

INCURSIUNE ÎN UNIVERSUL NECUNOSCUȚ AL VIRUSULUI SARS-COV-2**FORAY INTO THE UNKNOWN UNIVERSE OF THE SARS-COV-2 VIRUS**

Elena Mihaela Constantinescu, Cristian-Adrian Constantinescu
Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Cristian-Adrian Constantinescu, e-mail: constantinesco@gmail.com,

Abstract:

The appearance of the circulation of the SARS-CoV-2 virus in the world was unexpected, surprising the medical world both in terms of knowledge about it and the supplies of medical materials necessary for effective protection against it. The data accumulated so far refer to the origin of the virus, its evolution in the world, the routes of transmission and the titer of antibodies that occurs after passing through the disease

Rezumat:

Apariția circulației virusului SARS-CoV-2 în lume a fost neașteptată, surprinzând lumea medicală atât din punct de vedere al cunoștințelor despre acesta cât și a rezervelor de materiale sanitare necesare unei protecții eficiente împotriva lui. Datele acumulate până în prezent se referă la originea apariției virusului, evoluția acestuia în lume, căile de transmitere și titrul de anticorpi care apare în urma trecerii prin boală.

Key-words: SARS-CoV-2 virus, environmental resistance, transmission, identification methods

Cuvinte cheie: virusul SARS-CoV-2, rezistența în mediu, transmitere, metode de identificare

Scurt istoric al apariției virusului și originea denumirii lui.

De-a lungul timpului mai multe tulpini aparținând Familiei Coronaviridae au circulat în mod constant în populația umană producând de cele mai multe ori afecțiuni respiratorii minore (Munster VJ, 2020). Cu toate acestea, există și două afecțiuni respiratorii severe ai căror agenți etiologici aparțin aceleiași familii, Coronaviridae, care au fost transmise de la animale la oameni și care au atras atenția lumii medicale prin gravitatea lor. Este vorba de Sindromul respirator acut sever (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - SARS-CoV) și de Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-MERS-CoV). (Fehr A, 2017). SARS a apărut în 2002 în provincia Guangdong, China, având ca și rezervor animal liliacii de potcoavă chinezi (Lau S, 2005; Li F, 2005) și a provocat la nivel mondial 8.096 de îmbolnăviri și 774 de decese (de Wit E, 2016; OMS, 2004).

Transmiterea umană a fost facilitată de gazde intermediare precum pisicile civet și o rasă

de câini, care sunt vândute frecvent ca surse de hrană în piețele din China (Guan Y, 2003). Episodul pandemic de SARS din 2002-2003 a fost stins prin aplicarea măsurilor de control convenționale, inclusiv restricții de călătorie și izolarea pacienților, în condițiile în care nu existau antivirale specifice sau vaccinuri disponibile. (Li F, 2005)

În decembrie 2019, o nouă boală infecțioasă respiratorie a apărut în Wuhan, provincia Hubei, China (Huang C, 2020; Wang C, 2020; Zhu N, 2020). Dacă inițial transmiterea acestui virus la om a fost legată de piața de fructe de mare din Huanan, ulterior din cauza transmiterii de la om la om acesta s-a răspândit rapid în China și a provocat o pandemie ale cărei manifestări sunt vizibile și astăzi. (Chan J.F, 2020)

Introducere. Taxonomie virală

De-a lungul istoriei denumirea unei noi entități determinante a unei noi patologii a variat, luându-se în considerare caracteristicile agentului patogen, de exemplu producerea inflamației sau locul de unde a fost identificat prima dată.

Provocarea a fost cu atât mai mare în cazul noului coronavirus identificat prima dată în China. Organizațiile de sănătate, mass-media, politicienii, comisiile de taxonomie științifică și publicul larg au oscilat în găsirea denumirii acestei noi entități epidemiologice, de la „virusul Wuhan” la „romanul coronavirus-2019”, la „virusul COVID-19” până la denumirea să oficială de acum: SARS-CoV-2 (sindrom respirator acut sever coronavirus 2). Cum devine un astfel de nume oficial și de către cine este el dat? Răspunsul poate fi dat analizând taxonomia virusului.

Astfel grupul de studiu Coronavirus (CSG) al Comitetului internațional pentru taxonomia virusurilor (ICTV) a numit noul SARS-CoV-2 coronavirus pe baza relației sale genetice cu SARS-CoV inițial, cel care a provocat un focar de boală în 2002-2003. Acest comitet ICTV (al diviziei de virusologie a Uniunii Internaționale a Societăților Microbiologice) a fost înființat în urma Congresului Internațional de Microbiologie organizat la Moscova în 1966 cu scopul de a dezvolta o schemă taxonomică unică, universală, pentru toate virusurile care infectează animale, plante sau ciuperci. Multe dintre clasificările virale se bazează pe faptul că virusurile sunt ADN sau ARN, monocatenare sau dublu catenare și au fie o proteină simplă de înveliș sau o anvelopă lipoproteică complexă. Alte criterii de clasificare includ tipul speciilor gazdă, tipul de replicare și de boli pe care le provoacă, de exemplu SARS în cazul acestui nou coronavirus. (Wang C, 2020)

Din ICTV fac parte și cele 98 de grupuri internaționale de studiu (SG) care analizează toate ordinele și familiile virale, unul dintre ele, CSG, fiind cel dedicat coronavirusurilor ARN monocatenare. Acesta a fost primul organism științific care a publicat pe baza filogeniei și a taxonomiei, în 11 februarie, în jurnalul Cold Springs Harbour bioRxiv, denumirea oficială de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2), recunoscând oficial acest virus ca fiind înrudit (soră) cu coronavirusurile care determină apariția sindromului respirator acut (SARS-CoVs). Încă din cele mai vechi timpuri anumite boli noi au purtat diferite denumiri neștiințifice, de exemplu: sifilisul = „variola franceză”, gripa din 1918 = „gripă spaniolă”, SIDA = „ciumă homosexuală” iar

pandemia din prezent = „WuFlu.” (Mark L, 2020)

Denumirea de COVID-19, cel mai des folosită în prezent atât în media cât și de către Organizația Mondială a Sănătății, se referă pur și simplu la boala determinată de coronavirus în anul 2019. Denumirea actuală de SARS-CoV-2 duce cu gândul la temutul și mortalul SARS-CoV-1 care a determinat multă neliniște mai ales în rândul populațiilor din Asia profund afectată de acesta. (Bai Y, 2020)

Situația răspândirii virusului în lume.

Datele pe care le avem disponibile până în prezent (28 aprilie) sugerează (fără a fi complet demonstrate) că există în circulație două tulpini genetice diferite de coronavirusuri. Unul este un virus cu o rată a deceselor de ordinul 1-3%, cu evoluție lentă în populație și celălalt un virus cu o contagiozitate extrem de mare în comunitate, dar cu un impact minim asupra majorității oamenilor, inclusiv în ceea ce privește mortalitatea.

Numărul persoanelor diagnosticate pozitiv SARS-CoV-2 prin metoda PCR reprezintă doar vârful aisbergului, fără a se cunoaște cu certitudine numărul celor care se găsesc la baza aisbergului. În Islanda se presupune că au existat aproximativ două cazuri nedocumentate de SARS-CoV-2 pentru fiecare caz documentat, existând în continuare multe persoane susceptibile la boală în lipsa imunității de grup și rata de mortalitate fiind ridicată. Folosind testele de detectare a anticorpilor, cercetătorii vor începe să identifice numărul persoanelor care au trecut prin boală ca asimptomatice (Perry Wilson F, 2020). Alte date sunt de la începutul lunii aprilie, furnizate de către cercetătorii germani care au publicat un studiu în urma căruia s-a constatat că 70 din 500 de persoane testate într-o zonă afectată aveau anticorpi coronavirus, adică 14%. Raportat la întreaga populație aceștia au sugerat faptul că la o persoană depistată cu anticorpi mai există 5 altele care posedă anticorpi, dar nu a fost testată. Acest raport în cazul populației din New York este de 10 la 1. Cifrele pot sugera o circulație rapidă a virusului în populație, cu efecte devastatoare, dar care în funcție de fiecare țară în parte (date care vor suferi modificări în anii următori) determină ca un procent din populație să posede anticorpi fără a cunoaște acest lucru (Streeck H, 2020). Ultimele date (24.06.2020) arată că la nivel global erau

infectate 9,5 milioane de persoane iar numărul de decese de 480.000 (Dong E, 2020).

RT-PCR versus metode serologice de diagnostic. Dinamica anticorpilor virali.

În prezent diagnosticul de SARS-CoV-2 se confirmă prin detecția ARN viral, răspunsul în anticorpi la acești pacienți rămânând în mare parte necunoscut. Pentru majoritatea pacienților anticorpii împotriva SARS-CoV-2 apar în primele 15 zile de la debutul infecției.

Dr. Zheng Zhang și colegii acestuia de la Centrul Național de Cercetări Clinice pentru Boli Infecțioase, Spitalul Poporului și Școala de Medicină din Shenzhen, Universitatea de Știință și Tehnologie din Shenzhen, au investigat dinamica apariției anticorpilor totali (Ab), a celor de tip IgM și IgG din probe de sânge recoltate de la 173 de pacienți cu infecție confirmată cu SARS-CoV-2.

Ratele de seroconversie au fost de 93,1% pentru Ab, 82,7% pentru IgM și 64,7% pentru IgG, 12 pacienți rămânând seronegativi pentru testarea Ab, probabil pentru că probele lor au fost recoltate la debutul bolii.

Anticorpii totali au apărut primii, în medie la 11 zile după debutul infecției, urmați de cei de tip IgM (în medie la 12 zile) și IgG (în medie la 14 zile), atât la pacienții critici și la cei cu forme mai ușoare de boală. Singură diferența observată a fost în cazul nivelurilor de Ab, care la aproximativ două săptămâni de la debut au fost semnificativ mai mari în rândul bolnavilor critici comparativ cu cei care prezentau simptomatologie mai ușoară.

Curbele cumulative de seroconversie au ajuns la 100% pentru Ab și IgM la aproximativ o lună după debutul SARS-CoV-2 (Zheng Z, 2020).

Referitor la gradul de sensibilitate al testelor folosite, studiile confirmă faptul că în prima săptămână de boală sensibilitatea diagnosticului a fost mult mai mare pentru testul ARN (RT-PCR) (66,7%) comparativ cu cel folosit pentru testarea anticorpilor (38,3%) dar după ziua a-8-a de boală, testarea anticorpilor a atins o sensibilitate peste 90%, față de 54,0% în cazul testării ARN. Procentele au fost de 100% pentru Ab, 94,3% pentru IgM și 79,8% pentru IgG și 45,5% pentru ARN la 15-39 de zile după debutul bolii. Sensibilitatea testelor diagnostice în funcție de numărul de zile de la debutul bolii în opinia

cercetătorilor conduși de Zhao J este între 1-7 zile de 67% prin detecția ARN virală (RT-PCR), 38% pentru Ab, 29% pentru IgM și 19% pentru IgG. Între 8-14 zile procentele variază la 54% prin detecția ARN viral (RT-PCR), 90% pentru Ab, 73% pentru IgM și 54% pentru IgG iar între 15-39 de zile sensibilitate de 100% o are detecția Ab, urmată de 94% pentru IgM și 80% pentru IgG. 67% pe ultimul loc situându-se detecția ARN virală (RT-PCR) cu un procent de 45% (Zhao J et al, 2020). Cercetări similare au fost conduse și de către Dr. To de la Universitatea din Hong Kong care a urmărit titrarea anticorpilor de la 23 de pacienți diagnosticați cu SARS-CoV-2. Acesta a concluzionat faptul că în contextul în care seroconversia IgM apare în medie la 12 zile de la debutul bolii, utilizarea acestui tip de test în această perioadă pentru diagnosticare ar avea o sensibilitate scăzută. Mai mult decât atât, acesta a afirmat că aproximativ 35% dintre pacienți nu dezvoltă un răspuns de anticorpi Ig G, ceea ce ar putea sugera că este posibil să nu se dezvolte o imunitate protectivă nici după infecție. (To K K-W, 2020)

Rezistența virusului în natură și în mediu

Într-o lucrare online din Lancet Microbe, dr. Pan Y și colegii de la Universitatea din Hong Kong raportează că SARS-CoV-2 poate fi „extrem de stabil într-un mediu favorabil, dar este totodată susceptibil la metodele standard de dezinfectare”.

Cercetătorii au făcut o serie de experimente pentru a testa stabilitatea SARS-CoV-2 în diferite condiții de mediu. În primul rând au măsurat stabilitatea acestuia la temperaturi diferite prin incubarea virusului într-un mediu de transport pe o perioadă de până la 14 zile.

Rezultatele au arătat că virusul este „foarte stabil” la 4°C, este sensibil la căldură (dacă temperatura de incubare a crescut la 70°C, timpul pentru inactivarea virusului a fost redus la 5 minute). După 14 zile la 4°C, reducerea încărcăturii virale a fost minimă spre deosebire de menținerea unei temperaturi de 22°C și o umiditate relativă de 65%, atmosferă în care virusul persistă până la 14 zile. Referitor la supraviețuirea încărcăturii virale pe suprafețe, concluzia a fost că aceasta tinde să se dezintegreze mai repede pe suprafețele care au textura

de tipul hârtiei, lemnului sau pânzei. Încărcătura virală nu a fost detectată pe hârtiile tipărite sau servetele după trei ore, în timp ce pe lemnul tratat și pânză a rezistat timp de două zile. În funcție de tipul suprafețelor s-a ajuns la următoarea concluzie: cu cât suprafețele sunt mai netede, cu atât virusul este detectat mai mult timp (pe sticlă, timp de patru zile, pe oțel inoxidabil, plastic și stratul exterior al măștilor chirurgicale până la șapte zile) (Wu J, 2020). Cunoașterea perioadei de supraviețuire a virusului pe materialele de protecție indiferent de tipul lor este extrem de importantă în contextul asigurării unei protecții eficiente a personalului medical atunci când aprovizionarea este uneori insuficientă din motive lesne de înțeles pe parcursul unei pandemii. Deocamdată studiile sunt în curs, rezultatele puține, unele contradictorii și de aceea este foarte dificil să recomanzi o metodă cu certitudine eficientă în cazul echipamentelor de protecție, fie că ele sunt măști, ochelari de protecție, combinezoane sau altele.

Dr Amy Ho, director medical la John Peter Smith Hospital din Fort Worth Texas și colegii din secția de urgențe a aceluiași spital au făcut unele recomandări în privința condițiilor în care măștile ar putea fi refolosite în această perioadă extrem de solicitantă (Chu DKW 2020). Presupunând faptul că virusul supraviețuiește (în funcție de temperatură și umiditate) timp de până la 7 zile pe măștile N95, acestea pot fi refolosite dacă se păstrează (după scoaterea lor în condiții de maximă siguranță, fără a le atinge) timp de 7 zile în pungi de hârtie sigilate, eventual cu numele persoanei care a purtat-o trecut pe pungă. Întrucât nici o metodă nu este pe deplin cunoscută ca fiind eficientă (metoda cu raze UV sau peroxid de hidrogen) aceasta are avantajul că nu implică deloc costuri financiare. Referitor la asigurarea unei protecții complete a ochilor, aceasta se poate realiza cu ajutorul unui aparat respirator de purificare a aerului (PAPR), dar mai realist cu o vizetă și ochelari de protecție, uneori chiar improvizați, de tipul ochelarilor de sport (de exemplu, pentru racquetball, de înot, de scufundare) care nu permit picăturilor de salivă să ajungă la nivelul ochilor și pot fi spălate cu soluții dezinfectante după purtare. (PanY, 2020; Ye G, 2020; Chu DKW, 2020; van Doremalen N, 2020). Noul coronavirus, SARS-CoV-2, rămâne viabil în aerosoli mai multe ore și pe suprafețe

câteva zile potrivit unui nou studiu. Deși datele indică faptul că stabilitatea noului virus este similară cu cea a SARS-CoV-1 care a provocat epidemia SARS, transmiterea diferă mult (Wit E, 2016). Doctorul Neeltje van Doremalen, din cadrul Laboratorului de Virusologie, Institutul Național de Alergii și Boli Infecțioase din Hamilton, Montana și colegii, a comparat viabilitatea SARS-CoV-2 cu cea a SARS-CoV-1 în aerosoli și pe suprafețe. Persistența unei mari încărcături virale din tractul respirator superior în cazul pacienților cu SARS-CoV-2, ne conduce la concluzia că este posibilă transmiterea aeriană sub formă de aerosoli (<5μm) sau picături (>5μm). În timpul experimentelor, cercetătorii au folosit nebulizatoare pentru a genera aerosoli și au recoltat probe de SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2 la 0, 30, 60, 120 și 180 minute, pe un filtru de gelatină, testând apoi infectivitatea virusurilor pe celulele Vero crescute în cultură. Rezultatele au demonstrat că ambele virusuri au un timp de înjumătățire mediu în aerosoli de 2,7 ore (range), 1,65 ore pentru SARS-CoV-1, față de 7,24 ore pentru SARS-CoV-2. În următoarea etapă au testat cantități antigenice virale similare cu cele găsite în căile respiratorii superioare și inferioare umane pe o multitudine de suprafețe timp de până la 7 zile, în condiții de umiditate și temperatură similare mediului din gospodăria sau intraspitalicesc. Persistența virusului pe stratul exterior al măștilor chirurgicale timp de până la 7 zile poate facilita transmiterea lui mai ales prin atingerea frecventă cu mâna a măștii în timpul purtatului. La temperatura camerei, de 22°C, dezinfectanții și substanțele clorigene obișnuite au distrus virusul în cinci minute (van Doremalen N, 2020). Deși există studii care arată că virusul poate rămâne viabil pe anumite suprafețe în condiții ideale, transmiterea SARS-CoV-2 de pe suprafețe contaminate cu virus nu a fost documentată.

Căile de transmitere.

Fiind vorba de un agent patogen nou implicat în patologia umană, întrebările privitoare la modalitățile de transmitere în contextul încercării de limitare a răspândirii lui sunt pertinente și necesită răspunsuri cât mai rapide. Noul coronavirus se transmite cu ușurință de la bolnavi, persoane asimptomatice sau presimptomatice, interuman, printr-o varietate de căi, nu

toate cunoscute până în acest moment. De aceea diferitele studii au încercat să răspundă la întrebări legate de posibilitatea de transmitere aeriană, fecal-orală, prin intermediul obiectelor sau altele. Fiind un virus a cărui contagiozitate a alertat specialiștii epidemiologi din prima clipă, evident că prima întrebare s-a referit la modalitatea de transmitere aeriană. Cercetările întreprinse de către oamenii de știință din China au condus la ideea că noul coronavirus s-ar transmite mult mai ușor decât virusul gripal, chiar de către pacienții asimptomatici. Spre deosebire de sindromul respirator acut sever (SARS), care provoacă infecții profunde la nivelul tractului respirator inferior care pot evolua către pneumonie, SARS-CoV-2 este prezent atât la nivelul căilor respiratorii superioare cât și a celor inferioare, aspect care conduce la posibilitatea acestui virus de a produce pneumonie dar și la o transmitere mai facilă (Huang C, 2020). Cercetătorii din provincia Guangdong au monitorizat titrul de coronavirus la 18 pacienți. Atât la pacientul care era asimptomatic, cât și la cei 17 care prezentau simptome (febră de exemplu), încărcăturile virale de la nivelul nasului și gâtului erau similare, ceea ce ne confirmă încă o dată că în ambele situații transmiterea este posibilă. De asemenea studiul ne determină să presupunem că acest nou coronavirus, din punct de vedere al modului de transmitere, poate fi comparat cu virusul gripal și nu cu SARS-CoV1, observație importantă în stabilirea deciziilor care vor fi luate pentru limitarea și întreruperea lanțului de transmitere (Sung-Han K, 2016).

Transmiterea fecal-orală ar putea fi o modalitate viabilă? Dr. Wu J de la Universitatea Sun Yat-sen, Zhuhai, provincia Guangdong, China, și colegii săi au recoltat probe respiratorii și fecale de la 74 de pacienți diagnosticați cu SARS-CoV-2 prin tehnici de real time PCR (RT-PCR) în intervalul 16 ianuarie -15 martie 2020. Probele fecale de la 33 de pacienți (45%) au fost negative pentru ARN SARS-CoV-2, în timp ce în tampoanele respiratorii încărcăturile virale au rămas pozitive în medie 15,4 zile de la debutul primului simptom. Evoluția în timp a demonstrat că la 41 de pacienți (55%) probele respiratorii au rămas pozitive pentru ARN SARS-CoV-2 pentru o medie de 16,7 zile, iar probele fecale pentru o medie de 27,9 zile după debutul primului simptom.

Prezența ARN-ului viral în materiile fecale nu a fost asociată cu existența simptomatologiei digestive, la fel cum nu a fost găsită o asociere între evoluția severă a bolii și intervalul necesar identificării ARN-ului viral în fecale (Huang C, 2020).

În prezent, externarea unui pacient are loc atunci când nu mai prezintă simptome relevante și există cel puțin două rezultate negative secvențiale prin RT-PCR a probelor de spută sau ale tractului respirator colectate la mai mult de 24 de ore între ele. La peste jumătate dintre pacienți, probele fecale au rămas pozitive pentru ARN SARS-CoV-2 pentru o medie de 11,2 zile după ce probele de tract respirator au devenit negative pentru ARN-SARS-CoV-2, ceea ce implică faptul că virusul își continuă replicarea activă în tractul gastro-intestinal al pacientului și că transmiterea fecal-orală ar putea apărea după clearance-ul viral în tractul respirator. Cu toate că nu s-au raportat cazuri de transmitere pe cale fecal-orală pentru SARS-CoV-2, infecția fiind puțin probabilă în spațiile de carantină, în spitale sau la domiciliu, aceasta poate fi luată în discuție în cazul pensiunilor, hostelurilor, trenurilor, autobuzelor și navelor de croazieră. (Goh GK-M, 2020; Yeo C, 2020; Munster VJ, 2020; Bai Y, 2020).

Concluzii

Toate datele publicate până în prezent confirmă încă o dată nevoia de cunoaștere a acestui nou tip de virus circulant în contextul unei contagiozității crescute, demonstrată deja prin numărul mare al persoanelor infectate și al deceselor. Timpul scurt care s-a scurs de la apariția acestui nou tip de virus până în prezent ne-a permis să cunoaștem puține aspecte care să ne permită să împiedicăm creșterea numărului de cazuri astfel încât această boală să fie ținută sub control. Faptul că în prezent putem să identificăm virusul, să știm parțial sensibilitatea lui în mediul extern și să cunoaștem căile de transmitere este important dar nu suficient. Pentru a face o caracterizare cât mai completă și corectă avem nevoie de mult mai multe date. Aceasta poate să fie realizată printr-o creștere a testărilor folosind la maxim capacitatea de identificare a laboratoarelor, prin derularea unui studiu de seroprevalență în care să fie incluse grupele populaționale la risc (cadre medicale, personal în relații cu

publicul, angajați ai instituțiilor de ocrotire socială, pompieri, poștași, poliție, angajați ai magazinelor mari care vin în contact zilnic cu sute de persoane), precum și prin derularea unor anchete epidemiologice care să urmărească în afara identificării contactilor și alte aspecte care ar putea caracteriza acest tip nou de virus.

Cu cât acestea se vor derula coordonat, cu mare celeritate iar informațiile obținute vor fi publicate și vor fi mai numeroase cu atât vom putea beneficia de mai multe „arme” cu care să limităm răspândirea acestuia, să scădem complicațiile generate și să descoperim atât o metodă terapeutică eficientă cât și una profilactică specifică.

Bibliografie

- [1] Bai Y, Yao L, Wei T et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; (published online Feb 21.)
- [2] Chan J.F, Yuan S, Kok K.H, To K.K, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip C.C, Poon R.W, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395 (2020), pp. 514-523
- [3] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia, *Clin Chem*. 2020; (published online Jan31) DOI:10.1093/clinchem/hvaa029
- [4] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*, 14 (2016), pp. 523-534
- [5] Dong E, Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis*. 20, 533–534 (2020).
- [6] Fehr A, Channappanavar R, Perlman S. Middle East, Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus *Annu. Rev. Med.*, 68 (2017), pp. 387-399
- [7] Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN. Rigidity of the outer shell predicted by a protein intrinsic disorder model sheds light on the COVID-19 (Wuhan-2019-nCoV) infectivity. *Biomolecules*. 2020; 10: e331.
- [8] Guan Y, Zheng B.J, Y.Q. He Y.Q, Liu X.L, Zhuang Z.X, Cheung C.L., Luo S.W, Li P.H, Zhang L.J, Guan Y.J, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China, *Science*, 302 (2003), pp. 276-278
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, L. Zhang L., Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet*, China (2020)
- [10] Lau S, Woo P.C, Li K, Huang Y, Tsoi H.W, Wong B.H, Wong S.S, S.Y. Leung S.Y, Chan K.H, K.Y. Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 (2005), pp. 14040-14045
- [11] Li F, Li W, Farzan M, Harrison S. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor *Science*, 309 (2005), pp. 1864-1868
- [12] Mark L. SARS-CoV-2: What's in a name? <https://www.medscape.com/viewarticle/925710>. Feb 25. 2020
- [13] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment. *N Engl J Med*. 2020; 382: 692-694
- [14] Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; (published online Feb 24) [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- [15] Perry Wilson F. Reopen Society Now? Let's Not Land This Plane Blindfolded. Aprilie 21, 2020 https://www.medscape.com/viewarticle/928969#vp_2
- [16] Streeck H. Vorläufiges Ergebnis und Schlussfolgerungen der COVID-19 Case-Cluster-Study (Gemeinde Gangelst). <https://www.land.nrw.online> Apr 9, 2020
- [17] Sung-Han K. Extensive Viable Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus Contamination in Air and Surrounding Environment in MERS Isolation Wards *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 3, 1 August 2016, Pages 363–369
- [18] To K K-W. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. www.thelancet.com/infection Vol 20 May 2020:565
- [19] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al., Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1., *N Engl J Med*. 2020; (published online March 17.)
- [20] Wang C, Horby P.W, Hayden F.G, Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395 (2020), pp. 470-473
- [21] Wu J. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clinical Infectious Diseases*, ciae557, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae557>

- [22] Ye G ,Lin H ,Chen L et al. Environmental contamination of the SARS-CoV-2 in healthcare premises: an urgent call for protection for healthcare workers.medRxiv. 2020; (published online March 16.) (preprint).
- [23] Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; (published online Feb 19.2020)
- [24] Zhao J et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect.Dis .2020 Mar 28
- [25] Zheng Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. <https://www.sfnfdt.org> online Mars 2020
- [26] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, et al.A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.N Engl J Med., 382 (2020), pp. 727-733

Contribuția autorilor: culegerea datelor MC, CC, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MC, CC; scriere-pregătirea textului inițial; revizuire și editare: MC, CC

Conflict de interese: nu există