o continúa la linfopenia, se puede optar por un tratamiento de una dosis de 500 mg de metilprednisolona dos veces al día durante dos días seguido de un reinicio del tratamiento estándar de 21 días con corticoesteroides.

Se administran dosis de 400 mg de ribavirina tres veces al día por vía intravenosa durante al menos tres días o hasta que la enfermedad se estabilice, y luego se cambiaba a una dosis oral de 1,200 mg dos veces al día.

Hasta el momento se han tratado a más de 50 pacientes con este protocolo y ningún paciente ha muerto debido a una insuficiencia respiratoria causada por el SRAS; alre-

dedor de 70% de los pacientes se han recuperado y han recibido alta hospitalaria, 27% están recibiendo tratamiento y se encuentran en situación estable y tres pacientes necesitan ventilación asistida en la unidad de cuidados médicos intensivos.

La Dra. So comenta que a pesar de que algunos estudios previos han informado de efectos antivirales e inmunomoduladores de las fluoroquinolonas, continúa sin determinarse si la levofloxacina ha contribuido a la eficacia de este protocolo de tratamiento.

Los médicos creen que una cuidadosa elección del momento de administración y de la dosis de ribavirina y, lo que es más importante, de los corticoesteroides, podría constituir la razón principal para los alentadores desenlaces clínicos.

Dado que este protocolo de tratamiento no ha incurrido en ningún efecto secundario importante, se recomienda para todos los pacientes con SRAS como tratamiento de primera línea, a no ser que existan contraindicaciones específicas y que se reserven otras formas de tratamiento como segunda línea.¹⁴

En la actualidad, el régimen del tratamiento más eficaz es desconocido.

Con todo lo anterior nos damos cuenta que estamos ante una enfermedad que sigue y seguirá cobrando más vidas en todo el mundo, aunque las autoridades de salud de una gran cantidad de países están realizando grandes esfuerzos para controlar la propagación del virus y de encontrar a corto plazo una vacuna para atacar a dicho virus, las expectativas son verdaderamente desalentadoras, ya que se estima que el virus tiene una capacidad sorprendente de diseminación y es altamente contagioso, además de que puede resistir por varias horas en el ambiente sobre los objetos contaminados, y se estima que por lo menos tendrá que pasar un año para poder contar con la tan necesaria vacuna. Así, pues, lo que corresponde al personal de salud, médicos, enfermeras, personal del laboratorio, entre otros, es estar informados acerca de este peligroso virus, de las características de la enfermedad, pero sobre todo conocer las medias de prevención, manejo y control de pacientes con SRAS, que de presentarse algún caso en nuestro país podamos hacer frente a lo que podríamos llamar: “La Epidemia del Siglo XXI”.

Referencias

1. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 81-3.
2. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. N Engl J Med 2003; 348: 1-11.
3. Oransky I, Carlo Urbani Lancet 2003; 26(4): 361.
4. Reporte de la OMS <http://www.who.int/csr/en/index.html>
5. Fact sheet for clinicians: interpreting SARS test results from CDC. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. April 9, 2003
6. Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J. Microbial threats to health: emergence, detection and response. Washington, D.C.: National Academic Press; 2003.
7. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003 (Published online April 10).

8. McIntosh K. Coronaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
9. Clark TA, Park B. EIS officers CDC. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. World Health Organization. Geneva, Switzerland. In: Immunization and respiratory infections Div. Centre for Infectious Disease Prevention and Control. Health Canada, Ottawa, Canada: MMWR website March 21, 2003, <http://www.cdc.gov/mmwr>.
10. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. Nature 1992; 357: 420-2.
11. Delmas B, Gelfi J, L'Haridon R, et al. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. Nature 1992; 357: 417-20.
12. Pasqualini R, Koivunen E, Kain R, et al. CD13 is an angiogenesis regulator and functions a receptor for peptides that target tumor vasculature. Cancer Res 2000; 60: 722-7.
13. Kontoyiannis PD, Pasqualini R, Arap W. Aminopeptidase N inhibitors and SARS. Lancet 2003; 361: 9368.
14. So Liky, Lian ACW, Yan LCY, Cheung TMT, Poon E, Yung RMH, Yuen KY. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361: 936-9; 1615-47.