

Praca pogładowa

Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV (COVID-19)

Novel human coronaviruses – SARS-CoV, MERS-CoV and 2019-nCoV (COVID-19)

✉ **Andrzej Szkaradkiewicz**

Instytut Zdrowia i Kultury Fizycznej PWSZ im. J. A. Komeńskiego w Lesznie

✉ Andrzej Szkaradkiewicz: Instytut Zdrowia i Kultury Fizycznej PWSZ im. J. A. Komeńskiego w Lesznie, ul. Adama Mickiewicza 5, 64-100 Leszno, szkaradkiewicz@poczta.onet.pl

Wpłynęło: \ Zaakceptowano: \ Opublikowano on-line: 18.03.2020

Cytowanie: Szkaradkiewicz A. Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i COVID-19 (2019-nCoV).

Zakażenia XXI wieku 2020;3(1):1– doi:10.31350/zakazenia/2020/1/Z2020001

Streszczenie:

Koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV), koronawirus środkowo-wschodniego zespołu oddechowego (MERS-CoV) i ostatnio wykryty koronawirus – 2019-nCoV (COVID-19) to trzy wysoko transmisyjne i patogenne wirusy, które pojawiły się u ludzi w pierwszych dwudziestu latach XXI wieku. Analizy filogenetyczne wykazują, że wirusy te, będące nowymi patogenami, najprawdopodobniej pochodzą od nietoperzy. W artykule dokonano przeglądu aktualnej wiedzy w zakresie pochodzenia, ewolucyjności i rozprzestrzeniania się tych trzech patogenów oraz zanalizowano ich zagrożenie dla zdrowia publicznego. W walce z najnowszym wirusem COVID 19 jest konieczna międzynarodowa współpraca medyczna oraz bardziej efektywna strategia zwalczania tej choroby.

Słowa kluczowe: koronawirusy, COVID-19, nowo pojawiające się wirusy, SARS-CoV, MERS-CoV

Abstract:

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and recently recognized coronavirus disease – 2019-nCoV (COVID-19) are three highly transmissible and pathogenic viruses that emerged in humans in the first twenty years of the XXI century. Phylogenetic analyses indicate that the viruses that have evolved as new pathogens originate from bats. The current knowledge on the origin, evolution and super-spreading of these three highly pathogenic coronaviruses is described and analysed as serious risk to human public health. In the battle with the newest emergent virus, COVID-19, international medical co-operation is needed with a more effective strategy of fighting these diseases.

Key words: coronaviruses, COVID-19, emerging viruses, SARS-CoV, MERS-CoV

Wstęp

Pojawianie się nowych patogenów i związanych z nimi nowych chorób zakaźnych lub ponownie występujących (ang. emerging, re-emerging) stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi na świecie. Takim zagrożeniem jest co najmniej 30 nowych chorób zakaźnych, a z nich ponad 70% jest pochodzenia odzwierzęcego [1, 2]. Ze względu na różnorodność i trudną do przewidzenia ewolucyjność patogenów zwierzęcych należy je uznać za potencjalne czynniki przyczynowe nowych zakażeń u człowieka [3]. Wiele czynników powoduje ujawnianie się nowych patogenów, najważniejsze jednak wydają się horyzontalne transfery genów w przebiegu ewolucji genomów bakteryjnych oraz mutacje genowe, a także rekombinacje i reasortacje genetyczne u wirusów. W ujawnianiu się nowych patogenów i ich rozprzestrzeleniu istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, przede wszystkim:

1. duże zagęszczenie ludności (przeludnienie w określonych regionach świata, a także znaczna koncentracja zintegrowanych gospodarstw drobiu i hodowli oraz handlu różnymi gatunkami zwierząt),
2. szybkość przemieszczania się ludzi oraz transport zwierząt,
3. zasiedlanie nowych terenów i zachodzące zmiany ekologiczne.

Ponadto na aktywność określonych genów, a więc również na ekspresję wirulencji, mogą mieć wpływ czynniki środowiskowe.

Na początku XXI wieku pojawiła się zupełnie nieznaną chorobą: ciężki, ostry zespół oddechowy (SARS, 2002 r.), dziesięć lat później – środkowo-wschodni zespół oddechowy (MERS, 2012 r.), a w końcu 2019 roku choroba wywołana przez koronawirusa-19 (COVID-19, jest to nazwa choroby wywoływanej przez nowego koronawirusa, opisanego jako 2019-nCoV, obecnie przyjęta i zalecana do stosowania przez Światową Organizację Zdrowia) [4]. Pojawianie się nowych chorób przypomina ważne hasło Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1997 roku: „Pojawiające się choroby zakaźne, pełna czujność, pełna reakcja”.

SARS-CoV

Pojawienie się w końcu 2002 roku w Guangdong, południowo-wschodniej prowincji Chin, nowej choroby gwałtownie rozprzestrzeniającej się wśród ludzi, to jest ciężkiego, ostrego zespołu oddechowego (SARS), charakteryzującego się 11% śmiertelnością (zmarło ponad 50% osób powyżej 64 roku życia), całkowicie zaskoczyło świat [5].

Zespół ten cechował się klinicznie gorączką, bólami głowy i mięśni, ogólnym rozbiciem, suchym kaszlem wraz z nasilającymi się w ciągu 3–7 dni objawami choroby dolnych

dróg oddechowych: dusznością z często towarzyszącym okresowym bezdechem i hipoksją (w 20–30% przypadków była konieczna mechaniczna wentylacja). W obrazie radiologicznym stwierdzano śródmiąższowe zapalenie płuc i typową dla SARS rozednię śródpiersiową [6].

Odpowiedź nauki była szybka w zakresie ustalenia czynnika przyczynowego tego nieznanego wcześniej zespołu oddechowego, stanowiącego zagrożenie dla zdrowia publicznego na świecie. W marcu 2003 roku dzięki międzynarodowej wielośrodkowej współpracy (laboratoriów mikrobiologicznych z USA, Kanady, Niemiec i Hongkongu), prowadzonej w zakresie hodowli komórkowych, mikroskopii elektronowej i badań molekularnych, wykryto, że SARS wywołuje nowy koronawirus – nowo pojawiający się (ang. emerging) patogen (SARS-CoV) [7]. W kwietniu 2003 roku SARS-CoV został zsekwencjonowany, a następnie jego chorobotwórczość wykazano w doświadczalnym zakażeniu doustnym małp, co zgodnie z postulatami Kocha potwierdziło związek przyczynowy tego patogenu z SARS [8]. Bardzo istotnym odkryciem było również zidentyfikowanie koronawirusów filogenetycznie związanych z ciężkim ostrym zespołem oddechowym u chińskich nietoperzy, podkopców (SARSr-CoV), które prawdopodobnie stanowią zasadniczy naturalny rezerwuuar dla tego wirusa [9]. Ponadto wcześniej udokumentowano obecność surowicznych przeciwciał anti-SARS-CoV u dzikich zwierząt, lokalnych odmian szopowatych oraz łaszowatych (np. łaskun chiński i cyweta himalajska), których mięso stanowi przysmak w Chinach [10, 11]. Na podstawie tych danych oraz badań genetycznych stwierdzono, że SARS-CoV jest nowym, wysoko związanym z koronawirusami nietoperzy patogenem odzwierzęcym, który ujawnił się w Chinach w następstwie transmisji międzygatunkowej SARSr-CoV: zakażone nietoperze – małe egzotyczne ssaki (będące przedmiotem handlu na pokątnych targowiskach w Guangdong) – ludzie.

Podstawową drogą szerzenia się SARS-CoV w okresie epidemii 2002–2003 była droga kropelkowa – przez kropelki wydzieliny dróg oddechowych, powstające podczas kaszlu lub kichania na odległość metra (a nawet kilku metrów w rzadkich przypadkach chorych szczególnie zakaźnych). W przenoszeniu wirusa uznaje się również pośrednictwo wektorów środowiskowych. SARS-CoV może przetrwać na przedmiotach przez 24 godziny, natomiast w ściekach kanalizacyjnych nawet cztery doby. Wrota zakażenia SARS-CoV stanowią nie tylko śluzówki układu oddechowego, ale także jamy ustnej i spojówek oka; okres wylegania SARS: 2–14 dni. Dotychczas odnotowano tylko jedną epidemię SARS, ale o zasięgu światowym (występowanie zakażeń rozpoznano w 37 krajach świata), stwierdzono wówczas łącznie 8422 zachorowań (w tym 916 przypadków śmiertelnych). Żadnego nowego przypadku SARS nie zarejestrowano od lipca 2004 roku [12].

Wprowadzone na początku 2003 roku rygorystyczne procedury przeciwepidemiczne i zasady ścisłej izolacji chorych, zabezpieczenia personelu medycznego przez odzież ochronną oraz maski na twarz z filtrem HEPA i okularami ochronnymi, dezynfekcja intensywna (tzn. o wysokiej skuteczności, przy użyciu środków dezynfekcyjnych o szerokim zakresie działania wirusobójczego), ponadto obligatoryjna kwarantanna osób ze styczności niewątpliwie miały kluczowe znaczenie w ograniczaniu transmisji SARS-CoV i w efekcie eradykacji SARS.

Taksonomia, struktura i patogenność koronawirusów – dane podstawowe

Koronawirusy należą do rodziny *Coronaviridae*, w ostatnich latach zaklasyfikowanej do rzędu *Nidovirales* [13, 14]. Wirusy te są kształtu sferycznego, wykazują pleomorfizm, charakteryzują się różnorodną wielkością, mają lipidową osłonkę. Ich genom stanowi jednoniciowy RNA (największy wśród wszystkich wirusów RNA), o konformacji liniowej i dodatniej polarności: (+)ssRNA. Najbardziej wyróżniającą cechą genomu wirusów z rzędu *Nidovirales* jest ekspresja jego genów za pośrednictwem odrębnych subgenowych cząsteczek mRNA o wspólnym poliadenylowym końcu 3', tworzących „gniazdo” transkryptów (gniazdo, łac. *nido*). Ten unikatowy sposób replikacji koronawirusów umożliwia ogromną częstość rekombinacji genetycznej. Ocenia się, że częstość rekombinacji (homologicznej i niehomologicznej) wynosi około 25% na cały genom w jednym cyklu replikacyjnym. Ponadto stwierdza się, że koronawirusy cechuje szczególna predyspozycja do transmisji międzygatunkowej [15, 16]. Możliwe jest, że zjawisko to promują powstające w wyniku rekombinacji i mutacji (zwłaszcza w genie S) nowe szczepy CoV.

Wiriony koronawirusów zawierają cztery główne strukturalne proteiny: 1) białko nukleokapsydu (N), tworzące helikalny rdzeń (symetria helikalna nukleokapsydu jest wyjątkiem wśród wirusów (+)RNA), 2) glikoproteinę błonową (M) odpowiadającą za ostateczny kształt wirusa, 3) białko osłonki (E), ułatwiające uwalnianie wirionów z zakażonej komórki, 4) kolce glikoproteinowe (S) mające polipeptydy fuzyjne (złożone z dwóch domen – wysokozmiennej S1 i stabilnej S2), zapewniają one adsorpcję i penetrację wirusów do komórki. Wystające ponad powierzchnię wirionów kolce (S) wyglądają jak maczugowate wypustki tworzące rodzaj korony, stąd nazwa tej rodziny wirusów.

Ludzkie koronawirusy (HCoV) należą do dwóch rodzajów: *Alphacoronavirus* i *Betacoronavirus*. Odrębność tych rodzajów ustalono na podstawie różnic genetycznych [15]. Obecnie wyróżnia się siedem gatunków ludzkich koronawirusów, dwa z nich: HCoV-229E i HCoV-NL63, należą do rodzaju *Alphacoronavirus*. Wywołują one ostre zapalenia

górných dróg oddechowych (ang. common cold), a HCoV-NL63 jest również czynnikiem przyczynowym pseudo-krupu (ostrego zapalenia krtani i tchawicy) u dzieci. Natomiast HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV sklasyfikowano w obrębie rodzaju *Betacoronavirus*, przy czym dwa pierwsze są odpowiedzialne za lekkie zapalenie dróg oddechowych. Prototypowym szczepem al-fakoronawirusów jest HCoV-229E, natomiast betakoronawirusów – HCoV-OC43.

MERS-CoV został zidentyfikowany dziesięć lat później (2012 r.), po wykryciu SARS-CoV, jako wysoko patogeny, epidemicznie rozprzestrzeniający się koronawirus wywołujący środkowo-wschodni zespół oddechowy [17]. Zachorowania stwierdzono głównie w Arabii Saudyjskiej (charakteryzujące się 35% śmiertelnością), ale w 12,5–25% obserwowano bezobjawowe przypadki zakażeń. MERS-CoV izolowano od ludzi, a także od wielbłądów jednogarbnych, ponadto ustalono ich 85% homologię w sekwencji nukleotydów z koronawirusami nietoperzy [18, 19]. Te dane pokazują, że naturalnym rezerwuarem dla MERS-CoV są również nietoperze.

Analizy sekwencji genomów sugerują, że wszystkie ludzkie koronawirusy są pochodzenia odzwierzęcego [16]. Pod względem klinicznym obecnie wyróżnia się koronawirusy nie-SARS, nie-MERS, nie-COVID-19 (tj. HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 i HCoV-HKU1) oraz epidemiczne, wysoko wirulentne SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV. Koronawirusy nie-SARS, nie-MERS i nie-COVID-19 zwykle wywołują lekkie zapalenia dróg oddechowych, a u 30% zakażonych przebiegają bezobjawowo [14].

Ludzkie koronawirusy charakteryzuje specyficzny tropizm do komórek nabłonkowych układu oddechowego, różnią się jednak odmiennymi typami receptorów, które determinują ich określony tropizm [20]. Dla wirusów z rodzaju *Alphacoronavirus* (z wyjątkiem HCoV-NL63) receptorem jest aminopeptydaza N (APN), nazywana również białkiem CD 13, występująca głównie na powierzchni komórek górnych dróg oddechowych (w tym nabłonka migawkowego), enterocytów, a także neuronów. Dokumentuje się, że wirusy te mogą wykazywać neurotropizm (zwłaszcza HCoV-229E), czego następstwem przypuszczalnie może być ich udział w etiopatogenezie stwardnienia rozsianego (SM) [21]. Natomiast receptorem dla wirusów epidemicznych rodzaju *Betacoronavirus* jest ACE 2 (SARS-CoV i COVID-19) lub DPP4 (MERS-CoV). ACE 2 – enzym konwertujący angiotensynę II (reguluje czynność serca i ciśnienie krwi; jego aktywność wydaje się niezależna od roli ACE 2 jako receptora) – występuje na komórkach nabłonka migawkowego dróg oddechowych, a także na enterocytach, mięśniu sercowym, nerkach i komórkach innych tkanek, czego następstwem może być szybkie rozprzestrzenianie się wirusa w całym organizmie. Natomiast DPP4 to enzym peptydaza dwupeptydylowa 4, nazywany również białkiem CD26; jest on receptorem dla

MERS-CoV, a występuje głównie na komórkach niemięgawkowych nabłonka oskrzelików, lecz również kanalików nerkowych [20].

2019-nCoV (COVID-19).

Pojawienie się u ludzi pod koniec 2019 roku nowego, trzeciego epidemicznego koronawirusa (2019-nCoV) wywołało echa zakażenia SARS-CoV sprzed blisko dwudziestu lat. W Hubei, środkowo-wschodniej prowincji Chin, w mieście Wuhan odnotowano 12.12.2019 roku pierwszy przypadek ostrej ciężkiej choroby oddechowej, przypominającej SARS [22]. Następne zachorowania manifestujące się gorączką i ciężkimi objawami śródmiąższowego zapalenia płuc o niewyjaśnionej etiologii (zakażenia SARS-CoV i MERS-CoV zostały wykluczone) raportowano 31.12.2019 roku. Informacja o ustaleniu czynnika przyczynowego zakażeń została podana po raz pierwszy 9.01.2020 roku [23]. A więc zespół prof. Zhanga (Fudan University, Szanghaj) zidentyfikował nowy koronawirus (nazwany 2019-nCoV) w krótkim czasie (krótszym niż miesiąc od wystąpienia pierwszego zachorowania), w przeciwieństwie do wykrycia SARS-CoV i MERS-CoV, trwającego kilka miesięcy. Następnie 2019-nCoV został zsekwencjonowany i wykazano jego 80% homologię w sekwencji nukleotydów z SARS-CoV [24, 25]. Dotychczas jednak nie potwierdzono chorobotwórczości izolatów 2019-nCoV u zwierząt ze względu na brak dostępności modelu doświadczalnego. Obecnie są prowadzone badania nad możliwościami eksperymentalnego zakażenia COVID-19 różnych gatunków gryzoni. Bardzo ważnym odkryciem było wykazanie 89% homologii w sekwencji nukleotydów pomiędzy koronawirusami nietoperzy a 2019-nCoV, co potwierdza, że pierwotnym naturalnym rezerwuarem tego wirusa są nietoperze [25]. Ponadto ostatnio zauważono blisko 99% identyczność 2019-nCoV ze szczepami koronawirusów wykrytych u chińskich łuskowców, co jednak wymaga dalszych badań [26]. Te małe zwierzęta, nazywane także pangolinami, są objęte międzynarodową ochroną. Jednak nielegalny handel łuskowcami w Chinach jest powszechny, są sprzedawane na targach zwierząt, m.in. w Wuhan, gdzie rozpoczęła się obecna epidemia. Możliwe jest zatem, że nowy koronawirus wyłonił się w Chinach również w następstwie transmisji międzygatunkowej SARSr-CoV: zakażone nietoperze – małe egzotyczne zwierzęta (będące przedmiotem nielegalnego handlu na targowiskach w Wuhan) – ludzie.

Podstawową drogą szerzenia się COVID-19, podobnie jak SARS-CoV i MERS-CoV, jest droga kropelkowa. Wymienione wirusy mogą być przenoszone również drogą pośrednią, czyli przez wektory środowiskowe. Okres wylęgania COVID-19 wynosi 2–14 dni (obecnie sugeruje się, że może być dłuższy – do 21 dni).

Wirus 2019-nCoV charakteryzuje się wysokim potencjałem epidemicznym; obecnie (do 16.02.2020 r.) zakażenie COVID-19 stwierdzono łącznie u 51 857 osób, w 25 krajach świata (w tym było 1669 przypadków śmiertelnych). Śmiertelność wynosi około 3,2%, zatem jest mniejsza od powodowanej przez SARS-CoV i MERS-CoV. Jednak dynamika rozwoju epidemii COVID-19 jest bardzo wysoka. Ostatnio uznaje się, że COVID-19 należy do superrozprzestrzeniających się patogenów, podobnie jak SARS-CoV i MERS-CoV [25, 27].

Spojrzenie w przyszłość

COVID-19 jest chorobą pochodzenia odzwierzęcego, podobnie jak SARS i MERS. Czynniki etiologicznymi tych chorób są koronawirusy, których pierwotny naturalny rezerwuuar stanowią nietoperze. Wirusy te charakteryzują się dużą zmiennością i szczególną zdolnością do transmisji międzygatunkowej. Zjawisko „przeskoku” koronawirusów może również dotyczyć zwierząt gospodarstw przydomowych. W 2017 roku został wykryty w prowincji Guangdong nowy koronawirus SADS-CoV, który wywołuje zespół ostrej biegunki u świń (SADS) [28]. SADS-CoV wykazuje 95% identyczność genetyczną z koronawirusami izolowanymi od nietoperzy [28]. Te dane pokazują, że nowo pojawiające się koronawirusy i związane z nimi choroby zakaźne nadal będą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi na świecie.

Jednym z najważniejszych obecnie kierunków badawczych jest opracowywanie swoistej czynnej immunoprophylaktyki, tj. szczepionki anty-COVID-19. Ze względu na zaawansowanie tych działań planuje się wdrożenie szczepień w 2021 roku. Jednak w związku z pojawianiem się nowych koronawirusów i ich dużej zmienności skuteczność szczepionki może być tylko częściowa. Dlatego również niezwykle ważne są poszukiwania chemioterapeutyków swoiście oddziałujących na koronawirusy, skutecznie inhibujących ich cykl replikacyjny lub blokujących receptory dla tych wirusów. Niezależnie od podejmowanych działań w tym zakresie jest konieczne stosowanie rygorystycznej procedury przeciwepidemicznej, prowadzenie intensywnych działań profilaktycznych ukierunkowanych na zapobieganie i zwalczanie zakażenia COVID-19.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Szkaradkiewicz A. Nowe zagrażające zdrowiu publicznemu patogeny. *Now Lek* 2005;74(1):14.
2. Pybus OG, Rambaut A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease. *Nat Rev Genet* 2009;10(8):540–550. doi:10.1038/nrg2583

3. Szkaradkiewicz A. Ewolucyjność drobnoustrojów, wytłaniające się patogeny. *Now Lek* 2004;73(6):469–474.
4. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>
5. <https://www.who.int/csr/don>
6. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD i wsp. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;18;349(25):2431–2441. doi:10.1056/NEJMra032498
7. Marra MA, Jones SJ, Astell CR i wsp. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300(5624):1399–1404. doi:10.1126/science.1085953
8. Münch R, Robert Koch. *Microbes Infect* 2003;5(1):69–74. doi:10.1016/s1286-4579(02)00053-9
9. Li W, Shi Z, Yu M i wsp. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005;310(5748):676–679. doi:10.1126/science.1118391
10. Guan Y, Zheng BJ, He YQ i wsp. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302(5643):276–278. doi:10.1126/science.1087139
11. Tu C, Crameri G, Kong X i wsp. Antibodies to SARS coronavirus in civets. *Emerg Infect Dis* 2004;10(12):2244–2248. doi:10.3201/eid1012.040520
12. Liang G, Chen Q, Xu J i wsp. Laboratory diagnosis of four recent sporadic cases of community-acquired SARS, Guangdong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2004;10(10):1774–1781. doi:10.3201/eid1010.040445
13. Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch Virol* 2010;155(1):133–146. doi:10.1007/s00705-009-0547-x
14. Szkaradkiewicz A. *Mikrobiologia lekarska. Repetytorium z wirusologii*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego. Poznań, 2014.
15. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193–292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3
16. Su S, Wong G, Shi W i wsp. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490–502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer™ i wsp. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
18. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA i wsp. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014;370(26):2499–2505. doi:10.1056/NEJMoa1401505
19. Paden CR, Yusof MFBM, Al Hammadi ZM i wsp. Zoonotic origin and transmission of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the UAE. *Zoonoses Public Health* 2018;65(3):322–333. doi:10.1111/zph.12435
20. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181–192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
21. Arbour N, Day R, Newcombe J i wsp. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000;74(19):8913–8922.
22. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
23. Kahn N. New virus discovered by Chinese scientists investigating pneumonia outbreak. *Wall Street J* (18.02.2020).
24. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>
25. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12(2).pii: E135. doi:10.3390/v12020135
26. Lorusso A, Calistri P, Petrini A i wsp. Novel coronavirus (S-ARSCoV-2) epidemic: a veterinary perspective. *Vet Italiana* 2020; doi:10.12834/VetIt.2173.11599.1 [epub ahead of print]
27. Wong G, Liu W, Liu Y. MERS, SARS, and Ebola: The role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015;18(4):398–401. doi:10.1016/j.chom.2015.09.013
28. Zhou P, Fan H, Lan T i wsp. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018;556(7700):255–258. doi:10.1038/s41586-018-0010-9