

KORONAVIRUS SARS-COV-2 IN BOLEZEN COVID-19

CORONAVIRUS SARS-COV-2 AND COVID-19 DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko kemijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tihomir.tomasic@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

V mestu Wuhan, v provinci Hubei na Kitajskem, se je decembra 2019 pojavilo več primerov atipične pljučnice, pri katerih so izključili običajne povzročitelje respiratornih okužb in pljučnic. Potrdili so, da okužbe povzroča novi koronavirus, ki so ga poimenovali virus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (SARS-CoV-2), bolezen, ki jo povzroča, pa koronavirusna bolezen 2019 ali covid-19 (1). Virus se je v relativno kratkem času razširil po vsem svetu, zaradi česar je Svetovna zdravstvena organizacija 11. marca 2020 razglasila pandemijo. Do 1. junija 2020 so potrdili že več kot šest milijonov okužb in več kot 370.000 smrtnih primerov v več kot 200 državah po svetu (2). Bolezen covid-19 je prizadela tudi Slovenijo, tako neposredno zaradi obolelih kot tudi posredno zaradi številnih ukrepov

POVZETEK

Izbruhu novega koronavirusa SARS-CoV-2 na Kitajskem konec leta 2019 je sledilo hitro širjenje okužbe po svetu zaradi velike virulentnosti virusa in odsotnosti imunosti v populaciji. Zato je 11. marca 2020 Svetovna zdravstvena organizacija razglasila pandemijo, saj virus povzroča nevarno bolezen covid-19, ki je lahko smrtna pri velikem deležu obolelih v rizičnih skupinah. Čeprav o virusu SARS-CoV-2 in bolezni covid-19 na osnovi intenzivnih raziskav vemo vedno več, na številna pomembna vprašanja še ne poznamo končnega odgovora. V preglednem članku predstavljamo znana dejstva o virusu SARS-CoV-2 in poteku bolezni covid-19.

KLJUČNE BESEDE:

koronavirus, covid-19, pandemija, virusna pljučnica

ABSTRACT

Outbreak of the novel coronavirus SARS-CoV-2 in China in the end of 2019 was followed by its rapid spread all over the world due to its high virulence and the absence of immunity among the general population. Therefore, on 11th March 2020 the World Health Organisation has declared a global pandemic, since the virus causes a dangerous covid-19 disease, which can be fatal in a large proportion of high-risk patients. Although new facts about SARS-CoV-2 and covid-19 are coming daily, many important questions remain unanswered. In this review article we present current understanding of SARS-CoV-2 and covid-19 disease.

KEY WORDS:

coronavirus, covid-19, pandemic, viral pneumonia

(samo)izolacije in karantene, ki so imeli velik vpliv na vseh nivojih našega življenja. Do 1. junija 2020 so v Sloveniji potrdili 1473 primerov okužb s SARS-CoV-2 in 108 smrtnih primerov zaradi bolezni covid-19 (3).

2 KORONAVIRUSI

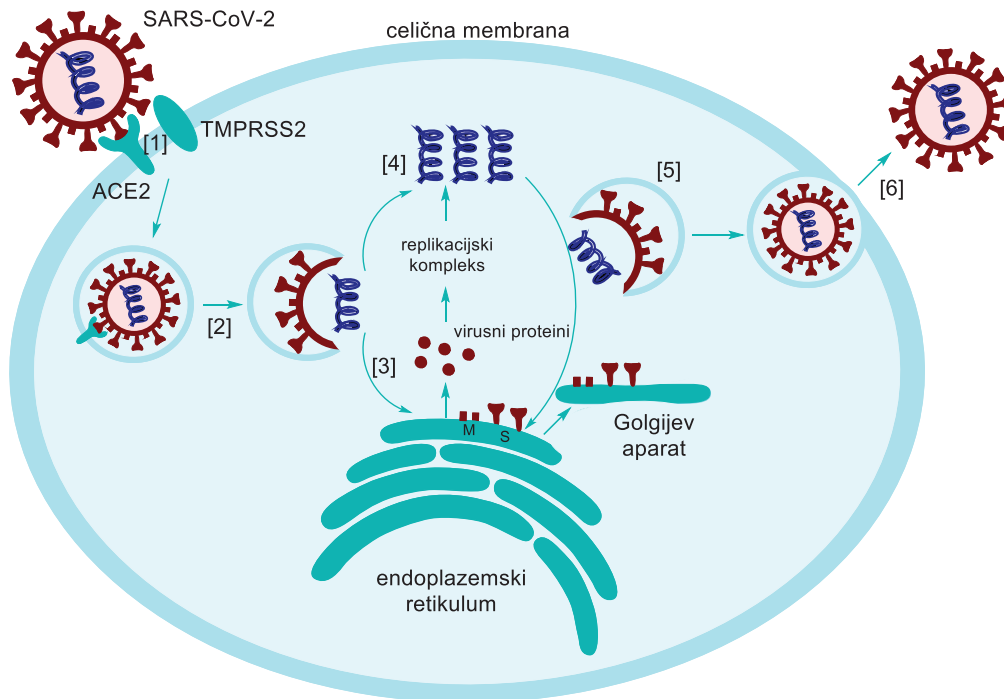
Koronavirusi (družina Orthocoronavirinae) so relativno veliki virusi, ki vsebujejo enojnovijačno kodirajočo verigo RNA



(ssRNA(+)), ovito s fosfolipidno membransko ovojnico. Virusno membrano prebadajo glikoproteini v obliki bodic, ki koronavirusom dajejo značilen videz v obliki krone. Koronaviruse delimo na razrede alfa, beta, gama in delta. Okužijo lahko živali in ljudi, vendar so določene živali, kot so netopirji, imuni za bolezen, povzročene s koronavirusi (4, 5). Človeka lahko okuži sedem znanih koronavirusov, od katerih med alfa koronavirusi uvrščamo HCoV-NL63 in HCoV-229E, med betakoronavirusi pa HCoV-OC43, HCoV-HKU1, virus, ki povzroča hudi akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV), virus bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (MERS-CoV) in novi virus SARS-CoV-2, ki je povzročitelj bolezni covid-19. Našteti alfa koronavirusi, HCoV-OC43 in HCoV-HKU1 krožijo med ljudmi in živalmi že vrsto let, tudi v Sloveniji, in povzročajo predvsem prehladna obolenja. Nevarnejši so SARS-CoV, MERS-CoV in

SARS-CoV-2, saj povzročajo okužbe spodnjih dihal, ki v večini primerov vodijo do virusne pljučnice, prizadenejo pa tudi prebavila, srce, ledvica, jetra in centralni živčni sistem, kar lahko vodi do hkratne odpovedi več organov ter smrti. Na osnovi analize genov ta skupina betakoronavirusov izvira iz netopirjev, vendar je za prenos na človeka potreben vmesni gostitelj, v katerem pride do dodatnih mutacij virusa. Pri netopirjih lahko najdemo med 5.000 in 10.000 različnih podtipov koronavirusov. Tako je potencial za pojav novih koronavirusov, ki lahko okužijo človeka, izredno velik, zato je ključen razvoj novih učinkovin in cepiv proti tem patogenom (4, 6).

Genom betakoronavirusa SARS-CoV-2 je sestavljen iz 30 kilobaz in nosi zapis za številne strukturne in nestrukturne proteine, ki odigrajo ključno vlogo pri okužbi gostiteljske celice in širjenju virusa. Najpomembnejši strukturni protein



Slika 1: Vstop virusa SARS-CoV-2 v gostiteljsko celico, podvajanje in sproščanje iz celice. Protein S se veže na receptor ACE2 na membrani gostiteljske celice [1]. Encim TMPRSS2 cepi in aktivira protein S, kar omogoči zlitje virusne in celične membrane in vstop virusa v gostiteljsko celico z endocitozo [2]. Virus sprosti svojo RNA [3]. S prevajanjem dela RNA se najprej tvori virusni poliprotein, ki ga proteazi 3CLpro in PLpro cepita v funkcionalne virusne proteine. Nastane replikacijski kompleks, v katerem nastane veliko kopij virusne RNA in virusnih proteinov [4]. Iz nastalih strukturnih proteinov in RNA v endoplazemskem retikulumu in Golgijevem aparatu nastajajo novi virioni [5], ki zapustijo gostiteljsko celico z brstenjem [6].

Figure 1: Entry of SARS-CoV-2 in the host cell, its replication and release from cell. Spike protein binds to its receptor ACE2 on the host cell membrane [1]. Enzyme TMPRSS2 primes the spike protein, which enables fusion of viral and cellular membrane. Virus enters the host cell by endocytosis [2]. Virus then releases its RNA [3]. Some RNA is translated to viral polyprotein, which is cleaved by 3CLpro and PLpro to functional viral proteins. In the formed replication complex, numerous copies of viral RNA and proteins are formed [4]. Proteins and RNA are assembled into new virions in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus [5]. Virions are finally released by exocytosis [6].

je protein S (*spike protein*), ki se veže na receptor – encim angiotenzin konvertaza 2 (ACE2), prisoten na površini membrane gostiteljske celice (7). Protein S je tudi kot antigen glavni induktor imunskega odziva gostitelja. Poleg tega pomembnega strukturnega proteina pa SARS-CoV-2 vsebuje še strukturne proteine N (nukleokapsida), E (ovojnica, *envelope*) in M (membrana) ter šestnajst nestrukturnih proteinov, od katerih imajo nekateri encimsko funkcijo. Med najpomembnejšimi so od RNA odvisna RNA-polimeraza (RdRp), glavna cistein proteaza 3CLpro in papainu podobna proteaza PLpro, ki imajo vsi ključno vlogo pri okužbi gostiteljske celice (1, 8).

Po vezavi na membrano z zgoraj opisano vezavo med proteinom S in ACE2 sledi endocitoza virusa v celico v endosome, kar olajša proteolitska cepitev in aktivacija proteina S s transmembransko serinsko proteazo TMPRSS2 (slika 1) (8). Po vstopu virusa v gostiteljsko celico se najprej sprosti virusni genom v obliki ssRNA(+). V okuženi celici nato v delu endoplazemskega retikuluma nastanejo številni vezikli z dvojno membrano (9). Ti vezikli so popolno mesto za zaščito virusnega genoma in omogočajo učinkovit proces podvajanja s pomočjo replikacijsko-transkripcijskega kompleksa virusa (10). Temu sledi prevajanje virusne RNA v virusni poliprotein, za kar virus zlorabi mehanizme gostiteljske celice. Nastali nefunkcionalni poliprotein nato virusni proteazi 3CLpro in PLpro cepita do funkcionalnih virusnih proteinov, odgovornih za podvajanje in sestavljanje virusnih delcev ali virionov, kar poteka v endoplazemskem retikulumu in Golgijevem aparatu (11). Nastali virioni se prenesejo do celične membrane, sprostijo iz celice z brstenjem in širijo okužbo z vezavo na nove gostiteljske celice. Intenzivno podvajanje in sprostitve SARS-CoV-2 iz gostiteljske celice vodi tudi do piroptoze, ki je vrsta programirane celične smrti kot posledica vnetnega procesa. Piroptozo sledi sproščanje velike količine provnetnih citokinov in kemokinov, ki pritegnejo monocite, makrofage in celice T na mesto okužbe, s čimer povečujejo vnetje. Pri neustreznem imunskem odzivu temu sledi kopičenje imunskih celic v pljučih in pretirano nastajanje provnetnih citokinov, kar ima za posledico poškodbo pljučnega tkiva (12).

3 BOLEZEN COVID-19

Virus se prenaša zlasti kapljično, tako da pri kihanju in kašljanju okuženega kapljice z virusom pridejo v stik s sluznico

nosu, ust in oči oseb v bližini, padejo pa tudi na bližnje površine. V povprečju ena okužena oseba okuži 2 do 3 druge zdrave osebe. Ker je kužnost virusa zelo visoka, je ključna preventiva, ki zahteva razkuževanje površin in socialno distanco. V začetnem, asimptomatskem stanju bolezni covid-19, se virus veže na epiteljske celice v nosni votlini, kjer se intenzivno razmnožuje. Najintenzivneje se razmnožuje prvih nekaj dni, zato so osebe takrat tudi najbolj kužne, ni pa nujno, da že izkazujejo simptome bolezni (13). Inkubacijska doba traja od 2 do 14 dni, v povprečju od 4 do 6 dni. Količina virusa v nosno-žrelnem prostoru začne padati po sedmih dneh bolezni in v približno dveh tednih je v nosu prisotna le še neznatna količina (13).

Bolezen covid-19 se ne kaže s specifičnimi znaki ali simptomi, na osnovi katerih bi jo lahko razlikovali od ostalih virusnih okužb dihal, zato je za potrditev ali izključitev okužbe z novim koronavirusom potrebno mikrobiološko testiranje z odvzemom brisa nosno-žrelnega prostora, žrela, izpirka zgornjih dihal, izmečka dihal ali drugih kužnin (13, 14). Pri lažji obliki bolezni je značilno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah in sklepih, nahod, najpogostejša znaka pa sta zvišana telesna temperatura (pri več kot 88 % okuženih) in suh kašelj (pri več kot 60 % okuženih). Približno 80 % okuženih bolnikov ima le blage simptome, ki so omejeni na zgornje in prevodne dihalne poti. Pri približno 20 % bolnikov pa bolezen napreduje do razvoja okužbe spodnjih dihalnih poti, kar vodi do hipoksemije in poškodbe pljuč (15). Ti bolniki so v nevarnosti, da se pojavi akutna dihalna stiska, ki je lahko tudi usodna. Bolezen covid-19 tako klasificiramo na asimptomatsko in blago, ki ne potrebujeta bolnišničnega zdravljenja, ter zmerno covid-19 s pljučnico brez hipoksemije, pri kateri je potrebno ambulantno ali bolnišnično zdravljenje. Za hudo obliko, ki prizadene približno 15 % bolnikov, je značilna pljučnica s hipoksemijo, ki zahteva sprejem v bolnišnico in poostreno opazovanje zaradi možnosti poglobljanja hipoksemije. Pri 5 % bolnikov pa je bolezen kritična, zahteva zdravljenje v intenzivni enoti zaradi dihalne odpovedi in potrebe po umetnem predihavanju, lahko pa vodi celo do odpovedi več organov (13, 16, 17). Bolniki s pridruženimi boleznimi, kot so bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen, visok krvni tlak, kronične bolezni pljuč ali ledvic, rak in debelost, imajo večje tveganje za smrtni izid. Zelo pomemben dejavnik tveganja pa je tudi starost, saj smrtnost narašča s starostjo in je najvišja v skupini nad 80 let (18).

Okužba z virusom SARS-CoV-2 lahko sproži prekomeren odziv imunskega sistema, ki ga imenujemo sindrom sproščanja citokinov ali citokinska nevihta (12). Slednja je povezana s povišanim sproščanjem vnetnih citokinov, predvsem in-



terlevkina 6. Možni napovedni laboratorijski dejavniki hujšega poteka bolezni so limfopenija, zvišana koncentracija jetrnih encimov, zvišana laktat dehidrogenaza, zvišani označevalci vnetja (C-reaktivni protein, interlevkin 6, feritin), zvišan D-dimer, podaljšan protrombinski čas, zvišana troponin I in kreatin kinaza (19). Na slikah računalniške tomografije CT bolnikov s covid-19 so pogosto vidne spremembe z videzom mlečnega stekla, ki so značilne za virusne pljučnice (20).

Za okužbo s SARS-CoV-2 je ključna vezava virusa na ACE2 v celicah pljuč, je pa encim ACE2 izražen tudi v srcu, ledvicah, gastrointestinalnem traktu in testisih. ACE2 je komponenta sistema renin-angiotenzin in katalizira cepitev angiotenzina I v angiotenzin 1-9 ter angiotenzina II v angiotenzin 1-7. Ravnotežje med angiotenzinom II in angiotenzinom 1-7 je izredno pomembno, saj ima angiotenzin II vazokonstriktorno delovanje preko vezave na angiotenzinski receptor tipa 1 (AT1), angiotenzin 1-7 pa vazodilatatorno delovanje zaradi vezave na angiotenzinski receptor tipa 2 (AT2), kar ima številne ugodne učinke na kardiovaskularni in respiratorni sistem (21). Koristnost uporabe zaviralcev ACE ali antagonistov AT1 za zdravljenje covid-19 je še vedno nejasna, velja pa poudariti, da terapevtsko uporabni zaviralci ACE ne zavirajo ACE2 (22). Trenutno tudi ni dokazane povezave med jemanjem teh zdravil in hujšim potekom bolezni, kar je bila ena od hipotez, ker je hujši potek covid-19 pogostejši pri bolnikih s hipertenzijo (21, 23).

4 TARČE ZA RAZVOJ CEPIV IN ZDRAVILNIH UČINKOVIN

RNA virusa SARS-CoV-2 nosi zapis za številne proteine, ki so potencialne tarče za odkrivanje zdravilnih učinkovin. Največ raziskav poteka v smeri razvoja zaviralcev RdRp in proteaz 3CLpro in PLpro, katerih kristalne strukture so že poznane, to pa je podlaga za strukturno podprto načrtovanje. Hiter razvoj potencialnih protivirusnih učinkovin omogoča tudi velika podobnost genoma SARS-CoV-2 s SARS-CoV in MERS-CoV (24). Na primer, 3CLpro in RdRp SARS-CoV-2 in SARS-CoV imata več kot 95-odstotno podobnost aminokislinskega zaporedja. Proteazi PLpro obeh virusov imata sicer nižjo, 83-odstotno podobnost zaporedja, vendar je enakost aminokislinskih ostankov v aktivnem mestu bistveno višja (6, 25). Ta podobnost omogoča, da lahko v kratkem času testiramo veliko število znanih spojin z dokazanim delovanjem na SARS-CoV in MERS-CoV, s pomočjo česar so že identificirali potencialne protivirusne učinkovine,

ki so v predkliničnih in kliničnih fazah razvoja (26). Tudi interakcija med proteinom S in receptorjem ACE2 na površini membrane gostiteljske celice ima velik pomen za odkrivanje novih učinkovin in cepiv za preprečevanje in zdravljenje covid-19, saj je to začetni stik, ki sproži proces okužbe (27). Hiter potek raziskav in obetavni rezultati kliničnih testiranj nam dajejo upanje, da bo kmalu na voljo varno in učinkovito zdravilo in/ali cepivo proti bolezni covid-19. Več informacij o razvoju učinkovin in cepiv sledi v drugih prispevkih te številke Farmacevtskega vestnika.

5 SKLEP

Nedvomno je pandemija zaradi izbruha SARS-CoV-2 in bolezni covid-19 vsaj za kratek čas spremenila ves svet. Tako hitrega in intenzivnega poteka raziskav, kot v primeru covid-19, še ni bilo nikoli. Čeprav spoznavamo vedno več dejstev o samem virusu in bolezni covid-19, veliko neznank še vedno ostaja. Skrb vzbujajoča so poročila, ki kažejo, da covid-19 lahko pusti dolgotrajnejše posledice na organizmu in da okužba s SARS-CoV-2 lahko vodi do avtoimunskih bolezni (npr. do Kawasakijevega sindroma pri otrocih (28)). Zaradi vrste strogih ukrepov je nekaterim državam, tudi Sloveniji, uspelo zajeziti širjenje virusa in počasi se naša življenja vračajo v stare tirnice, vendar ob neprekinjeni veljavi številnih omejitev zaradi strahu pred ponovnim porastom okužb. Pomembna vprašanja ostajajo še neodgovorjena: (i) Ali oseba, ki preboli covid-19, postane dolgotrajno imuna na okužbo s SARS-CoV-2?, (ii) Ali bomo imeli ponovni izbruh virusa SARS-CoV-2 v jeseni 2020 ali v naslednjih letih? Vsi z velikim pričakovanjem čakamo na rezultate kliničnih preskušanj zdravilnih učinkovin za zdravljenje covid-19 in cepiv za preprečevanje okužb s SARS-CoV-2, s katerimi bi lahko zaščitili predvsem rizične skupine oseb in pridobili potreben občutek varnosti za našo prihodnost, saj bo virus zelo verjetno ostal med nami.

6 LITERATURA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-9.



2. Coronavirus [Internet]. [cited 2020 June 2]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Dnevno spremljanje okužb s SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 June 2]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/dnevno-spremljanje-okuzb-s-sars-cov-2-covid-19>
4. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):676-9.
5. Osman EEA, Toogood PL, Neamati N. COVID-19: Living through another pandemic. *ACS Infect Dis*. 2020 May; <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00224>
6. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 1;9(1):221-36.
7. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar;367(6485):1444-8.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
9. Knoops K, Kikkert M, Worm SHE van den, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Koster AJ, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*. 2008 Sep;6(9):e226.
10. Hagemeyer MC, Verheije MH, Ulasli M, Shaltiel IA, Vries LA de, Reggiori F, et al. Dynamics of coronavirus replication-transcription complexes. *J Virol*. 2010 Feb;84(4):2134-49.
11. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci*. 2020 Mar;6(3):315-31.
12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr;1-12.
13. Tomazič J. Covid-19: kaj je dobro, da ve vsak zdravnik [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/covid-19_tomazic_j.finito.pdf
14. Koronavirus - pogosta vprašanja in odgovori [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/koronavirus-pogosta-vprasanja-in-odgovori>
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb;323(13):1239-42.
16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708-20.
17. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020 May;221(11):1770-4.
18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-81.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054-62.
20. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-9.
21. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):586-90.
22. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(17):1653-9.
23. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>
24. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*. 2020 Mar;21(5):730-8.
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565-74.
26. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr; <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>
27. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar;367(6483):1260-3.
28. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>