

SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

José Eduardo Oliva Marín*

Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

📄 0000-0002-6005-0558

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019, es una enfermedad respiratoria aguda con una amplia gama de manifestaciones: desde un simple resfriado, pasando por una neumonía leve, moderada o grave, hasta sepsis, shock séptico o la muerte. Inició presuntamente en un mercado de animales vivos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. Su agente etiológico es el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, cuyo origen específico aún no se ha determinado. Estudios filogenéticos orientan a, pero no confirman, que el virus pudo haberse originado en murciélagos. En lo que va del siglo XXI, esta es la tercera enfermedad en el ser humano provocada por un coronavirus altamente patógeno. Las primeras dos fueron el Síndrome Respiratorio Agudo Grave y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente. Este artículo describe el conocimiento actual del origen, la estructura y la patogénesis del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, así como el daño tisular que provoca en los pacientes infectados.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, síndrome respiratorio agudo grave, zoonosis.

Abstract

Coronavirus disease 2019 is an acute respiratory illness with multiple clinical manifestations, ranging from a simple cold to mild, moderate or severe pneumonia, or even sepsis, septic shock and death. It allegedly started in a live animal market in Wuhan City, Hubei Province, China, in December 2019. Its etiological agent is the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, its specific origin has not yet been determined. Phylogenetic studies guide, but do not confirm, that the virus may have originated in bats. This is the third disease in humans caused by a highly pathogenic coronavirus during the 21st century. The first two were Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. This essay describes current knowledge about the origin, structure and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, as well as the tissue damage it causes in infected patients.

Keywords

coronavirus infections, severe acute respiratory syndrome, zoonoses.

Introducción

Durante las últimas dos décadas, se han identificado dos coronavirus zoonóticos como causa de brotes de enfermedades de alto impacto: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). SARS y MERS

surgieron en 2003 y 2012, respectivamente; SARS en China y MERS en el Oriente Medio. SARS provocó 8098 infectados y 774 muertes en 2002 y MERS, desde su aparición en 2012 a la fecha, ha ocasionado 2494 casos y 858 muertes¹. Los agentes etiológicos de ambas enfermedades tienen características en común: son coronavirus altamente patógenos para los humanos y sus reservorios

 ACCESO ABIERTO

SARS-CoV-2: origin, structure, replication and pathogenesis

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. SARS-CoV-2 origen, estructura, replicación y patogénesis. Alerta. 2020;3(2):79-86. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

Recibido:

4 de marzo 2020

Aceptado:

16 de abril 2020

Publicado:

30 de abril 2020

Contribución de autoría:

JEOM: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflicto de intereses

animales originales son los murciélagos (en el caso de SARS el reservorio intermedio fue el gato civet y en el caso de MERS son los camellos dromedarios). Durante 2016 y 2017, otro coronavirus derivado de murciélagos causó un brote grave en animales, conocido como el síndrome de diarrea aguda porcina (SADS, por sus siglas en inglés), ocasionando la muerte de 24 693 lechones a lo largo de 4 granjas en China². En este brote, el coronavirus fue transmitido directamente de los murciélagos a los cerdos, a través de sus heces.

Ante esto, Fan *et al.*³, en febrero de 2019, expresaron que era muy probable que a futuro, se originen brotes de enfermedades por coronavirus de murciélagos (como SARS o MERS), especialmente en China. Once meses después, sus palabras se hicieron realidad con la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19, por sus siglas en inglés). El impacto final de esta pandemia no está claro y al momento, la situación se está desarrollando de manera vertiginosa¹.

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos; SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, pueden causar enfermedades graves, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E, están asociados a sintomatología leve⁴.

Características especiales del virus y teorías de su origen

Se han identificado dos características genómicas notables en el SARS-CoV-2. La primera es la optimización de la unión de su proteína espiga S (S, de su término original en inglés Spike) al receptor humano enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)⁵. La estrecha unión a ECA2 podría explicar la transmisión eficiente de SARS-CoV-2 entre humanos, como lo fue en SARS-CoV. Esta alta afinidad de unión a ECA2 es probablemente el resultado de una selección natural en el humano, o en un hospedero intermedio, permitiendo la unión óptima entre el virus y la célula. Lo anterior, orienta a que el SARS-CoV-2 es el producto de una evolución natural, no de una manipulación intencionada⁶.

La segunda característica genómica notable del SARS-CoV-2 es la presencia de un sitio de escisión polibásica en la unión de S1 y S2, las dos subunidades de la proteína espiga S, a través de la inserción de 12 nucleótidos, lo cual posteriormente condujo a la adquisición prevista de tres glicanos unidos a O alrededor del sitio^{5,6}. Esto permite una escisión efectiva por furina y otras proteasas, pudiendo tener un papel en la determina-

ción de la infectividad viral y en el rango de hospederos⁷.

Existen dos escenarios que pueden explicar el origen del SARS-CoV-2, en los cuales pudo haber adquirido las dos características genómicas antes descritas: (i) selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica y (ii) selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica⁶.

En lo referente a la selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica, muchos casos tempranos de COVID-19 fueron vinculados al mercado de Huanan, en Wuhan. Es posible que una fuente animal estuviera presente en esta ubicación⁸. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2 % idéntica al genoma del coronavirus RaTG13, encontrado en la especie de murciélagos *Rhinolophus affinis*, y a la vez, comparte 79.5 % de identidad con el genoma del SARS-CoV⁹. Los datos genéticos orientan a que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado en murciélagos^{8,9,10}.

Aunque con base en los resultados de la secuenciación genómica del virus y su análisis evolutivo, se considera al murciélago como el reservorio original más probable del SARS-CoV-2, a la fecha se desconoce la especie animal específica a través de la cual se llevó a cabo la transmisión zoonótica en China, pudiendo haber sido transmitido el virus directamente del reservorio original al hombre, o bien, a través de anfitriones intermedios desconocidos (Figura 1)^{9,10}. Los candidatos más fuertes a la fecha, como anfitriones intermedios entre el reservorio original y el humano para la transmisión de SARS-CoV-2, son los pangolines (*Manis javanica*)¹⁰. Lo anterior, tomando en cuenta que se han aislado de ellos coronavirus cuyos genomas se identifican ampliamente con SARS-CoV-2 y además, son vendidos ilegalmente en los mercados de vida silvestre en China^{3,11}.

En cuanto a la selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica, es posible que un progenitor de SARS-CoV-2 saltara a los humanos, adquiriendo las características genómicas antes descritas posterior al salto, a través de un fenómeno de adaptación durante la transmisión no detectada de humano a humano. La presencia en los pangolines de un dominio de unión al receptor, muy similar al encontrado en la proteína espiga S del SARS-CoV-2, significa que probablemente esta característica ya se encontraba en el virus que saltó a los humanos. Esto abre las puertas a que la inserción del sitio de escisión polibásica, se produjera durante transmisión de persona a persona⁶.

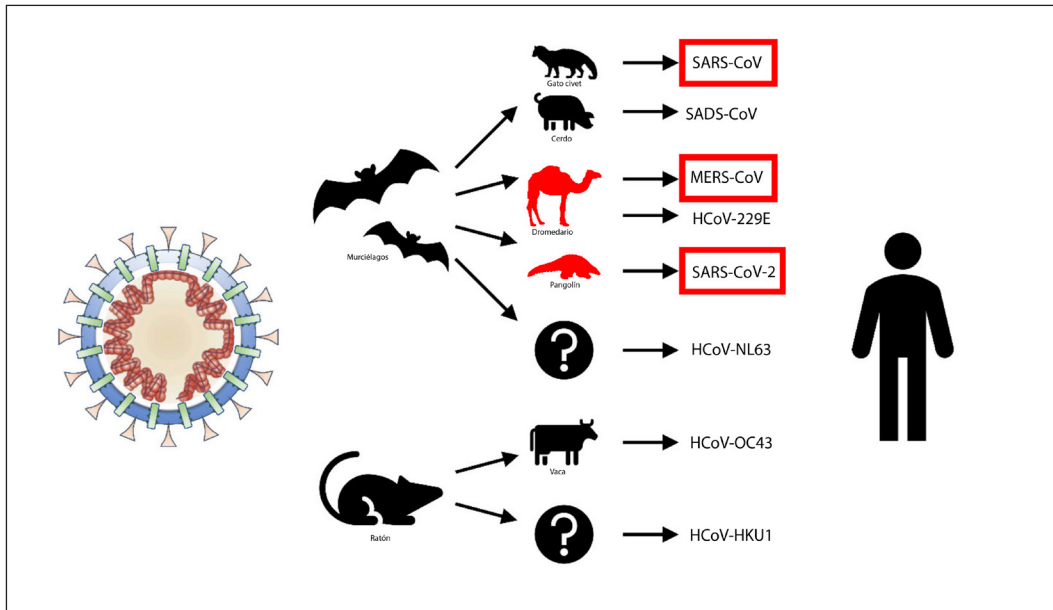


Figura 1. Orígenes animales de los coronavirus humanos.

Fuente: Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020; 9(3): 231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Existe una tercera posibilidad que puede explicar el origen del SARS-CoV-2: una liberación o fuga inadvertida de laboratorio. Al respecto, se han llevado a cabo durante muchos años investigaciones que implican siembras a repetición de coronavirus asociados a murciélagos en cultivos celulares y/o modelos animales, en laboratorios de bioseguridad nivel 2 en todo el mundo^{6,12}, y hay eventos documentados de fugas accidentales de SARS-CoV^{6,13}. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una liberación inadvertida de laboratorio de SARS-CoV-2.

El o los orígenes de una pandemia son importantes, ya que la comprensión de cómo un virus animal saltó fronteras e infectó a los humanos, ayudará en la prevención de futuros eventos zoonóticos. Por ejemplo, si SARS-CoV-2 adquirió sus nuevas características genómicas "preadaptándose" en otra especie animal, existe el riesgo de futuros eventos de resurgimiento. A diferencia de si el proceso adaptativo ocurrió ya durante la transmisión de humano a humano; entonces, incluso si se repiten las transferencias zoonóticas, es poco probable que el virus "despegue" si no cuenta con la misma serie de mutaciones⁶.

Estructura

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus envuelto, conteniendo un ARN de cadena sencilla (ssRNA, por sus siglas en inglés), no segmentado, en sentido positivo; pertenece al subgénero sarbecovirus, subfamilia *Orthocoronavirinae*¹⁴. Se les llama coronavirus

por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Estas puntas corresponden a las glicoproteínas espiga S, distribuidas en toda la superficie viral.

Dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b (ORF 1a/1b, por sus siglas en inglés), codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales, incluida la glicoproteína espiga S, responsable de la unión y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura; las proteínas de nucleocápside (N) y las proteínas de envoltura (E)¹⁵(Figura 2)⁹.

Replicación

La unión a un receptor expresado por las células hospedero es el primer paso de una infección viral. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga S de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La afinidad de la glicoproteína espiga S del SARS-CoV-2 por ECA2 es igual o superior a la encontrada en los SARS-CoV aislados durante la epidemia de SARS, de 2002 a 2003^{5,16}.

Este es un paso crítico para la entrada del virus, en el cual la glicoproteína espiga S utiliza sus dos subunidades funcionales para lograr-

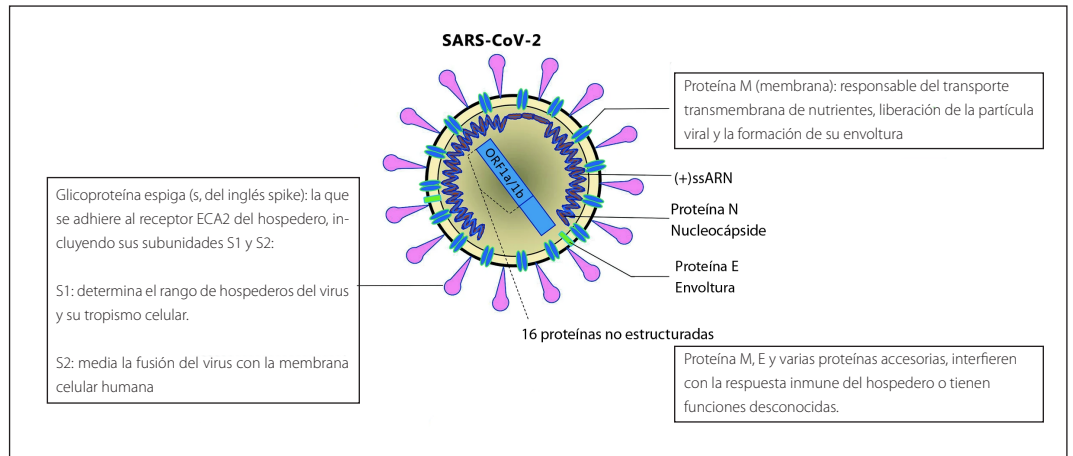


Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2.

Fuente: Modificado de Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.* *Military Med Res.* 2020; 7(1):11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

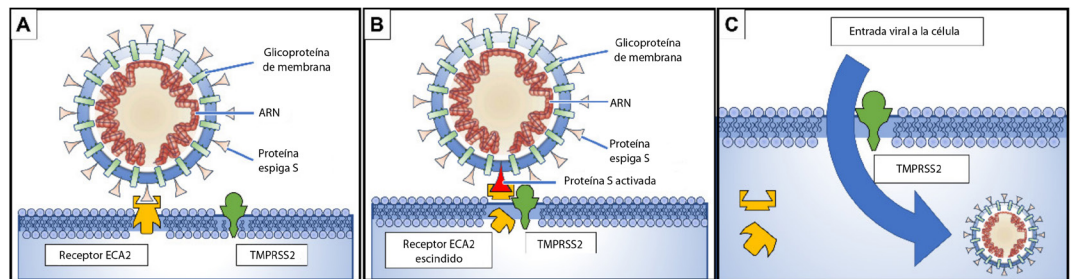


Figura 3. Entrada del SARS-CoV-2 a la célula hospedera.

(A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana; (B) La proteasa de serina transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. En el proceso, la proteína espiga S se activa; (C) El receptor ECA-2 escindido y la proteína espiga S activada facilitan la entrada viral. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus. Fuente: Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020; 9(3): 231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231). Se efectuaron modificaciones. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

lo: la subunidad S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares^{5,16}(Figura 3-A)¹⁰. Cuando la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga S (Figura 3-B)¹⁰, iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero^{10,17}(Figura 3-C)¹⁰.

Una vez se completa la unión virus-membrana celular, inicia la fusión del virus con esta. Al finalizar la fusión virus/membrana celular, el ARN genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Posteriormente, las glicoproteínas de envoltura re-

cién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio Retículo Endoplásmico-Golgi (ERGIC, por sus siglas en inglés). De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente¹⁸.

Patogénesis

Según la literatura publicada y las observaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se han propuesto hipótesis razonables sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 en humanos. El virus puede acceder al tracto respiratorio a través de las mem-

branas mucosas, especialmente la nasal, orofaríngea y laríngea, y luego ingresar a los pulmones por continuidad. Posteriormente, ingresa a la sangre desde los pulmones causando viremia, y así, adquiere acceso y ataca a todos los órganos que expresan ECA2²⁰.

ECA2, el receptor identificado como puerta de entrada para SARS-CoV-2, es una enzima adherida a la membrana celular de células ubicadas en el cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones, específicamente en sus células alveolares tipo II (AT2, por sus siglas en inglés), hígado, intestinos, riñones y testículos²¹. Su función principal es reducir la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II (un péptido vasoconstrictor) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador)²².

El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS2 en su superficie, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual consiste en una liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10)^{23,24}. Se trata de un violento ataque del sistema inmune, causando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y ocurre con MERS-CoV²⁵.

La unión de SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 ubicados en la superficie de las AT2 reviste especial importancia, ya que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La lesión característica de este síndrome, el daño alveolar difuso, ha sido encontrado en la mayoría de pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19^{23,26}.

El SARS-CoV-2 no solo obtiene la entrada a las células pulmonares a través de ECA2. Regula de forma negativa su expresión en la superficie de estas células, a tal grado que la enzima se torna incapaz de ejercer sus efectos protectores sobre los órganos corporales²⁷. La regulación negativa de la expresión de ECA2 en las células pulmonares, conlleva a la acumulación sin oposición de angiotensina II y a la activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha postulado, pero no probado, que esta actividad no controlada de angiotensina II puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19^{28,29}, conllevando a lesión pulmonar aguda, remodelación desfavorable del miocardio, vasoconstricción periférica y permeabilidad vascular aumentada. Mientras que la activación local del SRAA puede

modular las lesiones pulmonares provocadas por la agresión viral²⁷.

Recientemente, en un estudio realizado en 2020, Mao *et al.*³⁰ reportó manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, mareos, alteración del conocimiento, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, hiposmia, hipoxia y neuralgia, en 78 (36.4 %) de 214 pacientes con COVID-19. Como la pandemia aún está en curso, una descripción detallada de las manifestaciones neurológicas por COVID-19 surgirá a medida que se publiquen más estudios. Los mecanismos patogénicos subyacentes a la invasión del sistema nervioso central (SNC) aún se desconocen. La ruta hematogena parece ser la vía más probable para que el SARS-CoV-2 llegue al cerebro, pero hay otras rutas hacia el SNC, como a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, cerca del bulbo olfatorio³¹. Esta puerta de entrada debe tomarse en cuenta, sobre todo, en pacientes con COVID-19 que en fase temprana presenten pérdida del olfato y/o el gusto. No hay que perder de vista que varios de los signos y síntomas neurológicos, observados en casos de COVID-19, podrían ser una manifestación de hipoxia, acidosis respiratoria y/o metabólica, en una etapa avanzada de la enfermedad³².

COVID-19 a lo largo de la pandemia se ha caracterizado por presentar complicaciones como miocarditis, enfermedad tromboembólica, coagulación intravascular diseminada, hipercitoquinemia y complicaciones renales, además de la enfermedad respiratoria. Los mecanismos subyacentes de estas comorbilidades aún no se comprenden completamente³³. Sin embargo, es de hacer notar que los receptores ECA2 también son expresados ampliamente en las células endoteliales de múltiples lechos vasculares y órganos³⁴.

Varga Z. *et al.*³⁵ reportaron en abril de 2020, haber encontrado en una serie de pacientes con COVID-19, mediante estudio histopatológico, evidencia de daño en las células endoteliales de múltiples vasos sanguíneos y órganos, así como evidencia de infección viral directa en las mismas, inflamación endotelial difusa y apoptosis.

Estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos, como consecuencia directa de la infección viral y/o de la respuesta inflamatoria del hospedero. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la disfunción microcirculatoria sistémica y sus secuelas clínicas, al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción, con una isquemia orgánica subsecuente, edema tisular y un estado proclive a la hipercoagulación³⁵.

Patología

El daño alveolar difuso es la lesión patológica pulmonar clásica del SDRA, encontrado en la mayoría de las autopsias realizadas a los pacientes fallecidos por neumonía grave por COVID-19^{25,36-38}. En detalle, se caracteriza por un rápido desarrollo de congestión capilar, atelectasias, edema y micro hemorragia alveolar; seguidos días después, por formación de membrana hialina, hiperplasia de células epiteliales y edema intersticial³⁹. El engrosamiento de la pared alveolar no permite el intercambio gaseoso O₂-CO₂ entre la luz del alveolo y la luz capilar.

Consideraciones finales

Con dos brotes de enfermedades graves por coronavirus originados en China, SARS en 2002 y de COVID-19 en 2019, significativamente vinculados a mercados de vida silvestre, estos últimos se han convertido en un objetivo obvio para los programas de control y prevención de epidemias y pandemias futuras. Para prevenir la próxima epidemia y/o pandemia, relacionadas con estas interfaces, se requiere investigación e inversión en tres áreas: 1) vigilancia en la vida silvestre para identificar los patógenos de alto riesgo que contiene; 2) vigilancia entre personas que tienen contacto con la vida silvestre, para identificar eventos zoonóticos tempranamente; y 3) mejorar la bioseguridad de los mercados que se dedican al comercio de vida silvestre⁴⁰.

De hecho, ya ha habido iniciativas de conservacionistas chinos, líderes de salud pública y formuladores de políticas públicas, para reducir el consumo de vida silvestre. Sin embargo, prohibir o incluso reducir la venta y consumo de animales vivos es un desafío, ya que implica cambiar comportamientos que están influenciados por la cultura y las tradiciones chinas⁴¹, así como por otras culturas globalmente.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 un virus nuevo que ha entrado en contacto con la raza humana. Su origen más probable es el murciélago, ya sea que la zoonosis pudiera haberse dado de manera directa o indirecta.

De su estructura, el componente más importante es la glicoproteína espiga S, la cual tiene la función de unir y fusionar al virus con las células hospedero. En estas últimas, el receptor que recibe a glicoproteína espiga S es la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2). La amplia distribución de

este receptor en los tejidos humanos, incluidos los alveolos, explica la alta capacidad del virus de multiplicarse, así como la respuesta inflamatoria sistémica que se desencadena a raíz de ello.

El hallazgo más frecuentemente encontrado en pacientes que fallecen por neumonía grave por COVID-19 es el daño alveolar difuso, lesión patológica pulmonar clásica del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Referencias bibliográficas

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020; 323(8):707. DOI: [10.1001/jama.2020.0757](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757)
2. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang X-L, Shi W-F, Zhang W, *et al*. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018; 556(7700):255-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0010-9>
3. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019; 11(3):210. DOI: [10.3390/v11030210](https://doi.org/10.3390/v11030210)
4. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018; 100:163-188. DOI: [10.1016/bs.aivir.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001)
5. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058)
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-0820-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9)
7. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A, *et al*. Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin. *mBio*. 2017; 8(1): e02298-16. DOI: [10.1128/mBio.02298-16](https://doi.org/10.1128/mBio.02298-16)
8. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798): 270-273. DOI: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7)
9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. 2020;7(1):11. DOI: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)
10. Rabi A. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. DOI: [10.3390/pathogens9030231](https://doi.org/10.3390/pathogens9030231)

11. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature*. 2020. DOI: [10.1038/d41586-020-00364-2](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00364-2)
12. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-8. DOI: [10.1038/nature12711](https://doi.org/10.1038/nature12711)
13. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, *et al.* Laboratory-Acquired Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1740-5. DOI: [10.1056/NEJMoa032565](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032565)
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
15. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. DOI: [10.1038/nrmicro.2016.81](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81)
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
17. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol*. 2019;93(6):e01815-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
18. Masters, P. S. & Perlman, S. *Fields virology in Fields Virology* (eds. Knipe, D. M. & Howley, P. M.) 825–858 (Wolters Kluwer, 2013). 18a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.; 2013.
19. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):727-32. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
20. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):562-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
21. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-7. DOI: [10.1002/path.1570](https://doi.org/10.1002/path.1570)
22. Keidar S, Kaplan M, Gamliellazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovascular Research*. 2007;73(3):463-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.09.006>
23. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;420–22. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: [10.1056/NEJMSr2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760)
28. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
29. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
30. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
31. Baig AM, Khan NA. Novel Chemotherapeutic Strategies in the Management of Primary Amoebic Meningoencephalitis Due to *Naegleria fowleri*. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(3): 289-90. DOI: [10.1111/cns.12225](https://doi.org/10.1111/cns.12225)
32. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020. DOI: [10.1111/cns.13372](https://doi.org/10.1111/cns.13372)
33. Horton R. Offline: COVID-19—bewilderment and candour. *The Lancet*. 2020;395(10231):1178. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30850-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30850-3)
34. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, *et al.* Effect of

- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461)
35. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 36. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *Pathology*. 2020. DOI: [10.1101/2020.04.06.20050575](https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575)
 37. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020; DOI: [10.1016/j.jtho.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010)
 38. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-9. DOI: [10.1093/AJCP/AQAA062](https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062)
 39. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Drazen JM, editor. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-72. DOI: [10.1056/NEJMra1608077](https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077)
 40. Daszak P, Olival KJ, Li H. A strategy to prevent future epidemics similar to the 2019-nCoV outbreak. *Biosafety and Health*. 2020;2(1):6-8. DOI: [10.1016/j.bsheal.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.01.003)
 41. Zhang L, Yin F. Wildlife consumption and conservation awareness in China: a long way to go. *Biodivers Conserv*. agosto de 2014;23(9):2371-81. DOI: [10.1007/s10531-014-0708-4](https://doi.org/10.1007/s10531-014-0708-4)