

Etiology of New Coronavirus Disease

Nilgün ÜNAL

Department of Pharmaceutical Microbiology, University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Pharmacy, Ankara, TURKEY.
ORCID: 0000-0002-0490-976X

ABSTRACT

The new Coronavirus (COVID-19) infection first appeared in Wuhan, China in Hubei province in December 2019. Virus isolation, PCR and genome sequencing studies were carried out with samples from patients with pneumonia. According to these studies, isolated virus was determined to be 96% similar to bat Coronavirus (BatCoV) RaTG13 and 80% to SARS-CoV. This new zoonotic betacoronavirus, which infects humans and can be transmitted from person to person, has been named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus-2 / SARS-CoV-2) due to its close resemblance to SARS CoV.

Key words: Coronavirus, COVID-19, Etiology, SARS-CoV-2.

Yeni Koronavirüs Hastalığının Etiyolojisi

ÖZET

Yeni Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu ilk olarak, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Pnömonili hastalardan alınan örneklerde yapılan, virüs izolasyonu PCR ve genom sekans çalışmaları ile etkenin %96 oranında yarası *coronavirus* (BatCoV) RaTG13 ve %80 oranında da SARS-CoV'a benzediği ortaya konmuştur. İnsanları enfekte eden ve insandan insana bulaşabilen bu yeni zoonoz betacoronavirüse SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2/ SARS-CoV-2) adı verilmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Etiyoloji, Koronavirüs, SARS-CoV-2.

GİRİŞ

Virüs, Latince "zehir" anlamına gelmektedir. Virüsler, ışık mikroskobu ile görülmeyecek kadar küçük (nanometre), basit yapıda ve konakçı oldukları hücreler (hayvan, bitki ve bakteri hücreleri) dışında çoğalamayan, insan, hayvan ve bitkilerde enfeksiyonlara neden olabilen mikroorganizmalardır. İlk olarak 1892 yılında Dimitri Iwanowski, bitkilerde hastalık yapan Tütün Mozaik Hastalığı etkeninin filtrelerden geçebilen bir mikroorganizma olduğunu göstermiştir (Tortora ve ark. 2013, Wagner 2020,).

Virüsler, bakteri (prokaryotik), insan ve hayvan (ökaryotik) hücrelerinin aksine nükleik asitlerin sadece birini taşırlar (DNA ya da RNA). Bu nükleik asidin etrafı kapsid adı verilen bir protein kılıfı ile sarılıdır. Bazı virüslerde kapsid dışında lipid, protein ve karbonhidratların oluşturduğu bir zar da bulunmaktadır. Sadece konak olabildikleri hücrelerin içerisinde, ya çekirdekte ya da sitoplazmada hücreye ait sentez makinalarını kullanarak çoğalabilirler. Hücre içerisinde çoğalan virüsler, çeşitli mekanizmalarla (hücrelerin parçalanması ya da patojenik değişiklikler) yeni hücreleri enfekte edebilecek şekilde hücreyi terk ederler (Tortora ve ark. 2013).

Coronavirus Sınıflandırılması

Coronavirus'lar zarlı, yüzeylelerinde çubuksu uzantıları olan bir yapıya sahiptirler. En dışta bulunan bu çıkıntıların Latince'deki ismi "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere *Coronavirus* (taçlı virüs) adı verilmiştir (Masters ve Perlman 2013).

Coronavirus'lar (CoVs), 50–200 nm aralığında ortalama 60–120 nm boyutlarındadırlar. *Nidovirales* takımında, nükleik asit olarak tek zincirli, pozitif polariteli, 26–32 kb büyüklüğünde RNA taşıyan *Coronaviridae* ailesi *Orthocoronavirinae* alt ailesi içerisinde sınıflandırılmışlardır. *Orthocoronavirinae* alt ailesinde, *Alfacoronavirus* (α -CoV), *Betacoronavirus* (β -CoV), *Gamacoronavirus* (γ -CoV) ve *Deltacoronavirus* (δ -CoV) olmak üzere dört cins ve bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins yer alır (Li ve ark. 2020). Pozitif polariteli RNA'ya sahip oldukları için bu virüslerin hücre içerisinde çoğalmak için negatif polariteli virüslerde bulunması şart olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine ihtiyaçları yoktur. Ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar (Masters ve Perlman 2013).

Dizi analizleri sonucu *Betacoronavirus*'lar Adan D'ye kadar isimlendirilen 4 soya (alt cins) ayrılırlar. A soyun da (*Embecovirus* alt cinsi), insanlarda bulunan HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 (çeşitli türler) suşları içermektedir. B soyunda (*Sargencovirus* alt cins), SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve Bat SL-CoV-WIV1 gibi suşları içermektedir ve yayınlanmış yaklaşık 200 viral dizi vardır. C soyu (*Mergencovirus* alt türü) içerisinde *Tylonycteris* yarasa koronavirüsü HKU4 (BtCoV-HKU4), *Pipistrellus* yarasa koronavirüsü HKU5 (BtCoV-HKU5) ve Orta Doğu Solunum Sendromu ile ilgili olan koronavirüs (MERS-CoV) yer alır ve günümüze kadar 500'den fazla viral dizisi yayınlanmıştır (Letko ve ark. 2020). D soyunda (*Nobecovirus* alt türü), Roussetus yarasa koronavirüsü HKU9u (BtCoV-HKU9) bulunmaktadır (ECDC 2014).

Coronavirus'ların Orjini

Coronavirus'lar insan, yarasa, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilirler (evcil ve yabani hayvanlarda). Alfa ve Betacoronavirusler esas olarak, yarasalarda bulunurlar, ancak insan, kedi, köpek, deve gibi diğer türlere de bulaşabilirler (Li ve ark. 2005, Lau ve ark. 2012, Masters ve Perlman 2013).

Betacoronavirus'lar insanlarda ilk olarak, Kasım 2002'de Güney Çin (Guangdong eyaleti) de ortaya çıkmıştır. Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) hastalığı olarak adlandırılan enfeksiyon global bir sorun olarak Haziran 2003 tarihine kadar devam etmiştir. Etkenin doğal konağı Asya misk kedileri (*Paguma larvata*) olmasına rağmen etken insanlara yeni koronavirüs enfeksiyonuna (COVID-19) benzer bir şekilde canlı hayvan satış pazarında yarasadan bulaşmıştır (Anderson ve ark. 2004). Kısa süre sonra, Çin'de at nalı yarasalarında (*Rhinolophus sinicus*) genetik olarak yakın ilişkili birkaç virüs tespit edilmiştir. Aynı zamanda, yeni nesil dizileme teknolojisindeki gelişmeler sonucu Dünya'da insanlarda bulunmayan ancak genetik olarak insanlarda bulunan koronavirüslere benzer binlerce koronavirüs vahşi hayvanlarda belirlenmiştir.

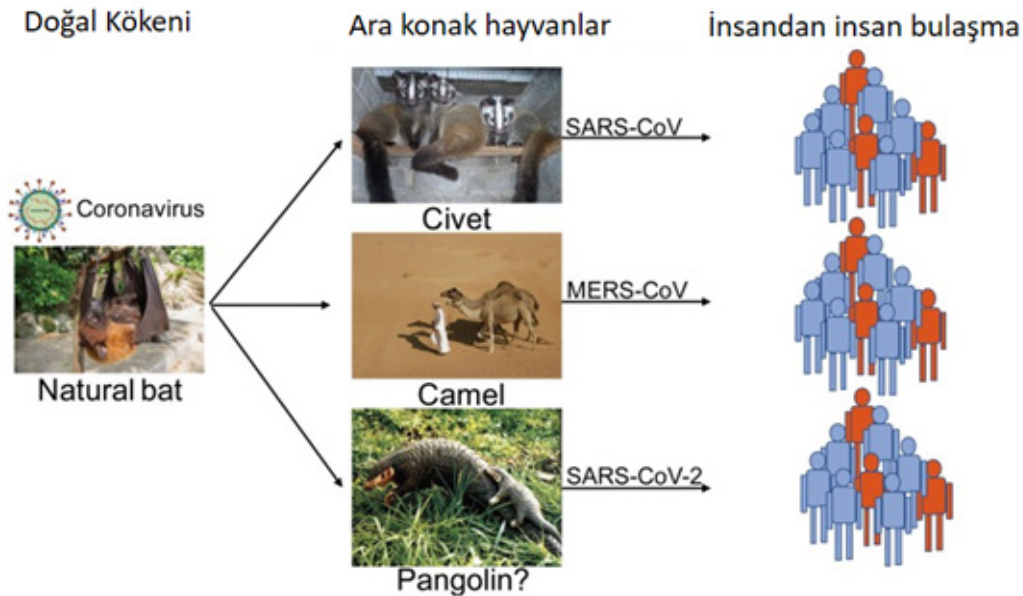
SARS salgınından sonra, Suudi Arabistan'da 2012 yılında tek hörgüçlü deve (*Camelus dromedarius*)den insana bulaşan Coronavirus, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) hastalığına neden olup salgın 2016 yılına kadar devam etmiştir (Peeri ve ark. 2020).

Yeni Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu ilk olarak, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Şehrin merkezine yer alan deniz ürünleri pazarını ziyaret geçmişi olan bir grup insanda tanımlanamayan viral pnömoni vakaları bildirilmiştir. Daha sonra enfekte insanlardan alınan bronkoalveoler lavaj sıvısı ve biyolojik örneklerinden hücre kültürü ile virüs izolasyonu, PCR ve sekans çalışmaları yapılmış ve virüsün Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) etkeni MERS-CoV'u ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) etkeni SARS-CoV'u gibi Betacoronavirus cinsinde yer aldığı ortaya konmuştur (Zhu ve ark. 2020). İlk hastalardan alınan örneklerden elde edilen virüs genomunun sekans çalışmalarında etkenin %96 oranında yarasa coronavirus (BatCoV) RaTG13 ve %80 oranında da SARS-CoV'a benzediği ortaya konmuştur (Zhou ve ark. 2020). İnsanlarda görülen bu yeni virüse SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2/ SARS-CoV-2) ve hastalığa da Coronavirus Diseases- 2019 (COVID-19) adı verilmiştir (Li ve ark. 2020, T.C. Sağlık Bakanlığı 2020, WHO 2020). COVID-19 insandan insana yakın temasla bulaşarak hızla tüm kıtalarda

görölmeye başlamış ve Dünya Sağlık Örgütü, 1 Şubat 2020 tarihinde hastalığı uluslararası endişe verici bir halk sağlığı problemi pandemik bir enfeksiyon olarak ilan etmiştir.

Bu yeni salgının kontrol edilebilmesi için SARS-CoV-2'nin orijinin belirlenmesi son derece önemli olmuştur. Zhang ve ark. (2020), karıncayiyen (Pangolin) türlerinde SARS-CoV-2-benzeri CoV'ları tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, ölü Malayan karıncayiyenlerinden izole ettikleri SARS-CoV-2-benzeri CoV'lar (Karıncayiyen Koronavirüsleri), yarasalardan izole edilen BatCoV RaTG13 virüsü ve SARS-CoV-2 suşlarını tüm genom düzeyinde karşılaştırmışlar ve karıncayiyen CoV'ları ile % 91.02 yarasal kökenli BatCoV RaTG13 virüsü ile de % 90.55 benzer bulunmuştur. Karıncayiyenlerin bu virüslerin doğal rezervuarı olduklarını bildirmişler.

Benzer viral enfeksiyonlara (SARS, MERS ve COVID-19) neden olan *Betacoronavirus*'lar zoonoz özellikte olup, hayvanlardan insanlara bulaşabilir. COVID-19 enfeksiyonunun risk faktörleri ile ilgili hala sınırlı bilgi mevcuttur. Virüsün insanlara kontamine canlı hayvanlarla (misk kedisi, yılan) temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir (Peeri ve ark. 2020).



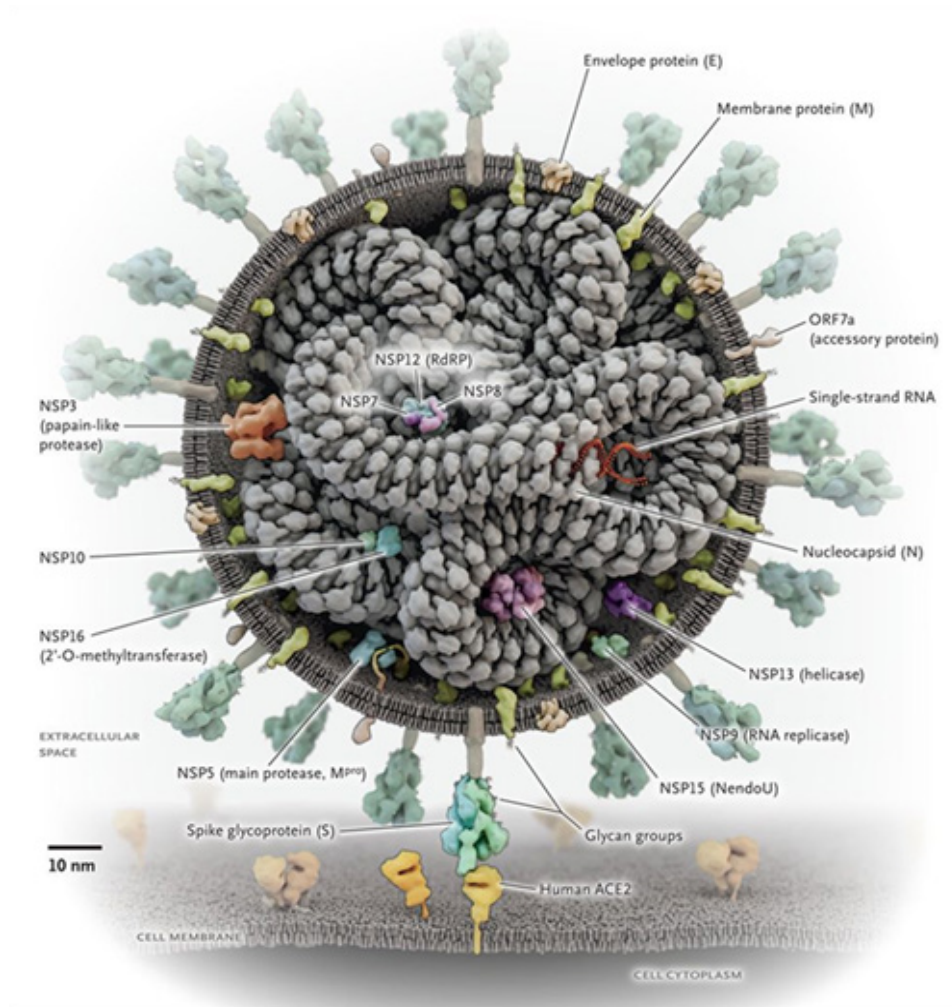
Şekil 1: Kökenleri yarasa olan koronavirüslerin ekolojisi, yarasalarda bulunan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin yarasalardan misk, deve ve karıncayiyen (pangolin) konakçalarına ve sonra insana bulaşarak, enfeksiyonlarına neden olurlar (Jin ve ark. 2020).

SARS-CoV-2'nin yapısı:

Virüsün çapı 60-100 nm olup yuvarlak veya oval şeklindedir. CoV'lerin fizikokimyasal özellikleri hakkındaki bilgilerin çoğu SARS-CoV ve MERS-CoV'den gelir. SARS-CoV-2, UV ile inaktive edilebilir veya 56 °C 30 dakikada ısıtılabilir ve ayrıca dietil eter, % 75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform gibi çoğu dezenfektana duyarlıdır (Jin ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 genomu, insanları enfekte etmek ve çoğalmak için, yaklaşık 25 protein kodlamaktadırlar. Bunlar arasında Spike (S) proteini, Membran proteini (M), Zar proteini (E) ve Nükleokapsid (N) olmak üzere 4 yapısal proteindir (Parks ve ark. 2020).

Bunlar arasında en çok bilineni insanlarda Anjiyotensin Converting (dönültürücü) Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanan S glikoproteinidir. S proteinin yaklaşık 150 kDa molekül ağırlığında olup, N-terminal ünitesi (Spike HR2 domain) ve membrana bağlı C-terminal alt ünitesi (Spike transmembrane domain-S2) olmak üzere iki alt birimi vardır. Virüs yüzeyinde bulunan S glikoproteini insan hücrelerini enfekte etmede anahtar rol oynayan bir proteazdır. SARS-CoV-2'nin başak proteini, pangolin ve yarası CoV'lerine % 90'dan fazla amino asit benzerliği gösterir. Spike proteininin ACE-2'ye bağlanması bu proteini transmembran proteaz serin 2 ve diğer hücrel proteazlar ile bölünmesini sağlar (proteazlar ve spike bağlantısı gerçekleşebilir), füzyon



Şekil 2: Dört yapısal protein vardır: Spike (S/Başak) yüzey glikoproteini; membran (M) proteini (turuncu); Nükleokapsid (N) proteini; ve zarf (E) proteini. Genomik RNA, N proteininde gösterilmiştir. (B) SARSCoV-2 genomu 5 sırayla düzenlenmiştir -replikaz (ORF1a / b) -yapısal proteinler [başak (S) - zarf (E) -membran (M) -nükleokapsid (N)] - 3 (Parks ve ark. 2020)

ve endositozu başlatılır. Spike proteininin enfektivitede temel rolü, aşı gelişimi, antikorlarla bloke edici tedavi ve teşhiste kullanılmak için antijen olarak önemli bir hedef olduğunu düşündürmektedir (Pillay 2020, Walls ve ark. 2020). Membran proteini (M), viral zarfa şekil verir, en bol bulunan yapısal proteindir ve 25-40 kDa ağırlığındadır. Virüsün hücre füzyonunu takiben konakçı hücre içine girişine ve hücrel süreçlerde etkileşime yardımcı olan bir proteindir. E proteini (~8-12 kDa) ana yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Bu membranda bulunan proteinin bir amino ucu (N-terminal) dışarda bulunan kısmı ve iyon kanalı aktivitesine sahip bir Karboksil ucu (C-terminal) içerde kalan kısmı vardır. Protein viral bağlanma ve tomurcuklanmada önemlidir. Nükleokapsid (N) proteini, RNA'ya bağlanan tek protein N proteindir. Protein bir N-terminal ve bir C-terminal olmak üzere iki parçası vardır. Virüs füzyonunu takiben konakçı

hücre girişine ve hücrel süreçlerde etkileşime yardımcı olan bir ribonükleo-protein çekirdeği oluşturmak için viral RNA'ya bağlandığı bilinmektedir (Satarker ve Nampoothiri 2020).

Yapısal proteinlerden farklı olarak virüsün ORF1a ve ORF1ab bölgelerinde kodlanan ve viral transkripsiyon ve translasyonu kolaylaştıran, yapısal olmayan proteinleri (Nonstructural Proteins (NSPs) vardır. Bunlar arasında; viral replikasyon ve translasyonda çok önemli olan viral RNA sentezinde görevli NSP12 olarak bilinen RNA-bağlı RNA polimeraz (RdRp) ve kofaktör olarak rol alan NSP7 ve NSP8 vardır. Ayrıca virus, NSP3, NSP5 (main protease, M^{pro}), NSP9 (RNA replikaz), NSP10, NSP13 (helikaz), NSP15 (endoribonükleaz), NSP16 (2'-O-metiltransferaz) gibi yapısal olmayan proteinleri de bulundurmaktadır (Şekil 2) (Gao ve ark. 2020, Parks ve ark. 2020).



Şekil 3: SARS-CoV-2 genomunun 5' ve 3' terminal dizileri. Gen sırası 5p-replikaz ORF1ab-S-zarf (E) -membran (M) -N-3p'dir. ORF3ab, ORF6, ORF7ab, ORF8, ORF9ab ve ORF10, resimde gösterilen tahmini konumlarda bulunur. Resimdeki 1a, 1b, 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b, 10 farklı ORF genlerini temsil eder (Jin ve ark. 2020).

Genomik varyasyon:

COVID-19 hastalarından elde edilen ilk SARS-CoV-2 virüslerinin nükleik asit sekans analizleri karşılaştırıldığında suşlar son derece benzerdi (% 99,98) bu da çok fazla varyasyon olmadığını gösteriyordu (Lu ve ark. 2020). Tang ve ark. (2020) SARS-CoV-2'nin 103 genomun analizlerine dayanarak iki ana L ve S tipi belirlemişler ve L tipinin daha agresif ve daha hızlı yayılabilirken, S tipinin ise nispeten daha hafif olduğunu bildirmişlerdir (Tang ve ark. 2020). RNA virüslerinin çok kolay mutasyonel değişiklikler geçirebileceğini belirten araştırmacılar SARS-CoV-2'nin insanlarda veya hayvanlarda sürekli izlenmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (Jin ve ark. 2020).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Coronavirus'lardan SARS-CoV-2 virüsünün tüm dünyayı etkilemesi ve binlerce insanın ölümüne neden olması;

Coronavirus'ların ve zoonoz özellikteki tüm mikroorganizmaların; genel özellikleri, sekans çalışmaları ile tüm genom analizleri,

virüs suşlarının epidemiyolojik olarak türler arasında ve dünyada dağılımı,

virüslerin konakçı hücrelere bağlanma, hücre içerisine giriş, viral replikasyon ve hücreden çıkış mekanizmaları,

virüslerin geçirdikleri mutasyonlar ile bu mutasyonların virüslerde yaptığı değişiklikler, virüslerin, bulaş yolları, ana ve ara konakları hakkında,

viral enfeksiyonların patogenezi,

viral enfeksiyonlara karşı korunmada en önemli yollardan birisi olan aşılardan geliştirilmesi,

viral enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için, tek sağlık kavramı ile pek çok bilim dalından araştırmacının katılımı ile gerçekleştirilecek projelere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, Leung GM, Lam TH, Hedley AJ, (2004). Epidemiology, trans-mission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 359, 1091-105.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2020). Rapid Risk Assessment - Severe respiratory disease associated with a novel coronavirus . Erişim Adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/novel-coronavirus-rapid-risk-assessment-update.pdf> Erişim Tarihi: 22.04.2014.
- Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, Wang T, Sun Q, Ming Z, Zhang L, Ge J, Zheng L, Zhang Y, Wang H, Zhu Y, Zhu C, Hu T, Hua T, Zhang B, Yang X, Li J, Yang H, Liu Z, Xu W, Guddat LW, Wang Q, Lou Z, Rao Z, (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368, 779-782.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan D. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 12, 372. DOI: 10.3390/v12040372.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Fan RY, Huang Y, Wang M, Guo R, Lam CS, Tsang AK, Lai KK, Chan KH, Che XY, Zheng BJ, Yuen KY, (2012). Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits. *Journal of Virology*. 86 (10): 5481-96. DOI:10.1128/JVI.06927-11.
- Letko M, Marzi A, Munster V, (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5; 562-569.
- Li H, Liua SM, Yub XH, Tang SL, Tang CK, (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105951.
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein J, Wang H, Cramer G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton B, Zhang S, Wang L. (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses, *Science*, 310 (5748), 676-679.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, ve ark. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (Lond. Engl)*, 95,565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Masters PS, Perlman S, (2013). Coronaviridae. In: *Field Virology* (Ed), 6th ed., 825, Knipe DM, Howley PM. by Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 19103 USA.
- Parks JM, Smith JC, (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman S, Zaki R, Tan Z, Bibi S, Baghbanzadeh M, Aghamohammadi N, Zhang W, Haque U, (2020). *International Journal of Epidemiology*, 1-10. DOI: 10.1093/ije/dyaa033.
- Pillay TH. (2020). Gene of the Month: The 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 Novel Coronavirus Spike Protein. *Journal of Clinical Pathology*, 73; 366-369. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
- Satarker S, Nampootheri M, (2020). Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Medical Research Archives*, DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X. Duan Y, Zhang H, Wang Y, Qian Z, ve ark. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6): 1012-1023. DOI: 10.1093/nsr/nwaa036.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2020). Covid-19 Rehberi (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişim Adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf Erişim Tarihi: 01.06.2020
- Tortora GJ, Funke BR. Case CL, (2013). *Viruses, Viroids, and Prions In: Microbiology An Introduction*. (Ed), 11th ed., 369, Pearson Education, Inc., USA.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D, (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 180, 281-292. DOI:org/10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Wagner RR. (2020). Erişim Adresi: <https://academic.elsevier.com/levels/collegiate/article/virus/106000?opensearch=sars%20covid-19%20virus#32739.toc>. Erişim tarihi: 09.06.2020
- World Health Organisation (WHO) (2020). Disease Outbreak News. Erişim Adresi: <https://www.who.int/csr/don/en/> Erişim Tarihi: 15.05.2020
- Zhang T, Wu O, Zhang Z, (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology* 30, 1346-1351.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZH. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F et al., for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020) A

novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.