

# SARS-CoV-2 en andere coronavirussen bij mens en dier

Nam Nam Cheung, Emmely Treffers, Eric Snijder, Louis Kroes

## Samenvatting

Sinds de in december 2019 begonnen SARS-CoV-2-uitbraak, die resulteerde in een wereldwijde pandemie, zijn coronavirussen niet meer weg te denken uit ons dagelijkse leven. COVID-19 overheerst de internationale media en de virologische wetenschappelijke (en niet-wetenschappelijke) literatuur vanwege de grote impact op medisch, maatschappelijk en economisch gebied.

Minder bekend is dat coronavirusinfecties al veel langer de gezondheid van zowel mens als dier bedreigen. Vooral in de veterinaire wereld zijn deze infecties berucht vanwege een potentieel ernstig ziektebeloop en hoge mortaliteit.

In dit overzichtsartikel presenteren wij een breder perspectief op coronavirussen. Kennis van de grote diversiteit van deze virussen, zowel qua gastheren als klinisch ziektebeeld, verschaft meer inzicht in de oorsprong van de huidige uitbraak en de kans op herhaling.

## Abstract

The SARS-CoV-2 outbreak that started in December 2019 has led to a worldwide pandemic. Since then, coronaviruses have dominated our daily lives. COVID-19 is the leading international news item and the subject of most of the scientific (and non-scientific) virological literature, due to its enormous impact on healthcare, society and world economy.

Less known is the fact that coronavirus infections have been a threat to both human and animal health already for a long time. This is especially true in veterinary medicine, where these infections are notorious for their potential to cause morbidity and mortality.

In this review, we will shed a broader light on the coronaviruses. Our current understanding of the large diversity of these viruses, with regard to their hosts as well as their clinical presentations,

increases insight into the origin of the current outbreak and the risk of recurrence.

## Introductie

Coronavirussen (CoV) zijn positief-strengige RNA-virussen die samen met de *Letovirinae* behoren tot de *Coronaviridae*-familie in de orde van *Nidovirales*. Het bolvormige CoV-virion met een diameter van ongeveer 100 nm heeft een lipide envelop met daarin de virale membraaneiwitten. Een van deze eiwitten, het spike-eiwit, vormt trimeren die rondom uit het membraan steken. Hierdoor lijkt het virion, onder een elektronenmicroscop, een kroon te hebben (Latijn: *corona*), waaraan het zijn naam te danken heeft.[1]

Het CoV-genoom van 26 tot 34 kilobasen is een van de grootste binnen de RNA-virussen.[2] Het 5'-gelegen 2/3 deel van het genoom codeert voor twee polyproteïnes die door virale proteases in vijftien of zestien niet-structurele eiwitten worden geknipt, die onder meer zorgen voor virale genoomrePLICATIE en -EXPRESSIE. Het laatste deel van het genoom codeert voor vier of vijf (in het geval van beta-CoV subgenus *Embecovirus*) structurele eiwitten die het genoom verpakken en beschermen, helpen bij het verlaten van de gastheercel en infectie van de volgende cel mogelijk maken. Verder zijn er, afhankelijk van het virus, nog één tot negen 'accessoire eiwitten' die mogelijk een rol spelen in immuniteit en pathogenese.[1]

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Medische Microbiologie, Leiden, dr. N.N. Cheung, arts-microbioloog in opleiding, dr. E.E. Treffers, senior onderzoeker moleculaire virologie, prof. dr. E.J. Snijder, hoogleraar moleculaire virologie, prof. dr. A.C.M. Kroes, arts-microbioloog, hoogleraar klinische virologie. Correspondentieadres: dr. N.N. Cheung (n.n.cheung@lumc.nl).

Er zijn vier humane coronavirussen (HCoV-OC43, -229E, -NL63, en -HKU1) beschreven die al langer bij de mens voorkomen, vermoedelijk na overdracht vanuit de dierenwereld. CoV kennen namelijk vele dierlijke reservoirs en de recentere uitbraken van SARS-CoV (2002-2003), MERS-CoV (sinds 2012), en SARS-CoV-2 (sinds 2019) zijn terug te voeren op zoönotische overdracht.

Hoewel deze laatste drie virussen primair respiratoire klachten veroorzaken, uiten CoV-infecties bij dieren zich met verschillende symptomen, waarbij ook vaak gastro-intestinale beelden voorkomen.

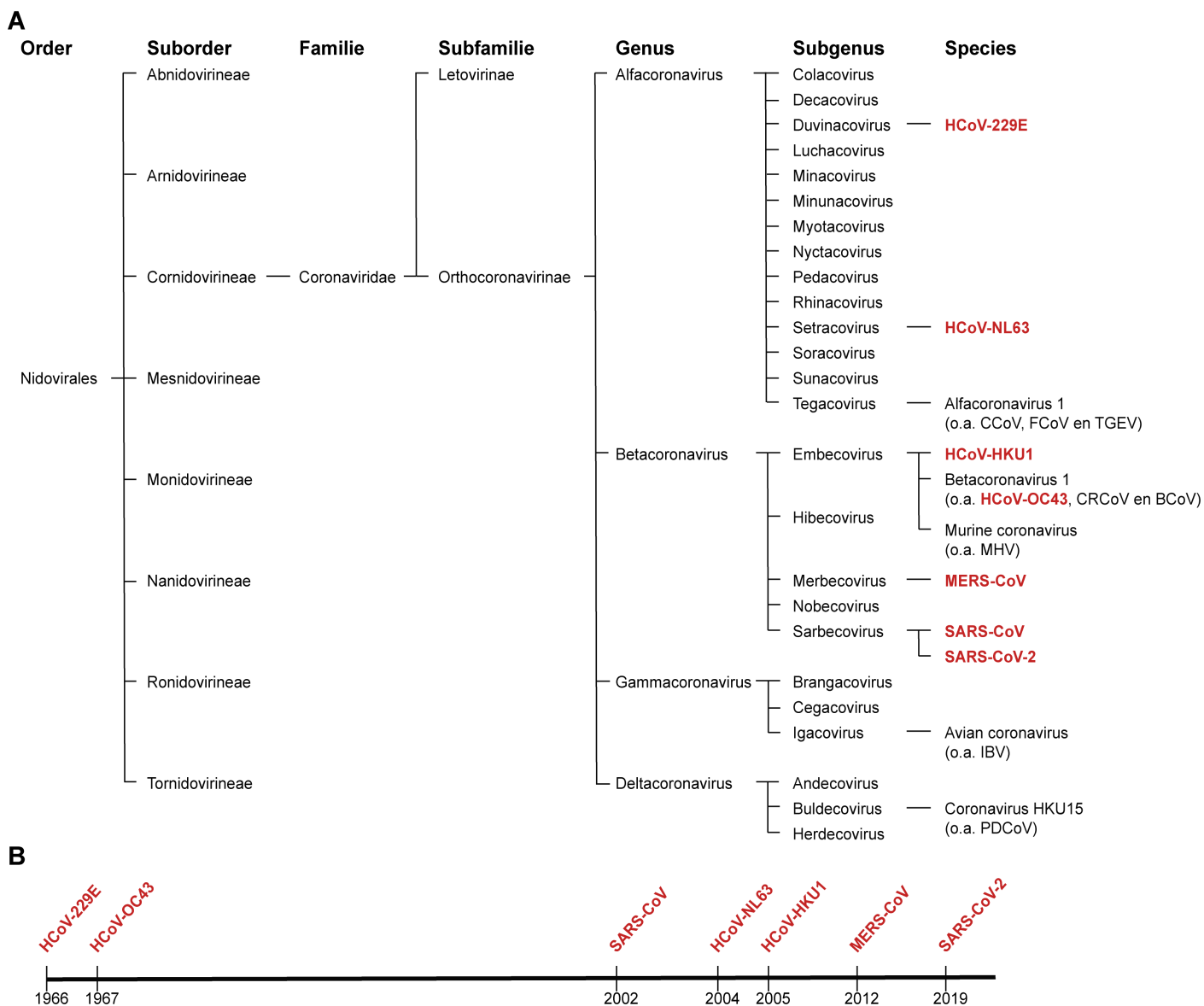
## Taxonomie

Er geldt een fylogenetische onderverdeling van CoV in vier genera (figuur 1) [3,4]:

- 1) alfa-CoV, waartoe HCoV-229E, HCoV-NL63 en een flink aantal non-humane pathogenen behoren;
- 2) beta-CoV waartoe de meest klinisch relevante

**Figuur 1.** Taxonomie van de coronavirussen (CoV) en tijdlijn

A) Classificatie van de orde van *Nidovirales* toegespitst op HCoV, CoV met bekende zoönotische transmissie en enkele relevante pathogene coronavirussen voor dieren. B) Tijdlijn van ontdekkingen van de klinisch relevante coronavirussen voor de mens.



virussen behoren met HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, SARS-CoV-2 en MERS-CoV;

3) gamma-CoV, waaronder het infectieuze bronchitisvirus bij kippen;

4) delta-CoV, waaronder het porcine deltacoronavirus (PDCoV), dat in 2012 in Hong Kong opdook en sindsdien wereldwijd uitbraken van gastro-intestinale ziekte veroorzaakt bij varkens.

Over het algemeen geldt dat de alfa- en beta-CoV zoogdieren infecteren, terwijl gamma- en delta-CoV vooral voorkomen bij vogels en zeezoogdieren; in deze laatste twee genera zijn geen humane CoV bekend.

## Coronavirusinfecties bij dieren

Bij sommige diersoorten, zoals vleermuizen, komt veelal asymptomatisch dragerschap van CoV voor. Bij andere diersoorten kunnen CoV juist diverse ziektebeelden veroorzaken met hoge mortaliteit. Ter illustratie worden hier enkele bekende, in veterinaire kring vaak beruchte, non-humane CoV kort besproken.

*Canine Coronavirus, Feline Coronavirus (CCoV, FCoV; alfa-CoV) en Canine Respiratory Coronavirus (CRCoV; beta-CoV)*

Menig huisdierbezitter zal bekend zijn met deze virale infecties bij honden en katten. Bij katten staan vooral enterale klachten op de voorgrond, waarbij binnen de groep FCoV een onderverdeling gemaakt kan worden in Feline Enteric Coronavirus (FECV) en Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV) die, respectievelijk, zorgen voor milde enterale klachten of peritonitis gepaard met een hoge mortaliteit.[4] Bij honden presenteert een CCoV-infectie zich met enterale klachten, terwijl CRCoV voor een respiratoir ziektebeeld zorgt.[4]

*Transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV; alfa-CoV)*

TGEV veroorzaakt acute gastro-enteritis bij varkens met een hoge mortaliteit bij jonge biggen, wat vooral problemen veroorzaakt bij varkenshouderijen.[4]

*Mouse Hepatitis Virus (MHV; beta-CoV)*

Van MHV zijn veel verschillende virusstammen bekend die uiteenlopende ziektebeelden veroorzaken bij muizen, variërend van respiratoir, gastro-intestinaal en tot in een uitzonderlijk geval neurologisch met progressieve demyeliserende

encefalitis.[5] Infecties zijn meestal asymptomatisch bij volwassen dieren maar een hoge mortaliteit bij jonge muizen komt voor en is een veelgerapporteerd probleem in proefdiercentra.

*Infectious Bronchitis Virus (IBV; gamma-CoV)*

IBV is een belangrijke verwekker van respiratoire infecties bij kippen. Bij jonge dieren kan de mortaliteit hoog zijn, wat grote problemen in de pluimveehouderij veroorzaakt.[4]

*Bovine Coronavirus (BCoV; beta-CoV)*

BCoV is een belangrijke verwekker van enteritis bij runderen, maar kan ook respiratoire klachten veroorzaken.[4] Opvallend is dat BCoV genetisch sterk verwant is aan HCoV-OC43, wat een relatief recente transmissie en doorbreking van de speciesbarrière zou kunnen suggereren vanuit rund op mens.

## Coronavirusinfecties bij mensen

De vier HCoV en drie zoönotische CoV die relevante infecties kunnen veroorzaken bij de mens worden hier besproken in volgorde van ontdekking.

*HCoV-229E en HCoV-OC43*

HCoV-229E en HCoV-OC43 werden in de jaren 60 geïsoleerd uit klinisch materiaal afkomstig van patiënten met verkoudheidsklachten.[6,7] Na passage op cellijnen werd het virus toegediend aan gezonde vrijwilligers die vervolgens ook klachten aan de bovenste luchtwegen ontwikkelden. Zowel HCoV-229E als HCoV-OC43 zijn wereldwijd verspreid en kennen een jaarlijkse epidemiologische verheffing gedurende het winterseizoen. Deze virussen veroorzaken voornamelijk verkoudheidsklachten zonder evidente complicaties.

*SARS-CoV*

Het Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-coronavirus werd voor het eerst aangetroffen in november 2002 in Guangdong, een provincie in het zuiden van China. De uitbraak verspreidde zich vervolgens snel via Hong Kong naar Zuidoost Azië, Noord-Amerika en verschillende locaties in de rest van de wereld.

Dit virus onderscheidde zich van de bekende HCoV-soorten doordat infecties gepaard gingen met een hogere pathogeniteit en mortaliteit. De zoönotische bron van SARS-CoV is waarschijnlijk de hoefijzerneusvleermuis met als mogelijke

tussengastheer de civetkat of wasbeerhond.[8] Op enkele laboratoriumgerelateerde incidenten is transmissie niet meer beschreven sinds juli 2003. Deze epidemie telde meer dan 8.000 patiënten met een officiële diagnose, van wie er ruim 750 zijn overleden.[9]

#### *HCoV-NL63 en HCoV-HKU1*

Twee Nederlandse onderzoeksgroepen beschreven in 2004 kort na elkaar de ontdekking van HCoV-NL63.[10,11] Het virus werd geïsoleerd uit monsters afkomstig van neonaten met respiratoire klachten, en veroorzaakte vooral luchtweginfecties bij jonge kinderen, ouderen en immuungecompromitteerden. Bij kinderen is daarnaast een associatie met laryngotracheïtis (kroep) beschreven.[10]

In 2005 werd in Hong Kong HCoV-HKU1 geïsoleerd uit luchtwegmateriaal van een volwassene met respiratoire klachten.[12] Infectie met dit virus kent over het algemeen een mild beloop, al is een verhoogde associatie met koortsstuiptjes beschreven.[13]

#### *MERS-CoV*

MERS-CoV werd in 2012 voor het eerst aangetroffen bij een patiënt in Saoedi-Arabië die overleed aan een acute pneumonie.[14] Het virus is afkomstig van dromedarissen, die in hoge mate seropositief bleken te zijn voor dit virus. Het is aannemelijk dat het virus ook voor 2012 al op mensen is overgedragen en ook nu komt incidentele transmissie vanuit dromedarissen nog steeds voor. Door de lage  $R_0$  bij de mens (ruim onder de 1) leidt dit doorgaans slechts tot kleine aantallen besmettingen in huishoudens of ziekenhuizen, vooral in Saoedi-Arabië. Internationale verspreiding is tot op heden beperkt gebleven tot het Midden-Oosten met incidentele reisgerelateerde gevallen in andere delen van de wereld, gevolgd door beperkte mens-op-mens-transmissie. In Zuid-Korea vond in 2015 een opvallend grote MERS-CoV-uitbraak plaats vanuit een importgeval uit Saoedi-Arabië, waarbij 38 van de 186 patiënten zijn overleden.[15] Recent is een uitvoerig overzichtartikel verschenen over MERS-CoV.[16]

#### *SARS-CoV-2*

De huidige SARS-CoV-2 uitbraak begon waarschijnlijk in het najaar van 2019 in de stad

Wuhan in het zuiden van China, waarna het zich in enkele maanden tijd tot een wereldwijde pandemie ontwikkelde met grote maatschappelijke ontwrichting tot gevolg. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), zoals de ziekte veroorzaakt door dit virus wordt genoemd, kent in juni 2020 bijna 7 miljoen officieel bevestigde gevallen en meer dan 400.000 overleden patiënten.[17]

Het virus is nauw verwant (bijna 80 procent genetisch identiek) aan SARS-CoV uit 2003 en daarom geclassificeerd binnen dezelfde virussoort. Zoönotische overdracht vanuit vleermuizen is het meest waarschijnlijk aangezien de meest verwante virussen zijn geïdentificeerd in deze diersoort.[18]. Een rol van een tussengastheer is waarschijnlijk, maar hierover bestaat nog onduidelijkheid. Bij schubdieren (pangolins) zijn CoV gevonden die vrij sterk op SARS-CoV-2 lijken. Het niveau van verwantschap tussen deze virussen maakt het echter onwaarschijnlijk dat het schubdier werkelijk als tussengastheer heeft gefungeerd.[19] Overigens zijn inmiddels ook meerdere gevallen bekend waarbij dieren door met SARS-CoV-2 geïnfecteerde mensen lijken te zijn besmet, onder meer katachtigen en nertsen (in Noord-Brabant).

#### **Klinische verschijnselen bij de mens**

Bij immunocompetenten zullen infecties met de vier 'gevestigde' HCoV hooguit leiden tot een meer of minder ernstige verkoudheid met eventueel koorts. Zoönotische CoV-infecties kunnen bij de mens echter zorgen voor een pneumonie, al dan niet leidend tot het *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), shock en sterfte. Tijdens de huidige pandemie is vooral opvallend dat patiënten relatief laat in het beloop, rond een week na presentatie van klachten, acuut achteruit kunnen gaan met een ARDS-beeld, veroorzaakt door een buitensporige ontstekingsreactie die gepaard gaat met een cytokinestorm.[20] In dit kader blijkt er hypercoagulabiliteit te ontstaan met klinische gevolgen, zoals trombo-embolie en diffuse intravasale stolling.[21] Het percentage ziekenhuisbehoefte patiënten bij SARS-CoV-2-infecties wordt geschat op 0,05 procent bij een leeftijd tussen 10 en 19 jaar, maar neemt toe tot maximaal 18 procent bij een leeftijd vanaf 80 jaar. De mortaliteit in de totale populatie wordt tussen 1 en 2 procent geschat.[22] Ter vergelijking, de mortaliteit van met diagnostiek

bevestigde SARS-CoV- en MERS-CoV-infecties liggen aanzienlijk hoger, met respectievelijk ongeveer 10 procent en 30 procent.

Gastro-intestinale klachten en systemische complicaties in de vorm van leukopenie, trombocytopenie en lymfopenie worden beschreven bij een gedeelte van de patiënten met een SARS-CoV-, MERS-CoV- of SARS-CoV-2-infectie. Daarnaast is opvallend dat acuut nierfalen vaker als complicatie lijkt op te treden bij patiënten met een MERS-CoV-infectie.[20]

Bij SARS-CoV-2 wordt soms het verlies van reukzin (hyposmie/anosmie) en/of smaakzin (dysgeusie) beschreven als het enige symptoom van infectie. Andere neurologische verschijnselen zijn onder andere hoofdpijn en duizeligheid, maar ook epilepsie, acuut cerebrovasculaire ziekte en aantasting van de hersenstam, wat mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van ARDS.[23]

Diversiteit van de symptomen bij infectie kunnen mogelijk deels verklaard worden door variaties in herkenning van en binding aan de door CoV gebruikte cellulaire receptoren. SARS-CoV en SARS-CoV-2 maken gebruik van de ACE2-receptor, die onder andere tot expressie komt op alveolaire epitheelcellen en enterocyten.[24] MERS-CoV maakt gebruik van dipeptidylpeptidase-4 (DPP4; CD26) dat vooral aanwezig is op bronchiale epitheelcellen.[25]

## Transmissie van SARS-CoV-2

Algemene transmissieroutes voor respiratoire virussen zijn ook van toepassing op respiratoire infecties door CoV bij de mens; specifieke informatie over transmissieroutes voor de verschillende virussen is er echter beperkt. Hier beschrijven we specifiek voor SARS-CoV-2 meer details.

De transmissie van mens naar mens van SARS-CoV-2 gaat via druppels (gefaciliteerd door niezen en hoesten) met mogelijk een aanvullende rol van aerosolen (zoals gevormd bij aerosolvormende handelingen in zorginstellingen). In de bovenste luchtwegen wordt de hoogste virusconcentratie vooral in de eerste dagen na infectie bereikt.[26,27] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat in deze periode grote hoeveelheden virus in het speeksel gedetecteerd kunnen worden.[28] Dit kan deels de gerapporteerde transmissies in de pre- en/of asymptomatische fase verklaren.[29] Het precieze aandeel van overdracht bij daadwerkelijk volledige afwezigheid van symptomen is nog onduidelijk.

Hoewel SARS-CoV-2-RNA soms detecteerbaar is in bijvoorbeeld feces en plasma, is het nog onduidelijk in hoeverre deze materialen daadwerkelijk infectieus zijn en wat de effectiviteit van deze transmissieroutes (bijvoorbeeld feco-oraal) zou zijn. Hetzelfde geldt voor transmissie via besmette oppervlakten en voorwerpen. Afhankelijk van de omgevingscondities zijn infectieuze SARS-CoV-2-partikels buiten het lichaam enige tijd stabiel.[30] Transmissie na uitscheiding van het virus in de omgeving van een patiënt is daarom een theoretische mogelijkheid.

## Diagnostiek van SARS-CoV-2

### Directe diagnostiek

Moleculaire detectie van het virale RNA in patiëntmateriaal is de gouden standaard voor diagnostiek. Dit gebeurt routinematig door het toepassen van (real-time) reverse-transcriptase (RT)-qPCR op monsters uit de bovenste luchtwegen, zoals een uitstrijk van de naso- of orofarynx.

Voor SARS-CoV-2 is gebleken dat het virus bij een infectie die langer dan één week bestaat, minder frequent in de bovenste luchtwegen kan worden aangetoond. In dergelijke gevallen zou materiaal uit de onderste luchtwegen, zoals een sputum van goede kwaliteit of een bronchoalveolaire lavage, de voorkeur kunnen hebben voor het vaststellen van infectie. Het virus kan ook in andere lichaamsmaterialen gedetecteerd worden, zoals feces en plasma. Langdurige uitscheiding van het virus in feces kan vooral relevant zijn bij patiënten met een langer bestaand ziektebeeld waarbij de diagnose niet gesteld kan worden op luchtwegmateriaal.[31]

### Indirecte diagnostiek

Serologische testen spelen vooral bij een langdurige epidemie of pandemie een belangrijke rol in de klinische diagnostiek waarbij ze ondersteuning kunnen bieden bij een negatieve PCR-uitslag van een langer bestaande infectie en/of bij het vaststellen van (asymptomatisch) doorgemaakte infecties.[22] Onderzoek naar de beste technieken en mogelijke toepassingen van het gebruik van antistof testen op serum of antigeentesten op luchtwegmateriaal is op dit moment in volle gang. Serologische diagnostiek zal bijdragen aan een groter epidemiologisch inzicht in het verloop van de pandemie. Verder kan serologie inzicht verschaffen in het klinisch spectrum van doorgemaakte infecties binnen de bevolking.

Ook het radiologisch vaststellen van typische kenmerken van pneumonie, vooral op basis van een CT-scan, kan eveneens tot de indirecte diagnostiek gerekend worden.[32] Deze benadering kan, ondanks zijn aspecifieke karakter voor CoV-infecties, een nuttige aanvulling zijn op de microbiologische diagnostiek, vooral in de situatie dat de lagere luchtweginfectie de gevoeligheid van virusdetectie in de bovenste luchtwegen verlaagt.

#### *Therapie en preventie van SARS-CoV-2*

Er zijn tot op heden geen geregistreerde medicijnen of vaccins beschikbaar voor de behandeling of preventie van COVID-19. Bij patiënten met een ernstige infectie is vooral een ondersteunende therapie van toepassing. Als aanvulling hierop kan op dit moment in Nederland alleen bij specifieke patiëntenpopulaties via compassionate use in studieverband remdesivir, een nucleosideanaloog, worden toegediend. Tot op heden zijn studieresultaten over de klinische effectiviteit van dit middel nog niet volledig eenduidig. Een recente interim-analyse van een grote Amerikaanse studie zou tonen dat de behandelgroep geassocieerd is met sneller klinisch herstel.[33] Effectiviteit *in-vivo* van antivirale therapie is eerder beschreven in een dierenstudie, waarbij katten geïnfecteerd met FIPV werden behandeld met een proteaseremmer.[34]

Chloroquine en de minder toxische variant hydroxychloroquine, normaliter vooral toegepast respectievelijk bij profylaxe en behandeling van malaria en reumatische aandoeningen, zijn middelen waarbij *in-vitro* effectiviteit tegen CoV is beschreven. Het gebruik van deze middelen *in-vivo* voor de behandeling van COVID-19 wordt inmiddels echter ontraden wegens consistent onbewezen effectiviteit in klinische studies in combinatie met evidente cardiotoxiciteit (verlenging van QT-tijd).[35]

Vaccins worden momenteel langs meerdere klassieke en innovatieve wegen ontwikkeld, gedeeltelijk met enkele succesvolle veterinaire CoV-vaccins als voorbeeld, zoals het sinds de jaren 90 commercieel beschikbare TGEV-vaccin voor varkens.[36] Hoewel het onderzoek op een enorme schaal plaatsvindt, met een honderdtal vaccinkandidaten, blijft het moeilijk te voorspellen of en wanneer er een werkzaam en veilig vaccin beschikbaar komt dat een rol zal kunnen spelen in het terugdringen van de pandemie.[37]

Op basis van klinische rapportages zijn er

aanwijzingen dat toediening van convalescent plasma met neutraliserende antistoffen effectief kan zijn voor het klaren van de virusconcentratie bij ernstig zieke patiënten.[38,39] Klinische studies op dit gebied zijn momenteel wereldwijd volop gaande (zoals in Nederland de CONCOVID-studie).

Over de mate en duur van beschermende immuniteit na een doorgemaakte infectie wordt op dit moment nog uitgebreid gespeculeerd. Een zekere vorm van bescherming na een recente infectie met dezelfde virusstam ligt voor de hand. Op dit moment is er nog onduidelijkheid over, onder andere, de te verwachten antistoftiter na symptomatische versus asymptomatische infectie, hoe lang deze antistoffen persisteren en de minimaal benodigde titer voor bescherming. Recente aanwijzingen voor een T-celgemedieerde afweer tegen SARS-CoV-2 bieden inzicht in potentiële langdurige cellulaire immuniteit, die relevant zou kunnen zijn voor vaccinontwikkeling.[40] Daarbij dient bedacht te worden dat het gaat om een slijmvliesinfectie, waarbij in de pathogenese een viremische fase geen gegeven is. Dit stelt hoge eisen aan de opgewekte lokale immuniteit tegen deze infectie.

#### **Conclusie**

Sinds de ontdekking van humane coronavirussen in de jaren 60 kennen wij deze bij de mens vooral als een seizoensgebonden verwekker van milde verkoudheidsklachten. Hier kwam drastisch verandering in aan het begin van de 21e eeuw met het opduiken in de menselijke populatie van eerst SARS-CoV in 2002, daarna MERS-CoV in 2012, gevolgd door de huidige SARS-CoV-2-uitbraak in 2019.

Een wereldwijde inspanning van ongekeerde omvang is momenteel gericht op onderzoek naar de verschillende facetten van SARS-CoV-2 en de infectieziekte die het veroorzaakt. Vooral nieuwe ontwikkelingen op het gebied van antivirale middelen en vaccins, naast serologisch onderzoek naar (groeps-)immuniteit na doorgemaakte infecties, zullen een belangrijke rol spelen in de volgende fase van de pandemie. Wat op dit moment in ieder geval duidelijk is, is dat de wereld nog lange tijd in de ban van COVID-19 zal blijven.

## Referenties

1. Perlman S, Gallagher T, Snijder EJ. *Nidoviruses*. 2008: ASM Press.
2. Saberi A, et al. A planarian nidovirus expands the limits of RNA genome size. *PLoS Pathog*. 2018;14:e1007314.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses. Positive Sense RNA Viruses; Nidovirales. 18-05-2020; Available from: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/219/nidovirale](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/219/nidovirale).
4. Schmidt A, Wolff MH, Weber O. Coronaviruses with Special Emphasis on First Insights Concerning SARS. *Coronavirus infections in veterinary medicine*. 2005, Birkhäuser Basel.
5. Bergmann CC, Lane TE, Stohman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nature reviews. Microbiol*. 2006;4:121-32.
6. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:190-3.
7. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965;1:1467-70.
8. Lau SK, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:14040-5.
9. Peiris JS, et al. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:2431-41.
10. Van der Hoek L, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10:368-73.
11. Fouchier RA, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6212-6.
12. Woo PC, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884-95.
13. Lau SK, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2063-71.
14. Zaki AM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012. 367:1814-20.
15. Kim KH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect*. 2017;95:207-13.
16. Memish ZA, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2020. 395:1063-77.
17. World Health Organization. Coronavirus disease. (COVID-2019) situation reports. [08-06-2020]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
18. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579:270-3.
19. Liu P, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)? *bioRxiv*. 2020:2020.02.18.954628.
20. Petrosillo N, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
21. Spiezia L, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
22. Verity R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:669-77.
23. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5.
24. Hamming I, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7.
25. Lu G, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013;500:227-31.
26. He X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med*. 2020;26:672-5.
27. Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Eng J Med*. 2020;382:1177-9.
28. To KK, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;5:565-74.
29. Arons MM, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Eng J Med*. 2020;382:2081-90.
30. Chin AWH, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*. 2020;1:e10.
31. Zhang W, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386-9.
32. Zhou S, et al. Imaging features and evolution on CT in 100 COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020:1-9.
33. National Institutes of Health. NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. 2020 18-05-2020; Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
34. Kim Y, et al. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS pathogens*. 2016;12:e1005531-e1005531.
35. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857.
36. Gerdtz V, Zakhartchouk A. Vaccines for porcine epidemic diarrhea virus and other swine coronaviruses. *Vet Microbiol*. 2017;206:45-51.
37. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020;52:583-9.
38. Duan K, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9490-6.
39. Shen C, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323:1582-9.
40. Grifoni A, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30610-3.